n is the number of subjects with at least one adverse event in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed. When reporting incidence, a subject is only counted once if they ever experience an event within the SOC or individual PT. SOC and PT are based on Version 19.0 of the MedDRA coding dictionary.
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.3.3.1

- 眼以外の TEAE の発現割合は、STN1013900 群（23.4%）に比べてチモロール群（25.5%）でわずかに高かった。臨床的に意義のある心拍数減少がチモロール群で認められたが、STN1013900 群では認められなかった。
- 投与後 3 ヵ月に認められた眼圧下降は、6 ヵ月間の投与期間全体を通じて同程度のレベルで維持された。

2.7.6.14.2.6 結論

有効性の結論：

有効性の主要評価は投与後 3 ヵ月に実施した。3 ヵ月の投与期間を通じて、すべての時点で、0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は 0.5%チモロール点眼液の BID 投与に対して非劣性であることが示され、平均眼圧は STN1013900 群で 16.3～17.9 mmHg、チモロール群で 16.7～17.6 mmHg の範囲であった。予め規定された副次的解析では、ベースライン眼圧が 30 mmHg 未満の被験者集団でも、0.02% STN1013900 点眼液の非劣性が示された。

安全性の結論：

有害事象の精査、並びに眼パラメータ、バイタルサイン及び臨床検査所見の評価に基づき、OAG 又は OHT の被験者において 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全で、忍容性は概して良好であると考えられた。3 ヵ月時点で認められた眼圧の下降は持続的で、投与期間全体を通してタキフィラキシーの徴候は認められなかった。

2.7.6.15 外国第Ⅲ相観察研究（AR-13324-OBS01）（参考資料）

添付資料 5.3.5.2-2

治験の標題: AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験で角膜沈着物が発現した被験者を対象とした前向き、焦点化、非介入（観察）試験	
治験責任医師: [redacted] 他、計 10 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 10 医療機関	
医学専門家: 該当なし	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.15.1 治験方法の概略

2.7.6.15.1.1 目的

本試験の主要目的は、初回来院時点で角膜沈着物（渦巻き角膜）が認められた AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験の被験者を対象に、VF-14 質問票及び Pelli-Robson コントラスト感度 (CS) 検査を用いて視機能を評価することであった。

本試験の副次目的は、アミオダロン誘発性の渦巻き角膜についての公表されている評価尺度（Orlando 1984）を用いて角膜沈着物（渦巻き角膜）の経時的な変化を評価することであった。

注：以前、MedDRA コーディングは「角膜沈着物」であった。本報告書は最新の MedDRA コーディングである「渦巻き角膜」で表している。

2.7.6.15.1.2 治験方法

本試験は、AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験において渦巻き角膜が発現した被験者を対象に追跡調査を行い、追加の安全性データを収集することを目的にデザインされた焦点化、前向き、多施設共同、非介入（観察）コホート研究であった。

片眼又は両眼（OD/OS/OU）の角膜渦巻き／角膜混濁／角膜上皮下沈着物／渦状上皮症／渦巻き角膜／渦巻き状角膜からなる有害事象 (AE) 用語により特定された AR-13324-CS301 試験又は AR-13324-CS302 試験の被験者を本試験への参加に適格とした。

20■ 年■ 月■ 日に、2 試験の安全性データベースを検索し、適格な被験者を特定した。20■ 年■ 月■ 日の日付は、治験依頼者が FDA との申請前相談で得た本件に関する正式な FDA ガイダンスを受領した翌日である。この日付の時点で、実施中の AR-13324-CS302 試験を継続していたすべての被験者が 6 ヵ月以上の治験薬投与を完了していた。

適格な被験者を以下の 3 つの異なるサブグループのいずれかに分類した。

1. 第 1 群：渦巻き角膜が発現し、AR-13324-CS302 試験に登録され、試験を継続中の被験者
2. 第 2 群：渦巻き角膜が発現し、AR-13324-CS301 試験又は AR-13324-CS302 試験を完了した被験者
3. 第 3 群：渦巻き角膜が発現し、AR-13324-CS301 試験又は AR-13324-CS302 試験のいずれかにおいて、早期に投与を中止又は試験を中止した被験者

注：物流上の理由から、本試験に参加するために選択されたすべての治験実施医療機関は、20■ 年■ 月■ 日の時点で、この角膜所見を有する被験者が 2 例以上いなければならない。

AR-13324-CS302 試験の最後の患者の最終来院は 20■ 年■ 月■ 日であったが、これは AR-13324-OBS01 試験の治験実施計画書を最終決定し、IRB の承認を受ける前であった。したがって、第 1 群に登録された被験者はいなかった。また、AR-13324-CS301 試験で報告された渦巻き角膜の全症例は、AR-13324-OBS01 試験開始までに回復した。したがって、AR-13324-CS301 試験の被験者は登録されなかった。本報告書には、AR-13324-CS302 試験の第 2 群及び第 3 群の被験者を対象とした解析及び考察のみを示す。

第 2 群及び第 3 群の被験者は初回来院し、最新の眼局所及び全身の既往歴を提供し、Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力検査及び渦巻き角膜のグレード分類を受けた。初回来院時に渦巻き角膜の所見が認められない被験者は、この来院を最終来院とし、観察試験対象から除外された。角膜所見の持続を指摘された被験者は、2 週間の間隔をあけて再び来院し、視機能質問票 (VF-14) を自身で記入し、CS 検査を受けた。渦巻き角膜が持続しているすべての被験者は 1 ヵ月に 1 回のサーベイランス来院をし、3 ヵ月間又は消失又は安定するまで ETDRS 視力検査及び渦巻き角膜のグレード分類を受けた。3 ヵ月時点で渦巻き角膜が持続していた場合、被験者は 2 ヵ月ごとに来院し、ETDRS 視力検査及び渦巻き角膜のグレード分類を受け、渦巻き角膜グレードに悪化がないこととして定義される消失又は安定するまで継続した。両眼の角膜グレードが 0 又は安定していることが確認された時点で、被験者は 2 週間の間隔をあけて再度来院し、CS 検査、ETDRS 視力検査を受け、VF-14 質問票を再度実施して本試験を完了した。

2.7.6.15.1.3 被験者数

検定に基づく症例数の算出は実施しなかった。治験実施計画書の作成中に、選択及び除外基準に適合する計約 150 例の被験者を可能性のある被験者として特定した。

2.7.6.15.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

初回来院時点で角膜沈着物（渦巻き角膜）が認められた AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験の被験者

(2) 選択基準

1. 20■ 年■ 月■ 日のカットオフ日時点で、角膜渦巻き／角膜混濁／角膜上皮下沈着物／渦巻き状上皮症／渦巻き角膜／渦巻き状角膜／渦状角膜症）からなる有害事象用語で試験期間中に角膜沈着物（渦巻き角膜）が発現した AR-13324-CS301 試験又は AR-13324-CS302 試験に参加中又は過去に参加した被験者
2. 上記カットオフ日後の試験参加期間中に角膜沈着物（渦巻き角膜）が発現し、観察試験が実施されている治験実施医療機関で組入れられた AR-13324-CS302 試験の被験者
3. 同意文書に署名し、予定された来院に参加する能力と意思があること

(3) 除外基準

1. AR-13324-CS301 試験又は AR-13324-CS302 試験に参加中に角膜沈着物（渦巻き角膜）が発現しなかった被験者は、この焦点化観察試験への参加から除外した
2. 以前に AR-13324-CS301 試験又は AR-13324-CS302 試験に参加し、参加中に角膜沈着物（渦巻き角膜）が発現した被験者で、以下に該当する場合は除外した
   a. 他の臨床試験に現在登録されている
   b. 上記の試験を完了後に別の臨床試験に登録されている
   c. 他の臨床試験への登録を計画している

2.7.6.15.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

該当しない。

(2) 用法・用量

該当しない。

(3) 投与期間

該当しない（本試験は観察試験であり、治験薬又は他の試験治療の使用はなかった）。本試験では、渦巻き角膜が消失又は安定するまで被験者を追跡した。

2.7.6.15.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1. 来院及び手順のスケジュール - 第 2 群及び第 3 群（全被験者）

サーベイランス計画 – 第 2 群及び第 3 群 [1] 手順	観察試験 来院 1（CS302 試験終了後）	観察試験 来院 2（来院 1 から 2 週間以内）	月 1 回の来院を 3 回（渦巻き角膜が持続する場合）	3 回目の月 1 回の来院後、2 ヵ月に 1 回の来院（渦巻き角膜が持続する場合）	消失／安定後の最終来院 [2]
同意取得	X				
眼局所及び全身の既往歴の確認／更新	X	X	X	X	
併用薬の確認	X	X	X	X	X
眼局所及び全身の既往歴の症状／評価	X	X	X	X	X
VF-14 質問票		X			X
BCVA (ETDRS)	X	X	X	X	X
CS		X			X
渦巻き角膜のグレード分類	X		X	X	

略語：CS302 = AR-13324-CS302

1. 来院 1 で渦巻き角膜が認められない場合、被験者は記載した手順を完了し、本試験を完了することとした。来院 1 で渦巻き角膜が認められる場合、被験者は ETDRS 検査、VF-14 質問票、及び CS 検査のために 2 週間以内に来院することとした。来院 2 の後、被験者は月 1 回の来院を 3 回、又は消失若しくは安定するまで再来院することとした。3 回目の来院時に消失又は安定が認められない場合、被験者は消失又は安定するまで 2 ヵ月に 1 回来院して試験を継続することとした。
2. 両眼の評価スコアが 0 であるか、安定が確認された時点で試験を完了すること。

Source: 添付資料 5.3.5.2-2 Protocol Amendment 1, Appendix 16.1.1.

2.7.6.15.1.7 評価項目

(1) 安全性評価項目

1) 主要評価項目

- Pelli-Robson コントラスト感度 (CS) 検査
- ETDRS による最高矯正視力 (BCVA)
- 視覚機能質問票 (VF-14)

2) 副次評価項目

- 渦巻き角膜のグレード分類
- 渦巻き角膜の消失／安定までの期間

2.7.6.15.1.8 統計手法

(1) 解析対象集団

本試験に登録されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を投与群毎に要約し、すべての被験者について一覧にした。

(3) 安全性

登録時に渦巻き角膜が認められた被験者では、CS 及び視力を眼毎に（すなわち、被験者の両眼に渦巻き角膜が認められる場合は両眼を対象とする）初回評価時及び追跡調査来院時について、さらに、初回評価からの変化（視力については、AR-13324-CS302 試験のベースラインからの変化も記入）を、投与群毎、観察試験群毎及び所定の来院時における渦巻き角膜の持続の有無毎に要約した。VF-14 スコアも被験者毎に同様に要約した。

渦巻き角膜グレードは、上述の視機能パラメータと同様の方法で、眼毎に初回来院時及び追跡調査来院時に要約した。

また、AR-13324-CS302 試験の被験者について、渦巻き角膜の事象の持続期間及び治験薬投与中の渦巻き角膜の消失の有無を含む追跡情報を、投与群毎、観察試験群毎及び 0.02% STN1013900 点眼液を投与された全被験者毎に要約した。

渦巻き角膜を 0 とグレード付けした最初の来院時点での各評価項目について、記述統計量を示した。この要約には、試験登録時に渦巻き角膜を有していなかった被験者を含めた。追加の要約として、渦巻き角膜グレードが 0 以外の被験者の最終来院及び渦巻き角膜グレードが安定していた被験者の最終来院を含めた。

2.7.6.15.2 結果の要約

2.7.6.15.2.1 症例の内訳

本試験には、治験実施医療機関 10 施設から計 47 例の被験者が登録されたが、2 例で来院 1 の時点で眼科病歴として角膜上皮混濁が確認された。角膜上皮混濁は、渦巻き角膜の交絡因子であるため、これら 2 例は直ちに試験中止とした。したがって、本解析報告には 45 例を含めた。

すべての適格被験者について、解析対象集団、試験完了、及び試験中止を投与群毎に要約し、一覧を表 2.7.6.15-2 に示す。要約表には、登録時に渦巻き角膜のない被験者を含め、全解析対象集団の被験者数及び割合を含めた。完了した被験者及び中止した被験者の数及び割合も含めた。被験者の中止理由も要約する。「その他」と記載された 2 例の被験者は、渦巻き角膜を引き起こすことが知られており、渦巻き角膜の交絡因子であるアミオダロンの投与中であったため、試験を中止した。

表 2.7.6.15-2. Summary of Subject Disposition, by Treatment Group (All Study Groups) Safety Population

	0.02% STN1013900 QD N=25 n (%)	0.02% STN1013900 BID N=20 n (%)	All Subjects N=45 n (%)
Number of Subjects Without Corneal Verticillata at Entry	10 (40.0)	16 (80.0)	26 (57.8)
Analysis Populations			
Safety	25 (100.0)	20 (100.0)	45 (100.0)
Study Completion			
Completed	22 (88.0)	20 (100.0)	42 (93.3)
Discontinued	3 (12.0)	0	3 (6.7)
Missing	0	0	0
Reason for Subject Discontinuation			

Confidential

Withdrawal of Consent	0	0	0
Lost to Follow-Up	1 (4.0)	0	1 (2.2)
Investigator Decision	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Death	0	0	0
Other	2 (8.0)	0	2 (4.4)

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group.
Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.1.2.1.

2.7.6.15.2.2 解析対象集団

本試験に登録されたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。試験登録時に渦巻き角膜が認められた被験者のみ、視機能データ（CS 及び VF-14 質問票）を収集し、要約した。来院 1 で両眼の渦巻き角膜がグレード 0 であった被験者は、その来院後に試験を中止した。被験者の ETDRS 視力及び渦巻き角膜のグレード分類を対応する一覧に示した。

2.7.6.15.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の渦巻き角膜の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.15-3 及び表 2.7.6.15-4 に要約する。すべての投与群の被験者の平均年齢は 69.4 (±9.82) 歳、範囲は 50～83 歳であった。65 歳以上の被験者の割合 (71.1%) は、65 歳未満の被験者 (28.9%) より多かった。被験者の大半が白人 (95.6%) で、40%がヒスパニック系又はラテン系であった。虹彩の色は茶／黒 (62.2%) が最も多く、次いで青／グレー／緑 (26.7%) であった。AR-13324-CS302 試験の被験者集団と比較すると、年齢は本試験の被験者集団の方がわずかに高く（本試験の平均 69.4 歳に対し、QD 群 65.3 歳、BID 群 64.1 歳）、白人被験者の割合も本試験の方が高かった（95.6%に対し、QD 群 70.9%、BID 群 69.7%）。ただし、これらの差は前の試験で渦巻き角膜が認められた後、本試験に登録された被験者を表したものにすぎない。

表 2.7.6.15-3. Demographics and Baseline Characteristics

	0.02%STN1013900 QD (N=25)	0.02%STN1013900 BID (N=20)	All 0.02% STN1013900 (N=45)
Gender - n (%)			
Male	16 (64.0)	6 (30.0)	22 (48.9)
Female	9 (36.0)	14 (70.0)	23 (51.1)
Age (years)			
n	25	20	45
Mean	71.2	67.2	69.4
SD	10.06	9.31	9.82
Median	73.0	67.5	71.0
Range (Min, Max)	50, 83	50, 83	50, 83
Age (years) - n (%)			
< 65	6 (24.0)	7 (35.0)	13 (28.9)
>= 65	19 (76.0)	13 (65.0)	32 (71.1)
Race - n (%)			
Asian	0	1 (5.0)	1 (2.2)
Black or African American	0	1 (5.0)	1 (2.2)
Caucasian	25 (100.0)	18 (90.0)	43 (95.6)
Native American	0	0	0
Multiple	0	0	0
Other	0	0	0
Ethnicity - n (%)			

	0.02%STN1013900 QD (N=25)	0.02%STN1013900 BID (N=20)	All 0.02% STN1013900 (N=45)
Hispanic or Latino	11 (44.0)	7 (35.0)	18 (40.0)
Not Hispanic or Latino	14 (56.0)	13 (65.0)	27 (60.0)
Iris Color - n (%)			
Blue/Grey/Green	9 (36.0)	3 (15.0)	12 (26.7)
Brown/Black	13 (52.0)	15 (75.0)	28 (62.2)
Hazel	3 (12.0)	2 (10.0)	5 (11.1)
Other	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.1.1.1.

表 2.7.6.15-4. Baseline Characteristics of Corneal Verticillata

	0.02% STN1013900 QD (N=25)	0.02% STN1013900 BID (N=20)	All 0.02% STN1013900 (N=45)
Have Corneal Verticillata at Study Entry			
OD only	0	0	0
OS only	0	0	0
OU	15 (60.0)	4 (20.0)	19 (42.2)
None	10 (40.0)	16 (80.0)	26 (57.8)
Duration of Investigational Product Prior to Start of Corneal Verticillata (Days)-OD			
n	25	20	45
Mean	166.0	110.0	141.1
SD	97.23	67.97	89.13
Median	175.0	92.0	93.0
Range (Min, Max)	40, 368	41, 268	40, 368
Duration of Investigational Product Prior to Start of Corneal Verticillata (Days) - OS			
n	24	20	44
Mean	165.2	108.6	139.5
SD	99.24	68.06	90.16
Median	174.5	91.5	92.0
Range (Min, Max)	40, 368	41, 268	40, 368
Number of Doses Prior to Start of Corneal Verticillata -OD			
n	25	20	45
Mean	166.0	220.0	190.0
SD	97.23	135.95	117.79
Median	175.0	184.0	180.0
Range (Min, Max)	40, 368	82, 536	40, 536
Number of Doses Prior to Start of Corneal Verticillata -OS			
n	24	20	44
Mean	165.2	217.1	188.8
SD	99.24	136.12	118.90
Median	174.5	183.0	177.5
Range (Min, Max)	40, 368	82, 536	40, 536

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.

Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.1.1.1.

45 例中、試験開始時に渦巻き角膜が認められていた被験者は 19 例で、そのうち 2 例はアミオダロン投与を受けていたため試験中止とした。残りの 17 例では来院 1 の時点で渦巻き角膜が持続しており、両眼で認められていた。全体として、治験薬の投与開始から渦巻き角膜の発現までの平均期間は、右眼で 141.1 日間（範囲＝40～368 日間）、及び左眼で 139.5 日間（範囲＝40～368 日間）であった。渦巻き角膜発現までの投与回数も右眼及び左眼で類似しており、渦巻き角膜発現までの平均投与回数は、右眼で 190.0 回（範囲＝40～536 回）、左眼で 188.8 回（範囲＝40～536 回）であった。BID 群の被験者は QD 群の被験者よりも発現が早く、BID 群及び QD 群での治験薬への平均曝露期間はそれぞれ、右眼では 110 日及び 166 日、左眼では約 109 日及び 165 日であった。BID 群の被験者は QD 群の被験者よりも発現前の投与回数が多く、BID 群及び QD 群での治験薬の平均投与回数はそれぞれ、右眼では 220 回及び 166 回、左眼では 217 回及び 165 回であった。

2.7.6.15.2.4 安全性

(1) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) コントラスト感度

CS 検査の平均値及びベースライン（本試験の来院 2）からの平均変化量の要約を、投与群及び渦巻き角膜の状態毎に表 2.7.6.15-5 に示す。初回評価時及び最終来院時について、眼毎に（つまり、被験者の両眼に渦巻き角膜がある場合は、両眼を含む）渦巻き角膜が認められた被験者を対象に CS を要約する。来院 1 では 19 例（QD 群 15 例、BID 群 4 例）に渦巻き角膜が認められ、全被験者が両眼性の渦巻き角膜であった。19 例中 2 例は渦巻き角膜を引き起こすことが知られているアミオダロンの投与を受けていた。1 例は来院 1 後、もう 1 例は来院 2 のベースライン CS 検査及び VF-14 質問票を完了した後に、試験を中止した。

渦巻き角膜の消失又は安定により試験を中止した被験者について、最終来院時のグレード及びベースライン（来院 2）からの平均変化量を要約する。

来院 2 時点の 36 眼について、Pelli-Robson チャートを使用した CS 検査の平均値は 1.56（中央値＝1.60）であった。渦巻き角膜の消失／安定後の最終来院時点の 32 眼について、来院 2 からの変化量の平均値及び中央値は 0.00 であった。したがって、渦巻き角膜の消失は、CS スコアの臨床的に意義のある変化には関連していなかった。来院 2 での CS 検査から最終来院での CS 検査までの平均期間は、被験者 16 例で 145.3 日間（中央値＝158 日間）であった。Pelli-Robson CS 検査の結果の平均値は、緑内障の被験者の結果と一致していた。

表 2.7.6.15-5. Mean and Mean Change from Visit 2 in CS Score, by Treatment Group (All Study Groups)

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change from V2	Value	Change from V2	Value	Change from V2
V2: Within 2 Weeks of V1						
n (eyes)	28		8		36	
Mean	1.54		1.64		1.56	
SD	0.160		0.205		0.173	
Median	1.60		1.63		1.60	
Range (Min, Max)	1.2, 1.9		1.4, 2.0		1.2, 2.0	

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change from V2	Value	Change from V2	Value	Change from V2
Final Visit: After Resolution/Stabilization of Corneal Verticillata						
n (eyes)	24	24	8	8	32	32
Mean	1.53	0.01	1.63	-0.01	1.56	0.00
SD	0.223	0.190	0.220	0.058	0.223	0.166
Median	1.65	0.03	1.63	0.00	1.65	0.00
Range (Min, Max)	1.0, 1.9	-0.7, 0.3	1.4, 2.0	-0.1, 0.1	1.0, 2.0	-0.7, 0.3
Duration Between V2 and Final Visit (Days)						
n (subjects)	12		4		16	
Mean	150.0		131.3		145.3	
SD	80.40		108.03		84.52	
Median	158.0		104.0		158.0	
Range (Min, Max)	29, 292		46, 271		29, 292	

Note: The column header N represents the number of subjects.
Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.2.1.1.

2） 視力

最高矯正視力の測定を、視機能評価の一環として、すべての来院時に実施した。

スコア及びベースラインからのスコアの変化量を眼毎に投与群毎及び渦巻き角膜の状態毎に表2.7.6.15-6に要約する。評価した全被験者について、最終来院時点でのBCVAのベースラインからの変化量の平均値及び中央値はそれぞれ－0.026及び－0.020であった。

同様に、本追跡調査観察試験の最終来院時点での32眼について、BCVAの来院2からの変化量の平均値及び中央値はそれぞれ－0.037及び－0.030であった。したがって、渦巻き角膜の消失は、視力に関して臨床的に意義のある影響には関連していなかった。

来院2（渦巻き角膜あり）のBCVAの変化量の平均値及び中央値は、AR-13324-CS302試験のベースライン（渦巻き角膜なし）と比較して、それぞれ0.007及び0.000であったことから、同様に、本観察試験で渦巻き角膜の有無が、視力に関して臨床的に意義のある変化に関連しなかったことを示している。

表 2.7.6.15-6. Mean and Mean Change from Visit 2 and Baseline (AR-13324-CS302) in Visual Acuity Scores (logMAR), by Treatment Group and Corneal Verticillata Status (All Study Groups)

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change from Baseline[1]	Value	Change from Baseline[1]	Value	Change from Baseline[1]
V2: Within 2 Weeks of V1						
n (eyes)	28	28	8	8	36	36
Mean	0.084	0.018	-0.038	-0.033	0.057	0.007
SD	0.1411	0.1004	0.0959	0.0709	0.1409	0.0961
Median	0.100	0.020	-0.030	-0.020	0.040	0.000
Range (Min, Max)	-0.20, 0.32	-0.20, 0.20	-0.20, 0.10	-0.14, 0.08	-0.20, 0.32	-0.20, 0.20

Confidential

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change from Baseline[1]	Value	Change from Baseline[1]	Value	Change from Baseline[1]
Final Visit: After Resolution/Stabilization of Corneal Verticillata						
n (eyes)	24	24	8	8	32	32
Mean	0.020	-0.038	0.003	0.008	0.016	-0.026
SD	0.1463	0.1165	0.1159	0.0725	0.1377	0.1079
Median	0.000	-0.040	0.010	0.010	0.000	-0.020
Range (Min, Max)	-0.26, 0.32	-0.26, 0.22	-0.18, 0.16	-0.10, 0.10	-0.26, 0.32	-0.26, 0.22
Change from V2 to Final Visit						
n (eyes)	24		8		32	
Mean	-0.063		0.040		-0.037	
SD	0.0966		0.0586		0.0987	
Median	-0.050		0.020		-0.030	
Range (Min, Max)	-0.30, 0.14		-0.04, 0.12		-0.30, 0.14	

[1] Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to the first dose of study medication in study AR-13324-CS302.
Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.2.2.1.

3) 視覚機能質問票（VF-14）

VF-14 質問票は、試験開始時に渦巻き角膜を有していた被験者が来院 2 の時点で回答した。渦巻き角膜が消失／安定した被験者は、最終来院時点でも VF-14 質問票に回答した。

スコア 100 は、被験者が質問票に記載されたすべての活動を実施可能であることを示す。スコア 0 は、被験者が視覚機能によって、質問票に記載されたいずれの活動も実施不可能であることを示す。

VF-14 スコアの平均値及び来院 2 からの平均変化量を表 2.7.6.15-7 に要約する。

来院 2 時点での被験者 18 例の VF-14 スコアの平均値は 91.01（中央値＝94.51）であった。渦巻き角膜の消失／安定後の最終来院時点で、被験者 16 例のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、それぞれ－3.66 及び 0.00 であった。したがって、渦巻き角膜の消失は、VF-14 スコアの臨床的に意義のある変化には関連していなかった。本試験での VF-14 スコアの平均値及び中央値は、一般的な緑内障患者集団を対象とした公表済みの調査結果の内容に一致している。

表 2.7.6.15-7. Mean and Mean Change from Visit 2 in Visual Function Index (VF-14) Score, by Treatment Group (All Study Groups)

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change from V2	Value	Change from V2	Value	Change from V2
V2: Within 2 Weeks of V1						
n (subjects)	14		4		18	
Mean	88.69		99.11		91.01	
SD	10.153		1.786		9.961	
Median	91.37		100.00		94.51	

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change from V2	Value	Change from V2	Value	Change from V2
Range (Min, Max)	70.5, 100.0		96.4, 100.0		70.5, 100.0	
Final Visit: After Resolution/Stabilization of Corneal Verticillata						
n (subjects)	12	12	4	4	16	16
Mean	89.96	1.22	80.80	-18.30	87.67	-3.66
SD	7.500	8.983	34.913	33.132	17.373	18.840
Median	91.07	0.00	97.32	-2.68	92.86	0.00
Range (Min, Max)	78.6, 100.0	-10.7, 26.0	28.6, 100.0	-67.9, 0.0	28.6, 100.0	-67.9, 26.0

Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.2.3.1.

4） 渦巻き角膜のグレード分類

渦巻き角膜の評価は、来院 1、及び毎月／隔月の追跡調査来院すべてで実施した。被験者の追跡は、両眼の渦巻き角膜が消失するまで実施した。すなわち、前回来院で消失と判定された側の眼についても、もう片方の眼の渦巻き角膜が持続している場合は再評価した。

渦巻き角膜のグレード分類の平均及びベースラインからの平均変化量を投与群及び渦巻き角膜の状態毎に表 2.7.6.15-8 に詳述する。

来院 1 で渦巻き角膜と評価された 90 眼のうち、38 眼では渦巻き角膜が持続しており、その平均グレードは 1.76 であった。追跡調査来院 3～8 の来院では、再検査対象及び渦巻き角膜持続中のすべてで、来院 1 からの平均変化量に以下の改善が認められた：

- 来院 3（毎月来院の 1 回目）では、34 眼で来院 1 から平均－0.47 の改善を認めた。このうち 25 眼では渦巻き角膜が持続していたが、平均－0.20 の改善を認めた。
- 来院 4（毎月来院の 2 回目）では、26 眼で来院 1 から平均－0.35 の改善を認めた。このうち 25 眼では渦巻き角膜が持続していたが、平均－0.28 の改善を認めた。
- 来院 5（毎月来院の 3 回目）では、26 眼で来院 1 から平均－0.73 の改善を認めた。このうち 19 眼では渦巻き角膜が持続していたが、平均－0.26 の改善を認めた。
- 来院 6（隔月来院の 1 回目）では、20 眼で来院 1 から平均－1.40 の改善を認めた。このうち 5 眼では渦巻き角膜が持続していたが、平均－0.20 の改善を認めた。
- 来院 7（隔月来院の 2 回目）では、6 眼で来院 1 から平均－0.83 の改善を認めた。このうち 4 眼では渦巻き角膜が持続していたが、平均－0.75 の改善を認めた。
- 来院 8（隔月来院の 3 回目）では、4 眼で来院 1 から平均－1.00 の改善を認めた。このうち 2 眼では渦巻き角膜が持続していたが、平均－1.00 の改善を認めた。

表 2.7.6.15-8. Mean and Mean Change from Baseline (V1) in Corneal Deposit Grading, by Treatment Group and Corneal Deposit Status (All Study Groups) Safety Population

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change From V1	Value	Change From V1	Value	Change From V1
V1: Initial Visit						

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change From V1	Value	Change From V1	Value	Change From V1
n	50		40		90	
Mean (SD)	1.12		0.28		0.74	
	(1.043)		(0.599)		(0.966)	
Median	1.00		0.00		0.00	
Min, Max	0.0, 3.0		0.0, 2.0		0.0, 3.0	
Eyes with Ongoing Corneal Deposit						
n	30		8		38	
Mean (SD)	1.87		1.38		1.76	
	(0.629)		(0.518)		(0.634)	
Median	2.00		1.00		2.00	
Min, Max	1.0, 3.0		1.0, 2.0		1.0, 3.0	
V3: First Monthly Visit						
n	26	26	8	8	34	34
Mean (SD)	1.31	-0.46	0.88	-0.50	1.21	-0.47
	(0.884)	(0.647)	(0.991)	(0.535)	(0.914)	(0.615)
Median	1.00	0.00	0.50	-0.50	1.00	0.00
Min, Max	0.0, 3.0	-2.0, 0.0	0.0, 2.0	-1.0, 0.0	0.0, 3.0	-2.0, 0.0
Eyes with Ongoing Corneal Deposit						
n	21	21	4	4	25	25
Mean (SD)	1.62	-0.24	1.75	0.00	1.64	-0.20
	(0.669)	(0.436)	(0.500)	(0.000)	(0.638)	(0.408)
Median	2.00	0.00	2.00	0.00	2.00	0.00
Min, Max	1.0, 3.0	-1.0, 0.0	1.0, 2.0	0.0, 0.0	1.0, 3.0	-1.0, 0.0
V4: Second Monthly Visit						
n	22	22	4	4	26	26
Mean (SD)	1.41	-0.41	1.75	0.00	1.46	-0.35
	(0.666)	(0.590)	(0.500)	(0.000)	(0.647)	(0.562)
Median	1.00	0.00	2.00	0.00	1.00	0.00
Min, Max	0.0, 3.0	-2.0, 0.0	1.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 3.0	-2.0, 0.0
Eyes with Ongoing Corneal Deposit						
n	21	21	4	4	25	25
Mean (SD)	1.48	-0.33	1.75	0.00	1.52	-0.28
	(0.602)	(0.483)	(0.500)	(0.000)	(0.586)	(0.458)
Median	1.00	0.00	2.00	0.00	1.00	0.00
Min, Max	1.0, 3.0	-1.0, 0.0	1.0, 2.0	0.0, 0.0	1.0, 3.0	-1.0, 0.0
V5: Third Monthly Visit						
n	22	22	4	4	26	26
Mean (SD)	1.00	-0.82	1.50	-0.25	1.08	-0.73
	(0.816)	(1.006)	(0.577)	(0.500)	(0.796)	(0.962)
Median	1.00	-0.50	1.50	0.00	1.00	0.00
Min, Max	0.0, 2.0	-3.0, 0.0	1.0, 2.0	-1.0, 0.0	0.0, 2.0	-3.0, 0.0
Eyes with Ongoing Corneal Deposit						
n	15	15	4	4	19	19

Confidential

	0.02% STN1013900 QD (N=25)		0.02% STN1013900 BID (N=20)		All 0.02% STN1013900 (N=45)	
	Value	Change From V1	Value	Change From V1	Value	Change From V1
Mean (SD)	1.47 (0.516)	-0.27 (0.458)	1.50 (0.577)	-0.25 (0.500)	1.47 (0.513)	-0.26 (0.452)
Median	1.00	0.00	1.50	0.00	1.00	0.00
Min, Max	1.0, 2.0	-1.0, 0.0	1.0, 2.0	-1.0, 0.0	1.0, 2.0	-1.0, 0.0
V6: First Bi-monthly Visit						
n	16	16	4	4	20	20
Mean (SD)	0.31 (0.704)	-1.44 (0.814)	0.50 (0.577)	-1.25 (0.957)	0.35 (0.671)	-1.40 (0.821)
Median	0.00	-2.00	0.50	-1.50	0.00	-2.00
Min, Max	0.0, 2.0	-2.0, 0.0	0.0, 1.0	-2.0, 0.0	0.0, 2.0	-2.0, 0.0
Eyes with Ongoing Corneal Deposit						
n	3	3	2	2	5	5
Mean (SD)	1.67 (0.577)	0.00 (0.000)	1.00 (0.000)	-0.50 (0.707)	1.40 (0.548)	-0.20 (0.447)
Median	2.00	0.00	1.00	-0.50	1.00	0.00
Min, Max	1.0, 2.0	0.0, 0.0	1.0, 1.0	-1.0, 0.0	1.0, 2.0	-1.0, 0.0
V7: Second Bi-monthly Visit						
n	4	4	2	2	6	6
Mean (SD)	0.50 (0.577)	-1.00 (0.000)	1.00 (0.000)	-0.50 (0.707)	0.67 (0.516)	-0.83 (0.408)
Median	0.50	-1.00	1.00	-0.50	1.00	-1.00
Min, Max	0.0, 1.0	-1.0, -1.0	1.0, 1.0	-1.0, 0.0	0.0, 1.0	-1.0, 0.0
Eyes with Ongoing Corneal Deposit						
n	2	2	2	2	4	4
Mean (SD)	1.00 (0.000)	-1.00 (0.000)	1.00 (0.000)	-0.50 (0.707)	1.00 (0.000)	-0.75 (0.500)
Median	1.00	-1.00	1.00	-0.50	1.00	-1.00
Min, Max	1.0, 1.0	-1.0, -1.0	1.0, 1.0	-1.0, 0.0	1.0, 1.0	-1.0, 0.0
V8: Third Bi-monthly Visit						
n	4	4			4	4
Mean (SD)	0.50 (0.577)	-1.00 (0.000)			0.50 (0.577)	-1.00 (0.000)
Median	0.50	-1.00			0.50	-1.00
Min, Max	0.0, 1.0	-1.0, -1.0			0.0, 1.0	-1.0, -1.0
Eyes with Ongoing Corneal Deposit						
n	2	2			2	2
Mean (SD)	1.00 (0.000)	-1.00 (0.000)			1.00 (0.000)	-1.00 (0.000)
Median	1.00	-1.00			1.00	-1.00
Min, Max	1.0, 1.0	-1.0, -1.0			1.0, 1.0	-1.0, -1.0

Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.2.4.1.

Confidential

5） 渦巻き角膜の消失／安定までの期間

渦巻き角膜は、被験者 3 例（4 眼）以外の被験者ではすべて消失し、持続していた 3 例でも安定した。消失は渦巻き角膜のグレード 0 と定義し、安定は渦巻き角膜のグレード悪化が認められないことと定義する。渦巻き角膜の発現日から、評価対象の渦巻き角膜の消失又は安定までの眼毎の期間（日数）を表 2.7.6.15-9 に示す。来院 1 の時点で渦巻き角膜グレードが 0 以外の眼のみを対象とした。

渦巻き角膜が消失又は安定した眼における発現日から消失又は安定までの平均期間は、34 眼で 501.5 日間（中央値＝513.5）であった。本試験で渦巻き角膜を有するすべての眼について、事象が初めて確認されてから消失／安定するまでの期間の 25、50、75 パーセンタイル値、及びそれらの両側 95%信頼区間は、それぞれ 396（370～465）、527（431～527）、及び 558（527～709）日間であった。なお、本解析には投与期間中の日数だけでなく、投与終了後の日数も含まれている。

表 2.7.6.15-9. Time from Corneal Verticillata Start to Resolution/Stabilization by Treatment Group (All Study Groups)

	0.02% STN1013900 QD (N=25)	0.02% STN1013900 BID (N=20)	All 0.02% STN1013900 (N=45)
Time in Days to Corneal Verticillata Resolved/Stabilized			
n (eyes)	26	8	34
Mean	496.7	517.0	501.5
SD	117.47	145.17	122.48
Median	509.0	513.5	513.5
Range (Min, Max)	302, 774	329, 712	302, 774
Estimated Time Corneal Verticillata Start to Resolution/Stabilization (Days)			
25th percentile	396	415	396
2-sided 95% CI	(370.0, 465.0)	(329.0, 527.0)	(370.0, 465.0)
50th percentile	527	514	527
2-sided 95% CI	(396.0, 548.0)	(329.0, 712.0)	(431.0, 527.0)
75th percentile	558	620	558
2-sided 95% CI	(527.0, 655.0)	(500.0, 712.0)	(527.0, 709.0)

Note: Only those eyes with non-zero corneal verticillata grading at Visit 1 are included in this analysis. Kaplan-Meier method is used to estimate median time to corneal verticillata resolution/stabilization, as well as the 25th and 75th percentiles.

Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.2.5.1.

6） 最終投与から渦巻き角膜消失／安定までの時間

AR-13324-CS302 試験での、最終投与から、評価対象の渦巻き角膜の消失又は安定までの眼毎の期間（日数）を表 2.7.6.15-10 に示す。

最終投与から渦巻き角膜の消失又は安定までの平均期間は、34 眼で 341.2 日間（中央値＝314.5）であった。本試験で渦巻き角膜を有するすべての眼について、最終投与から消失／安定するまでの期間の 25、50、75 パーセンタイル値、及びそれらの両側 95%信頼区間は、それぞれ 255（211～286）、330（284～364）、及び 403（331～479）日間であった。

表 2.7.6.15-10. Time from Last Dose to Resolution/Stabilization by Treatment Group (All Study Group)

	0.02% STN1013900 QD (N=25)	0.02% STN1013900 BID (N=20)	All 0.02% STN1013900 (N=45)
Time in Days to Corneal Verticillata Resolved/Stabilized			
n (eyes)	26	8	34
Mean	317.2	419.0	341.2
SD	92.96	152.54	115.77
Median	292.5	395.0	314.5
Range (Min, Max)	189, 537	255, 631	189, 631
Estimated Time Corneal Verticillata Start to Resolution/Stabilization (Days)			
25th percentile	255	293	255
2-sided 95% CI	(189.0, 286.0)	(255.0, 460.0)	(211.0, 286.0)
50th percentile	299	395	330
2-sided 95% CI	(255.0, 334.0)	(255.0, 631.0)	(284.0, 364.0)
75th percentile	364	546	403
2-sided 95% CI	(299.0, 460.0)	(330.0, 631.0)	(331.0, 479.0)

Note: Only those eyes with non-zero corneal verticillata grading at Visit 1 are included in this analysis. Kaplan-Meier method is used to estimate median time to corneal verticillata resolution/stabilization, as well as the 25th and 75th percentiles.
Source 添付資料 5.3.5.2-2 Table 14.2.6.1.

2.7.6.15.2.5 結論

完了済みの第 III 相試験 2 試験（AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験）で、渦巻き角膜が STN1013900 QD 群で 16.7% (76/454)、STN1013900 BID 群で 25.3% (64/253) の被験者に報告された。これらの完了済み試験から、合計 47 例の被験者が登録されたが、2 例では来院 1 の時点で眼科病歴として角膜上皮混濁が確認された。角膜上皮混濁は、渦巻き角膜の交絡因子であるため、これら 2 例は直ちに試験中止とした。したがって、本解析報告には 45 例を含めた。

本観察試験終了時点で、渦巻き角膜は被験者 3 例（6 眼中 4 眼）以外の被験者ではすべて消失し、持続していた 3 例でも、消失はしなかったが安定した。この 3 例中 2 例は、渦巻き角膜の原因となることでも知られている薬剤（ナプロキセン及び Advil）を併用しており、これが結果の解釈に影響を及ぼしている可能性がある。

渦巻き角膜を有するベースライン時点から渦巻き角膜の消失／安定まで、視機能検査（視力、CS、及び VF-14 質問票）には臨床的に意義のある変化はなかった。

CS 検査及び VF-14 質問票の結果は、緑内障被験者について過去に報告された結果と一致している。眼乾燥、白内障、緑内障、視野変化等の他の要因が、視力、CS、及び VF-14 質問票の結果に影響を及ぼした可能性がある。

本試験の完了時点で、渦巻き角膜は被験者 3 例（4 眼）以外の被験者ですべて消失し、持続していた 3 例でも安定していた。STN1013900 を原因とする渦巻き角膜の所見からは、視機能に対する臨床的に意義のある影響は示されなかった。