

Primary Objective: To assess the relative effectiveness of Drug A 0.005% ophthalmic solution dosed once daily and timolol (0.5% or optionally 0.25% for subjects younger than 3 years old) dosed twice daily in pediatric subjects ≤ 18 years of age who were diagnosed with pediatric glaucoma.

主要目的：小児緑内障と診断された18歳以下の小児被験者を対象に、薬剤A 0.005%点眼液を1日1回投与したときとチモロール（0.5%、3歳未満の被験者には0.25%）を1日2回投与したときの有効性を比較評価すること。

主要目的:小児緑内障と診断された18歳以下の小児被験者を対象に,ラタノプロスト0.005%点眼液1日1回およびチモロール(3歳未満の被験者では0.5%または任意で0.25%)1日2回投与の相対的有効性を評価する。

Specifically, to demonstrate that Drug A is not inferior to timolol within a noninferiority margin of 3 mmHg, with an option of switching to superiority, in the event that the lower limit of the 95% confidence interval (CI) for the treatment difference not only lies above the noninferiority margin but also above zero.

具体的には、薬剤Aがチモロールに対して非劣性マージンである3mmHgの範囲内で非劣性であることを証明することであるが、投与差の95%信頼区間（CI）の下限値が非劣性マージンを上回るだけでなく、0を上回る場合には、優越性に切り替えることを可能とする。

すなわち、ラタノプロストの治療群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値を上回るだけでなく、0を上回る場合には、優越性に切り替えることも可能とし、非劣性限界値3mmHgの範囲内で、チモロール(3歳未満の被験者では0.5%または任意で0.25%)よりも劣っていないことを示す。

Secondary Objective: To compare Drug A 0.005% ophthalmic solution dosed once daily and timolol dosed twice daily in pediatric subjects ≤ 18 years of age who were diagnosed with pediatric glaucoma, with respect to the proportion of subjects with at least a 15% lowering of baseline intraocular pressure (IOP).

副次的目的：小児緑内障と診断された18歳以下の小児被験者を対象に、薬剤A 0.005%点眼液の1日1回投与とチモロールの1日2回投与をベースラインの眼圧（IOP）が15%以上下降した被験者の割合について比較すること。

小児緑内障と診断された18歳以下の小児を対象を対象に,ラタノプロスト0.005%点眼液を1日1回,チモロール(3歳未満の被験者では0.5%または任意で0.25%)を1日2回投与し,ベースラインの眼圧が15%以上低下した被験者の割合を比較する[レスポンス解析]。

The Baseline visit was conducted 0 to 28 days (4 weeks) after the Screening visit.

ベースライン来院はスクリーニング来院の0~28日後（4週間後）に実施した。

ベースライン来院はスクリーニング来院の0~28日(4週間)後に実施した。

To ensure that systemic exposure was not too high in this pediatric population, enrollment was staged by age groups (0 to < 3 , 3 to < 12 , and 12 to 18 years old).

If at Week 2 or 5 IOP was not adequately controlled (eg, IOP \geq 36 mmHg), the subject was discontinued.

2週目又は5週目に眼圧が十分にコントロールされていなければ(眼圧36mmHg以上など)、当該被験者は中止とした。

2週目または5週目に眼圧が十分にコントロールされなかった場合(例:眼圧が36mmHg以上)、被験者は試験を中止した。

The schedule of activities is presented in Table 1.

作業スケジュールを表1に提示する。

活動スケジュールを表1に示す。

Diagnosis and Main Criteria for Inclusion: Male or female subjects aged 36 weeks to 18 years with a diagnosis of glaucoma and IOP of \geq 22 mmHg in at least 1 eye.

診断及び主要な組入れ基準: 生後36週ないし18歳の男女被験者で、緑内障と診断され、少なくとも1眼で眼圧が22mmHg以上。

診断及び主な選択基準: 36週~18歳で緑内障と診断され、1眼以上の眼圧が22mmHg以上の患者。

Exclusion Criteria: Subjects who required surgery for acute angle-closure glaucoma, had prior cyclodestructive procedures, or had a history of ocular trauma or surgery in either eye within 3 months of the Baseline visit were excluded from the study.

除外基準: 急性閉塞隅角緑内障のために手術を必要とする被験者、以前に毛様体破壊術を受けた被験者、ベースライン来院の3カ月以内にどちらかの眼に眼外傷又は手術の既往がある被験者は本試験から除外した。

除外基準:

急性閉塞隅角緑内障に対して手術を必要とする被験者、毛様体破壊術の既往がある被験者、またはベースライン来院から3カ月以内にいずれかの眼に眼外傷または手術の既往がある被験者は、試験から除外した。

Study treatments were provided in identical bottles and indistinguishable between Drug A solution and timolol solution.

治験薬は同一のボトルで提供され、薬剤A溶液とチモロール溶液の区別が不可能であった。

試験治療はラタノプロスト溶液とチモロール溶液を区別できない同一のボトルで実施した。

Vehicle of Drug A solution was used to make both treatments undistinguishable as timolol was dosed twice daily and Drug A was dosed once daily.

チモロールは1日2回投与され、薬剤Aは1日1回投与されるので、薬剤A溶液の媒体を用いて両者が区別できないようにした。

Xalatan溶液のビヒクルを用いて、ラタノプロスト処置を1日2回投与し、チモロールを1日1回投与する(ダブルダミー)ので、両処置を区別できないようにした。

Within each stratum subjects were randomly assigned in a 1:1 ratio to 1 of the 2 treatment

groups (latanoprost or timolol).

各層において、被験者を 2 つの投与群（薬剤 A 又はチモロール）の一方に 1:1 の比でランダム化した。

各層において、被験者は 2 つの治療群(ラタノプロストまたはラタノプロスト)のうちの 1 つの群に 1:1 の比率でランダムに割り付けられた

Parents or legal guardians (primary caretaker) of subjects administered 1 drop of study medication in each eye once daily in the morning and once daily in the evening for the 84-day treatment duration (administration was to occur at consistent times throughout the study).

被験者の親又は法定後見人（主な介護者）が、84 日間の投与期間を通じて、各眼に朝 1 日 1 回及び夕方 1 日 1 回試験薬を 1 滴点眼した(点眼は本試験を通じて一定の時点に投与することとした)。被験者の親または法的保護者(一次管理人)は、84 日間の投与期間(試験期間を通じて一貫した時間に投与することとされた)の間、1 日 1 回朝および 1 日 1 回夕方に各眼に試験薬を 1 滴ずつ投与した。

Safety evaluations included assessment of adverse events, visual acuity and refraction, conjunctival hyperemia, pachymetry, pupil diameter, corneal diameter, biomicroscopy (anterior segment), gonioscopy, biomicroscopy posterior segment (ophthalmoscopy), visual field, vital signs measurements, and a measurement of alertness.

安全性評価項目は、有害事象の評価、視力及び屈折、結膜充血、角膜厚測定、瞳孔径、角膜径、生体顕微鏡検査（前眼部）、隅角鏡検査、後眼部の生体顕微鏡検査（眼底検査）、視野、バイタルサイン測定、覚醒・注意力の測定とした。

安全性評価には、有害事象(AE)の評価、視力および屈折、球結膜充血、角膜厚測定、瞳孔径、角膜径、生体顕微鏡検査(前眼部)、隅角鏡検査、生体顕微鏡検査(後眼部)、視野、バイタルサイン測定、および覚醒度の測定を含めた。

The per protocol (PP) population was restricted to subjects with no major protocol violations who received at least 1 week of study medication and had at least Week 1 IOP measurements during the 12-week treatment period.

試験実施計画書に適合した集団（PP 集団）は、重大な試験実施計画書違反がなく、少なくとも 1 週間の試験薬投与を受け、12 週間の投与期間中に最低でも 1 週目の眼圧測定値がある被験者に限定した。

試験実施計画書に適合した(PP)集団は、重大な試験実施計画書違反がなく、少なくとも 1 週間の試験薬投与を受け、12 週間の治療期間中に少なくとも 1 週目に眼圧を測定した被験者に限定した。

The primary efficacy endpoint was the mean IOP change from baseline in the study eye at Week 12.

有効性の主要評価項目は試験眼におけるベースラインから 12 週目までの平均眼圧変化量とした。有効性について、主要評価項目である投与 12 週後の被験眼のベースラインからの平均変化量は

For subjects who switched to open-label concomitant therapy or discontinued study prior to

Week 12, their last IOP measurements prior to the switch or study discontinuation was used to impute the IOP value at Week 12 using the Last Observation Carried Forward (LOCF) method.

12 週目よりも前に非盲検併用投与に切り替えた被験者又は試験中止となった被験者については、Last Observation Carried Forward (LOCF) 法を用い、切り替え前又は試験中止前の最終眼圧測定値で 12 週目の眼圧測定値を補完した。

12 週時までに非盲検の併用療法に切り替えた被験者又は試験を中止した被験者については、切り替え前又は試験中止前の最終眼圧測定値を用いて、Last Observation Carried Forward(LOCF)法により 12 週時の眼圧値を補完した。

For the primary endpoint, an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment and baseline diagnosis as factors and baseline IOP as a covariate was used to estimate the difference in IOP reduction at Week 12 between Drug A and timolol.

主要評価項目については、投与及びベースライン診断を因子、ベースライン眼圧を共変量とした共分散分析モデル (ANCOVA モデル) を用い、薬剤 A とチモロールの間の 12 週目における眼圧下降量の差を推定した。

主要評価項目として、治療期及びベースラインの診断を因子、ベースラインの眼圧を共変量とした共分散分析モデルを用いて、ラタノプロスト群とチモロール群の 12 週時の眼圧下降値の差を推定した。

The same ANCOVA model with treatment and baseline diagnosis as factors and baseline IOP as a covariate was used to estimate the difference in IOP reduction at each visit between Drug A and timolol.

投与及びベースライン診断を因子とし、ベースライン眼圧を共変量とした同じ ANCOVA モデルを用い、薬剤 A とチモロールの間の各来院時における眼圧下降量の差を推定した。

治療およびベースラインの診断を因子とし、ベースラインの眼圧を共変量とした同じ ANCOVA モデルを用いて、ラタノプロストとチモロールの各来院時の眼圧下降値の差を推定した。

If a subject's IOP reduction in the study eye was greater than or equal to a 15% reduction from baseline at both Weeks 4 and 12, then this subject was classified as a responder.

ある被験者の試験眼における眼圧下降量が 4 週目と 12 週目の両時点でベースラインから 15% の下降かそれ以上であるならば、当該被験者はレスポンドーに分類した。

被験者の試験眼における IOP の低下が、4 週目と 12 週目の両方でベースラインから 15% 以上減少した場合、この被験者は応答者として分類された。

A subject with an IOP reduction in the study eye less than 15% reduction was classified as a nonresponder.

試験眼の眼圧下降が 15% 未満の被験者はノンレスポンドーに分類した。

試験眼の IOP 低下が 15% 未満の被験者は、非応答者として分類された。

For the subgroup analyses within the baseline diagnosis groups (primary congenital glaucoma

[PCG] and non-PCG), the ANCOVA model had only treatment as the factor and baseline IOP as a covariate.

ベースライン診断の各集団（原発性先天性緑内障 [PCG] 及び non-PCG）を対象としたサブグループ解析において、ANCOVA モデルは投与のみを因子、ベースライン眼圧を共変量とした。

ベースライン診断群(PCG および PCG 以外)のサブグループ解析では、ANCOVA モデルでは治療のみを因子、ベースライン IOP を共変量とした。

Subject disposition is summarized in Table 3.

被験者の内訳を表 3 に要約する。

被験者の内訳を表 3 に要約する。

In the Drug A group, none of the 4 subject discontinuations were considered by the Investigator as being related to study drug treatment.

薬剤 A 群では、4 例の被験者が中止となったが、いずれも治験責任医師によって治験薬投与との関連ありとは判断されなかった。

ラタノプロスト群では、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された 4 例の中止例はなかった。

Approximately 12% of subjects switched to open-label treatment.

被験者の約 12% が非盲検投与に切り替わった。

被験者の約 12% が非盲検治療に切り替えた。

While 3 subjects in the timolol group discontinued due to lack of efficacy, no subject in the Drug A group discontinued for this reason.

チモロール群の被験者 3 例が効果不十分のために中止となったが、薬剤 A 群においてこの理由で中止となった被験者はいなかった。

ラタノプロスト群の 3 例が効果不十分のために中止したが、この理由で中止した被験者はなかった (表 4)。

The least-squares (LS) mean of IOP reduction was 7.2 mmHg in the Drug A group and 5.7 mmHg in the timolol group.

眼圧下降量の最小二乗 (LS) 平均は薬剤 A 群で 7.2mmHg、チモロール群で 5.7mmHg であった。

眼圧下降の最小二乗(LS)平均はラタノプロスト投与群で 7.2mmHg、チモロール投与群で 5.7mmHg であった。

The least-squares (LS) mean difference was 1.5 mmHg in favor of Drug A.

最小二乗 (LS) 平均の差は 1.5mmHg で、薬剤 A が優位であった。

LS 平均差は 1.5mmHg で、ラタノプロストの方が優れていた。

The lower bound of the 95% CI of the difference between the least-squares (LS) means was -0.81 mmHg, which was above the pre-specified non-inferiority margin of -3 mmHg

The proportion of responders (subjects whose IOP reduction in the study eye was greater than or equal to a 15% reduction from Baseline at both Weeks 4 and 12) excluding observations collected after switching to open-label therapy in the PP population is summarized in Table 9. PP 集団におけるレスポンドー（試験眼の眼圧下降量が 4 週目と 12 週目の両時点でベースラインから 15%の下降かそれ以上であった被験者）の割合は、非盲検併用投与への切り替え後に集計された観測値を除き、表 9 に概要を示す。

PP 集団におけるオープンラベル療法への切り替え後の観察を除いた奏効例(投与 4 週後と 12 週後のいずれにおいても、治験薬投与前値からの眼圧下降値が 15%以上であった被験者)の割合を表 9 に示す。

The mean IOP reduction at Week 12 for the PCG subgroup was 5.9 mmHg in the Drug A group and 5.3 mmHg in the timolol group; for the non-PCG subgroup the mean reductions at Week 12 were 8.4 and 6.3 mmHg, respectively.

PCG サブグループの 12 週目における平均眼圧下降量は薬剤 A 群で 5.9mmHg、チモロール群で 5.3mmHg、non-PCG サブグループの 12 週目における平均下降量はそれぞれ 8.4mmHg 及び 6.3mmHg であった。

PCG 群の 12 週目の平均眼圧下降値は、ラタノプロスト群で 5.9mmHg、チモロール群で 5.3mmHg であり(表 10)、非 PCG 群の 12 週目の平均眼圧下降値は、それぞれ 8.4mmHg、6.3mmHg であった(表 11)。

The proportion of responders for the PCG subgroup was 50% in the Drug A group and 46% in the timolol group; for the non-PCG subgroup the proportion of responders was 72% and 57%, respectively.

PCG サブグループにおけるレスポンドーの割合は薬剤 A 群で 50%、チモロール群で 46%、non-PCG サブグループにおけるレスポンドーの割合はそれぞれ 72%及び 57%であった。

PCG 群の奏効率はラタノプロスト群で 50%、チモロール群で 46%であり、非 PCG 群の奏効率はそれぞれ 72%、57%であった(表 12)。

Three of these events (developmental glaucoma and eye hemorrhage in 1 subject and pneumonia in a second subject), were considered by the Investigator as being at least possibly related to study medication and the subjects were withdrawn from the study.

これらの事象のうち 3 件（1 例の発育緑内障及び眼出血、別の 1 例の肺炎）は、治験責任医師により「治験薬との関連性があるかもしれない」以上と判断され、これらの被験者は試験中止となった。

このうち 3 件(発育緑内障及び眼出血 1 例、肺炎 2 例)は、治験責任医師により治験薬との関連が否定できないと判断され、治験は中止された。

Most subjects had normal conjunctival hyperemia scores in the study eye at baseline and in most cases scores were unchanged from baseline.

ほとんどの被験者はベースライン時に試験眼の結膜充血スコアが正常で、ほとんどの場合、スコアはベースラインから変化しなかった。

ほとんどの被験者はベースライン時に被験眼の球結膜充血スコアが正常であり、ほとんどの場合、スコアはベースラインから変化しなかった。

No clinically meaningful changes from baseline results were noted for other safety parameters including visual acuity, central corneal thickness levels, pupil diameter, corneal diameter, visual field testing, biomicroscopy (anterior segment), angle gradings measured via gonioscopy, aqueous flare, cells in the anterior chamber, or ophthalmoscopy (posterior segment), vital signs, or alertness scores.

視力、角膜中央部の厚さ、瞳孔径、角膜径、視野検査、生体顕微鏡検査（前眼部）、隅角鏡検査で測定した隅角グレード、房水フレア、前房内細胞、眼底検査（後眼部）、バイタルサイン、覚醒・注意力スコアなどのその他の安全性項目にベースラインの結果と比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった。

視力、角膜中央部の厚さ、瞳孔径、角膜径、視野検査、生体顕微鏡検査(前眼部)、隅角鏡検査、房水フレア、前房内の細胞、検眼鏡検査(後眼部)、バイタルサイン、覚醒スコアなど、その他の安全パラメータについては、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

There was no statistically significant difference in the proportion of subjects with a 15% or more IOP reduction at both Weeks 4 and 12 (responders); response rates in the Drug A and timolol groups in the PP population were 60% and 52%, respectively, with a p-value of 0.33.

4週目及び12週目の両時点に15%以上の眼圧下降を示した被験者（レスポンドー）の割合に統計学的な有意差はなく、PP集団における薬剤A群及びチモロール群の奏効率《有効率》はそれぞれ60%及び52%で、p値は0.33であった。

4週目及び12週目のいずれにおいても15%以上の眼圧下降が認められた被験者の割合(有効例)に統計学的な有意差は認められず、PP集団におけるラタノプロスト群及びチモロール群の有効率はそれぞれ60%及び52%であり、p値は0.33であった。

Drug A 0.005% ophthalmic solution was well-tolerated and the safety profile was favorable.

薬剤A 0.005%点眼液は忍容性良好で、安全性プロファイルも良好であった。

ラタノプロスト 0.005%点眼液の忍容性は良好で、安全性も良好であった。