

ルミガン点眼液 0.03%

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7. 臨床概要

- 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
- 2.7.2 臨床薬理の概要
- 2.7.3 臨床的有効性の概要
- 2.7.4 臨床的安全性の概要
- 2.7.5 参考文献

千寿製薬株式会社

目次

2.7 臨床概要	1
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要	1
2.7.1.1 背景及び概観	1
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	1
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	1
2.7.1.4 付録	1
2.7.2 臨床薬理の概要	2
2.7.2.1 背景及び概観	2
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	9
2.7.2.4 特別な試験	10
2.7.2.5 付録	10
2.7.3 臨床的有効性の概要	11
2.7.3.1 背景及び概観	11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	15
2.7.3.3.1 試験対象集団及び人口統計学的特性	15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	16
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	19
2.7.3.3.4 眼圧下降効果の日内変動	23
2.7.3.3.5 国内外の臨床試験（第Ⅱ相試験）の比較	54
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	55
2.7.3.4.1 国内試験での有効性の比較	55
2.7.3.4.2 国内外試験での有効性の比較	59
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	74
2.7.3.6 付録	75
2.7.4 臨床的安全性の概要	76
2.7.4.1 医薬品への曝露	76
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	76
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	80
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	82
2.7.4.2 有害事象	83
2.7.4.2.1 有害事象の解析	83
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象	129
2.7.4.2.1.2 死亡	133
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象	133

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象	136
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	144
2.7.4.2.1.6 その他安全性に関する分析	144
2.7.4.2.1.7 国内外での安全性の比較	165
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	209
2.7.4.3 臨床検査値の評価	210
2.7.4.4 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	211
2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数	211
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	212
2.7.4.5.1 内因性要因	212
2.7.4.5.2 外因性要因	214
2.7.4.5.3 薬物相互作用	224
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用	224
2.7.4.5.5 過量投与	224
2.7.4.5.6 薬物乱用	224
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象	224
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	224
2.7.4.5.9 代表的副作用のリスク因子の分析	224
2.7.4.6 市販後データ	226
2.7.4.7 付録	248
2.7.5 参考文献	339

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程

ビマトプロストは点眼剤であるため、*in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性、バイオアベイラビリティー、生物学的同等性、並びに *in vitro* 溶解特性などの生物薬剤学的な試験については検討していない。

2.7.1.1.2 分析法の概観

健康成人男子を対象として実施された第 I 相単回点眼試験（901 試験）及び第 I 相 14 日間点眼試験（902 試験）において、ビマトプロスト点眼剤点眼後の血中薬物濃度と全身性の有害事象の関連性を推察するため、血液中のビマトプロスト濃度を測定した。なお、血液中のビマトプロスト及び主要代謝物である AGN 191522 濃度については LC-MS/MS 法により測定した。ビマトプロストの定量限界は 0.025 ng/mL、AGN 191522 は 0.050 ng/mL であった。

健康成人男性を対象として実施されたマスバランス試験において、³H-ビマトプロストを 3.12 ± 0.12 µg/kg で単回静脈内投与したとき、血液及び血漿中放射能濃度並びに尿及び糞中累積排泄率を算出した。なお、いずれの組織中放射能も液体シンチレーションカウンターにより測定した。血漿及び血液中放射能濃度の定量限界値はそれぞれ 0.107 - 0.145 ng eq./mL 及び 0.107 - 0.206 ng eq./mL であった。また、尿及び糞中放射能の検出限界値はいずれも 200 dpm と設定した。

AGN 191522 については、非臨床試験における全身投与後、ウサギにおいて他の代謝物に比べ比較的高値に認められたことから、ヒトにおいても測定化合物として選択したが、他の動物では他の代謝物と同様わずかに検出されるか、検出限界以下であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学的な試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学的な試験は実施していない。

2.7.1.4 付録

該当なし。

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.1.1.1 眼組織透過試験 5.3.2.3-1

ヒト角膜、強膜を用いた *in vitro* 試験において、ビマトプロストの透過性を検討した。

2.7.2.1.1.2 *In vitro* たん白結合 5.3.2.1-1, 2

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、ビマトプロストの血漿たん白結合率及び結合たん白種について検討した。

2.7.2.1.1.3 血球移行 5.3.2.3-2, 5.3.3.1-3

ヒト血液を用いた *in vitro* 試験及びヒトに静脈内投与試験において、³H-ビマトプロストの血漿に対する血液の濃度比を検討した。

2.7.2.1.1.4 *In vitro* 眼組織代謝 5.3.2.2-1

In vitro において、ヒトの眼組織（角膜上皮、角膜実質、結膜、強膜及び虹彩毛様体）ホモジネート中でビマトプロストをインキュベートしたときのビマトプロスト濃度を測定し、ビマトプロストの代謝分解を検討した。

2.7.2.1.1.5 *In vitro* 肝スライス代謝 5.3.2.2-2, 3

In vitro において、ヒト肝スライスを用いてビマトプロストとインキュベートしたときの代謝物を検討した。

2.7.2.1.1.6 代謝に関する P450 分子種の同定 5.3.2.2-5

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP3A4/5 の阻害剤及び発現系 P450 分子種を用いて、ビマトプロストの代謝に関する P450 分子種を検討した。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

ビマトプロスト点眼剤を点眼した際の経時的な血液中の薬物動態を検討した臨床試験の概略を表 2.7.2-1 に、各臨床試験の対象、投与期間、投与量、投与方法並びに例数などを表 2.7.2-2 に示した。点眼後の薬物動態が検討されたのは、健康成人男子を対象とした第 I 相単回点眼試験（901 試験）及び第 I 相 14 日間点眼試験（902 試験）の 2 試験であった。

表 2.7.2-1 ビマトプロスト点眼剤点眼時の薬物動態を検討した臨床試験（1）

試験番号	試験区分	実施施設 実施施設	試験期間 登録症例数/目標症例数	デザイン 対照の種類	試験の目的
901	第 I 相 単回点眼試験	国内、1 施設、 ██████████	19 █ ~ 20 █ 54/54 例 (27/27 例) *	プラセボ対照 単盲検試験	安全性 薬物動態
902	第 I 相 14 日間点眼試験	国内、1 施設、 ██████████	20 █ ~ 20 █ 21/21 例	プラセボ対照 単盲検試験	安全性 薬物動態

* : () 内の数値は薬物動態を検討した例数

表 2.7.2-2 ビマトプロスト点眼剤点眼時の薬物動態を検討した臨床試験（2）

試験番号	対象	投与期間	被験薬、比較対照薬、投与量 投与経路、投与方法	治験薬 投与例数*
901	・ 健康成人 ・ 男性 ・ 年齢：20～35 歳	1 日間	0.01% ビマトプロスト点眼剤 点眼、単回	12 (6)
			0.03% ビマトプロスト点眼剤 点眼、単回	12 (6)
			0.1% ビマトプロスト点眼剤 点眼、単回	12 (6)
			プラセボ（基剤） 点眼、単回	18 (9)
902	・ 健康成人 ・ 男性 ・ 年齢：20～35 歳	14 日間	0.01% ビマトプロスト点眼剤 点眼、1 日 1 回	6
			0.03% ビマトプロスト点眼剤 点眼、1 日 1 回	6
			0.1% ビマトプロスト点眼剤 点眼、1 日 1 回	6
			プラセボ（基剤） 点眼、1 日 1 回	3

* : () 内の数値は薬物動態を検討した例数

2.7.2.1.2.1 健康成人における薬物動態

901 試験及び 902 試験においてビマトプロスト点眼剤投与時の基本的な薬物動態特性を経時的な血液中の薬物濃度測定により検討した。なお、これらの試験は、ビマトプロスト点眼剤投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で実施された。

2.7.2.1.2.1.1 第 I 相単回点眼試験（901 試験） 5.3.3.1-1

901 試験では、健康成人男子の両眼に 0.01%、0.03% 及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤を 1 滴単回点眼し、点眼前、点眼直後から点眼後 24 時間までのプラセボ群を除く全薬剤投与群の血液中ビマトプロスト及び代謝物 AGN 191522 濃度を経時的に測定した。

2.7.2.1.2.1.2 第Ⅰ相 14 日間点眼試験（902 試験） 5.3.3.1-2

902 試験では、健康成人男子の両眼に 0.01%、0.03% 及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回、14 日間反復点眼した。血液中濃度の測定は、点眼開始日（1 日目）、7 日目及び 14 日目（点眼最終日）の点眼前、点眼直後から点眼後 24 時間までプラセボ群を除く全薬剤投与群の血液中ビマトプロスト及び代謝物 AGN 191522 濃度を経時的に測定した。

2.7.2.1.2.1.3 健康成人におけるマスバランス試験 5.3.3.1-3

^3H -ビマトプロストを健康成人男性 6 名に $3.12 \pm 0.12 \mu\text{g}/\text{kg}$ で単回静脈内投与したとき、血液、血漿、尿、糞中放射能濃度を測定した。また、血液中ビマトプロスト濃度及び血漿中 AGN 191522 を測定した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 眼組織透過試験 5.3.2.3-1

ビマトプロスト（終濃度：100 – 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のヒトの角膜及び強膜透過性を用いた *in vitro* 試験で確認した。表 2.7.2-3 に示すように、ビマトプロストの強膜透過係数の平均値は $14.5 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ であり、角膜の透過係数 ($3.24 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$) に比べて良好な値を示した。このことから、ビマトプロストが作用部位と考えられる毛様体へ移行するルートは、角膜及び房水を経由する角膜 – 房水ルートだけでなく、結膜及び強膜を透過し、直接毛様体へ移行する結膜 – 強膜ルートが寄与しているものと考えられた。

表 2.7.2-3 ヒト角膜及び強膜におけるビマトプロストの透過係数

組織	透過係数 ($\times 10^{-6} \text{ cm/sec}$)
角膜	3.24 ± 0.587
強膜	14.5 ± 5.27

2.7.2.2.1.2 *In vitro* 血漿たん白結合 5.3.2.1-1, 2

³H-ビマトプロストを用いて *in vitro* におけるヒト血漿たん白結合率を、1～250 ng/mL 濃度範囲で限外濾過法により測定した（表 2.7.2-4, 5）。ビマトプロストのたん白非結合率は濃度に関係なくほぼ一定であり、約 5-12%を示した。ヒトでの結合に関与しているたん白質の寄与を調べるため、 α_1 -酸性糖たん白質及び血清アルブミン溶液のたん白結合率も測定した。各ビマトプロスト濃度における 4.5% ヒト血清アルブミンへの非結合率は約 43-70%であり、0.75% ヒト α_1 -酸性糖たん白質への非結合率は約 53-63%であった。

表 2.7.2-4 ³H-ビマトプロストのたん白非結合率 I

ビマトプロスト濃度 (ng/mL)	たん白非結合率 (%)	
	ヒト	4.5% ヒト血清アルブミン溶液
1	12.0±2.4	70.0±5.1
2	7.38±1.9	65.5±2.3
5	5.49±0.4	66.4±1.5
10	8.18±2.7	62.8±4.2
250	10.1±1.2	68.6±2.8
総平均	8.63±2.5	66.7±2.8

平均値±標準偏差(n=8)

表 2.7.2-5 ³H-ビマトプロストのたん白非結合率 II

ビマトプロスト濃度 (ng/mL)	たん白非結合率 (%)		
	ヒト血漿	4.5% ヒト血清 アルブミン溶液	0.75% ヒト α_1 -酸性 糖たん白質溶液
1	11.9±0.6	42.9±1.7	55.5±3.7
2	12.4±0.3	45.3±1.5	52.6±4.7
5	12.0±0.5	43.9±1.7	55.1±4.8
10	12.2±1.1	44.2±1.1	56.9±1.4
250	12.3±0.6	43.1±2.2	62.5±2.7

平均値±標準偏差(n=8)

2.7.2.2.1.3 血球への配分 5.3.2.3-2, 5.3.3.1-3

In vitro でヒト血液及び血漿を ³H-ビマトプロストとインキュベーションしたところ（終濃度：10 μg/mL）、血液／血漿中放射能濃度比（B/P 比）は 0.576 であった。ヒトに 1 mg/kg で静脈内投与したときの B/P 比は 0.57 であった。したがって、ビマトプロスト及びその代謝物の血球移行はほとんど認められなかった。

2.7.2.2.1.4 *In vitro* 眼組織代謝 5.3.2.2-1

ビマトプロスト（終濃度：4.16 μg/mL）と 5 種類のヒトの眼組織ホモジネート（角膜上皮、角膜実質、結膜、強膜及び虹彩毛様体）をインキュベートしたときのビマトプロスト濃度を検討した結果、虹彩毛様体においてのみ、ビマトプロストの代謝分解が認められた。

2.7.2.2.1.5 肝スライスでの代謝.....5.3.2.2-2, 3

ヒトの肝スライスを用いてビマトプロスト（終濃度：58.82, 117.65 µg/mL）の代謝を検討したところ、AGN 191522、水酸化体及び水酸化-グルクロロン酸抱合体に代謝されることが示唆された。

2.7.2.2.1.6 *In vivo* 血液、尿、糞中代謝物5.3.2.2-4

ヒトに³H-ビマトプロストを3 µg/kg の用量で単回静脈内投与した後の血液中にはビマトプロストが投与放射能の 40.5%と最も多く検出され、2 種類のビマトプロストのグルクロニド-1, 2 (9.43%、18.1%) が主代謝物であった。その他の代謝物として、AGN 191522 (5.91%)、脱エチル体グルクロニド-1, 2 (2.68%、2.78%) 及びヒドロキシ体グルクロニド (1.91%) が見られた。尿中では、2 種類のビマトプロストのグルクロニド-1, 2 が最も多く見られ (11.3%、26.4%)、ビマトプロストは少なかった (3.16%)。その他の主代謝物として脱エチル体グルクロニド-1 (3.08%) 及びヒドロキシ体グルクロニド (3.64%) が認められた。尿中の AGN 191522 は少なかった (0.840%)。糞中では、2 種類のビマトプロストのグルクロニド-1, 2 (0.651%、2.16%)、2 種類の脱エチル体グルクロニド-1, 2 (1.74%、1.10%) 及び脱エチルヒドロキシ体 (2.33%) が主代謝物であった (2.6.4.5.4 *In vivo* 血液・血漿中代謝物及び 2.6.4.5.5 *In vivo* 尿及び糞中代謝物)。

2.7.2.2.1.7 代謝に関与する P450 分子種の同定5.3.2.2-5

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系を用いてビマトプロストの代謝に関与する CYP 分子種を検討した。ビマトプロスト（終濃度：11.97 ng/mL）と肝ミクロソームとのインキュベーションによって生成する 3 種の主要な酸化体 (HM4、HM6 及び HM11) の生成速度と肝ミクロソームの各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、CYP4A9/11 及び S-メフェニトイン脱メチル活性) の活性値を用いて相関分析を行った結果、CYP3A4/5 活性のみが酸化体の生成速度と高い相関を示した。さらに、CYP3A4/5 の特異的阻害剤であるトロレアンドマイシン及びケトコナゾールを添加してインキュベーションした結果、3 種の酸化体の生成が阻害された (表 2.7.2-6)。また、ヒト CYP 発現系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11) を 30 分間インキュベートしたところ、顕著に 3 種の酸化体の生成が見られた分子種は CYP3A4 のみであった (表 2.7.2-7)。これらのことから、ビマトプロストの酸化反応には CYP3A4/5 が主として関与していると考えられた。

表 2.7.2-6 ヒト肝ミクロソームによるビマトプロストの代謝物生成に対する
CYP3A4/5 阻害剤の IC₅₀ 値

阻害剤	IC ₅₀ (μM)		
	HM4	HM6	HM11
トロレアンドマイシン	1	10	10
ケトコナゾール	0.05	0.1	0.1

表 2.7.2-7 発現系ヒト CYP 分子種によるビマトプロストの代謝

分子種	酸化体生成の有無		
	HM4	HM6	HM11
CYP1A2	–	–	–
CYP2A6	–	–	–
CYP2C8	–	–	–
CYP2C9	–	–	–
CYP2C19	–	–	–
CYP2D6	–	–	–
CYP2E1	–	–	–
CYP3A4	○	○	○
CYP4A11	–	–	–

○：生成が認められた

–：生成が認められなかつた

2.7.2.2.2 健康成人における薬物動態

2.7.2.2.2.1 第 I 相単回点眼試験（901 試験） 5.3.3.1-1

901 試験における薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

血液中ビマトプロスト濃度は、0.01%ビマトプロスト点眼剤では、ほとんどの測定ポイントで定量限界 (0.025 ng/mL) 未満であった。0.03%ビマトプロスト点眼剤では 6 名中 5 名について、点眼後 10 分～1 時間まで定量可能であり、0.1%群では 6 名全員で点眼後 1～2 時間まで定量可能であった。

なお、代謝物である AGN 191522 はいずれの群でも血液中に検出されなかつた。

表 2.7.2-6 901 試験における血液中ビマトプロスト薬物動態パラメータ

パラメータ	0.01%	0.03%	0.1%
T _{max} [h]	NC	0.150±0.109*	0.195±0.068
C _{max} [ng/mL]	NC	0.0478±0.015*	0.133±0.042
AUC _{0-t} [ng·h/mL]	NC	0.0196±0.009*	0.0929±0.044
t _{1/2} [h]	NC	NC	0.8±0.482*

平均値±標準偏差、n=6 (* n=5)

NC：算出せず

2.7.2.2.2 第I相 14日間点眼試験（902試験） 5.3.3.1-2

902試験における血液中ビマトプロスト濃度の推移を図2.7.2-1に、薬物動態パラメータを表2.7.2-7に示す。

血液中ビマトプロスト濃度は、0.01%ビマトプロスト点眼剤ではほとんどの測定ポイントで定量限界（0.025 ng/mL）未満であった。0.03%ビマトプロスト点眼剤では投与後20分から45分まで、0.1%ビマトプロスト点眼剤では投与後4時間まで定量可能であった。

なお、代謝物であるAGN 191522は、いずれの群でも血液中に検出されなかった。

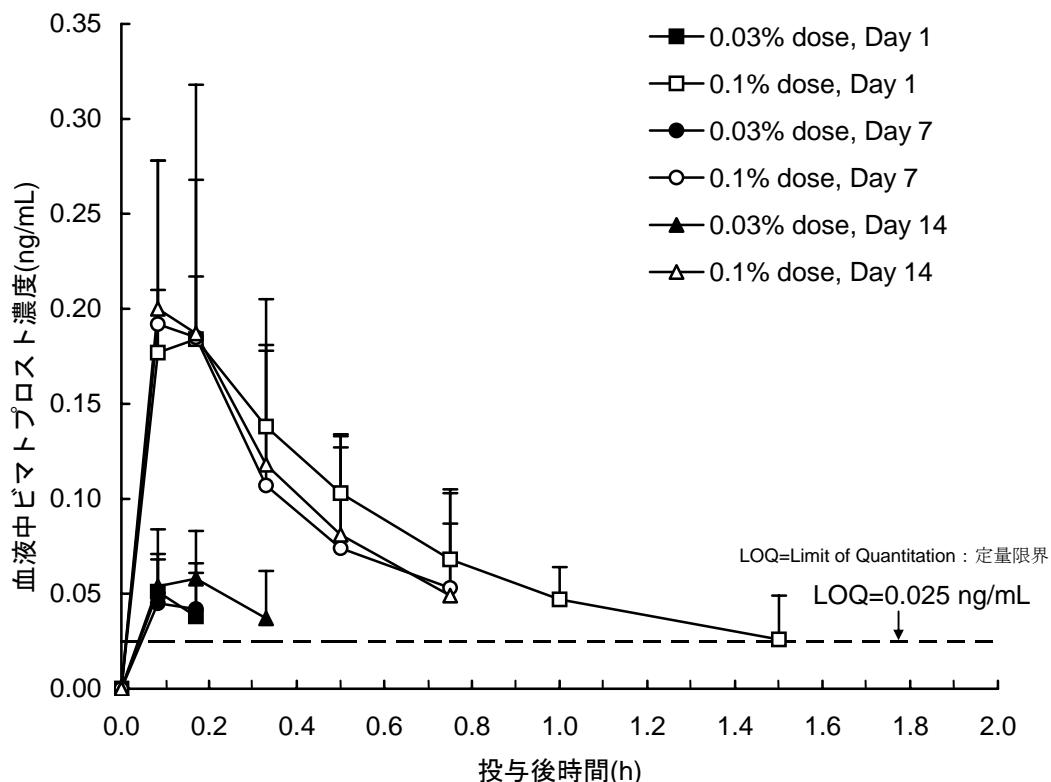


図2.7.2-1 0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼剤1日1回14日間反復点眼後の
血液中ビマトプロスト濃度
(平均値±標準偏差；各群n=6~5)

表 2.7.2-7 0.03%及び0.1%ビマトプロスト点眼剤 1日1回 14日間反復点眼後の投与1、7及14日目における各群の血液中ビマトプロスト薬物動態パラメータ

点眼濃度		1日目				7日目				14日目			
		Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.01%	n	4	6	6	0	3	6	6	0	2	6	6	0
	Mean	0.15	0.023	0.0023	NC	0.083	0.023	0.013	NC	NC	NC	NC	NC
	SD	0.042	0.019	0.0026	NC	0.000	0.032	0.030	NC	NC	NC	NC	NC
0.03%	n	6	6	6	2	6	6	6	0	6	6	6	3
	Mean	0.097	0.054	0.010	NC	0.13	0.054	0.0087	NC	0.13	0.061	0.020	0.40
	SD	0.063	0.033	0.0083	NC	0.046	0.013	0.0065	NC	0.046	0.025	0.016	0.14
0.1%	n	6	6	6	5	6	6	6	5	6	6	6	5
	Mean	0.13	0.20	0.13	0.43	0.13	0.21	0.11	0.59	0.13	0.22	0.11	0.73
	SD	0.046	0.032	0.043	0.055	0.046	0.11	0.11	0.50	0.046	0.086	0.072	0.68

NC：算出せず

2.7.2.2.2.3 健康成人におけるマスバランス試験..... 5.3.3.1-3

³H-ビマトプロストを健康成人男性6名に3.12±0.12 μg/kgで単回静脈内投与したとき、血液、血漿、尿、糞中放射能濃度を測定した。また、血液中ビマトプロスト濃度及び血漿中 AGN 191522 を測定した。その結果、血液中、血漿放射能濃度及びビマトプロスト濃度の AUC_{0-t} は 6.22、11.2 ng eq·h/mL 及び 2.14 ng·h/mL を示し、t_{1/2} は 1.74、2.05 及び 0.771 時間を示した。また、ビマトプロストの V_B は 1.87 L/kg、CL は 1.50 L/h/kg を示し、ビマトプロストは広範に組織分布して、高い全身クリアランスを示した。

投与後 168 時間までの累積尿中排泄率は 67%であり、192 時間までの糞中排泄率は 24.9%を示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

901 試験及び 902 試験の投与 1 日目の薬物動態パラメータは、Tmax、Cmax 及び AUC_{0-t} においてほぼ同様であり、ビマトプロスト点眼剤は、被験者によらず、点眼後はほぼ同様の動態を示すことが推察された（表 2.7.2-8）。また、今回の定量方法、定量結果などには再現性があるものと考えられた。

表 2.7.2-8 901 試験及び 902 試験の投与 1 日目における薬物動態パラメータ比較

パラメータ	0.01%		0.03%		0.1%	
	単回	反復(1日目)	単回	反復(1日目)	単回	反復(1日目)
Tmax [h]	NC	0.15±0.042 ⁺	0.150±0.109*	0.097±0.063	0.195±0.068	0.13±0.046
Cmax [ng/mL]	NC	0.023±0.019	0.0478±0.015*	0.054±0.033	0.133±0.042	0.20±0.032
AUC _{0-t} [ng·h/mL]	NC	0.0023±0.0026	0.0196±0.009*	0.010±0.0083	0.0929±0.044	0.13±0.043
t _{1/2} [h]	NC	NC	NC	NC	0.8±0.482*	0.43±0.055*

平均値±標準偏差、n=6 (* n=5, + n=4)

NC：算出せず

902 試験においてビマトプロストの血液中濃度は、最も高濃度である 0.1%ビマトプロスト点眼剤でも、点眼後 4 時間には、6 例中 5 例で定量限界を下回っており、点眼後、血液中への移行は速やかであり、血液中からの消失も速いことが示唆された。本治験で検討した 3 濃度による血液中濃度の推移から、用量依存的な増加が認められ、最も高濃度の 0.1%ビマトプロスト点眼剤の平均最高血液中濃度（C_{max}）は、0.03%ビマトプロスト点眼剤の約 3 倍であった。測定時までの時間-血液中濃度曲線下面積（AUC_{0-t}）は、0.03%ビマトプロスト点眼剤では、ほとんどの被験者について、11 回の採血ポイントのうち、3~4 ポイントの測定値から算出されたものであり、血液中薬物動態を反映するものとしては、不十分であると考えられた。したがって、0.03%と 0.1%の比較により、AUC_{0-t} 値における用量依存性の検討はできなかった。

また、表 2.7.2-7 に示したとおり、902 試験において、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤の C_{max}、AUC_{0-t} のいずれについても、投与 1、7 及び 14 日で差は認められず、血液中でのビマトプロストの蓄積はないものと考えられた。

ビマトプロストの作用部位と考えられている毛様体への薬物移行ルートは、強膜透過性が角膜に比して 4 倍高い値を示したため、結膜-強膜ルートの寄与が大きいと考えられた。

静脈内投与後の代謝物はビマトプロストのグルクロン酸抱合体が最も多く、その他の代謝物もグルクロン抱合されたものが多く認められた。また、強力な FP アゴニストである AGN 191522 は点眼投与後いずれの時点でも検出されず、点眼投与において FP レセプターを介した全身的な薬理作用の発現はほとんどないと考えられた。

ビマトプロストは CYP3A4/5 で主に代謝されることが示されたが、0.03%ビマトプロスト点眼剤投与後の血漿中濃度は約 200 pg/mL と低いことから、CYP3A4/5 で代謝される医薬品との薬物動態学的相互作用の発現はほとんどないと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対するビマトプロスト点眼剤の有効性の評価は、第Ⅱ相試験（903 試験）、0.5% チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）を対照とした第Ⅲ相比較試験（904 試験）、0.005% ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）を対照とした第Ⅲ相比較試験（3-03 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験）の計 4 試験で実施した。なお、3-01 試験は 0.03% ビマトプロスト点眼剤長期投与時の安全性評価に主眼を置いたものであるが、有効性についても併せて検討した。

表 2.7.3-1 に臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約を示す。

表 2.7.3-1 臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約

試験番号	試験区分	実施施設数 実施施設	試験期間 登録被験者数/目標被験者数	デザイン 対照の種類	試験の目的
903	第Ⅱ相試験	国内、9 施設 [REDACTED]他	20[REDACTED]～20[REDACTED] 80/80 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
904	第Ⅲ相比較試験 (チモロールとの比較試験)	国内、47 施設 [REDACTED]他	20[REDACTED]～20[REDACTED] 202/180 例	実薬対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
3-03	第Ⅲ相比較試験 (ラタノプロストとの比較試験)	国内、54 施設 [REDACTED]他	20[REDACTED]～20[REDACTED] 222/210 例	実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性
3-01	第Ⅲ相長期投与試験	国内、24 施設 [REDACTED]他	20[REDACTED]～20[REDACTED] 165/130 例	非対照 非盲検	安全性 有効性

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第Ⅱ相試験（903 試験） 5.3.5.1-1

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした 75 例のうち、PPS 70 例（0.01% ビマトプロスト点眼剤 18 例、0.03% ビマトプロスト点眼剤 19 例、0.1% ビマトプロスト点眼剤 14 例、ビマトプロスト点眼剤基剤（以下、プラセボ）19 例）を対象に、眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

プラセボを対照としたビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量^{注)}の比較では、0.01% ビマトプロスト点眼剤では 8 日後に有意な差は認められなかったものの、15 日後に有意な差が認められた。0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤では 8 日後、15 日後ともに有意な差が認められ、0.03% ビマトプロスト点眼剤と 0.1% ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果は同程度であった。

注) 眼圧変化量=投与開始日の眼圧値－測定日の眼圧値

904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験では眼圧変化値（測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値）を評価に用いた。

この結果を受け、有効性に関してビマトプロスト点眼剤の濃度間の差異及び至適用量をより明確にするために以下の追加解析を実施した。

プラセボ点眼剤の平均眼圧変化量である 2 mmHg 以上の眼圧下降を臨床的に有意な眼圧下降と定義し、2 mmHg 以上の眼圧下降を示した被験者の割合を算出した。その結果、2 mmHg 以上の眼圧下降を示した被験者の割合は 0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤では 8 日後、15 日後ともに 100% であったのに対し、0.01% ビマトプロスト点眼剤では 8 日後、15 日後ともに約 80% と、2 mmHg 以上の眼圧下降を示した被験者の割合は用量依存的に増加する傾向が見られた。また、Outflow pressure 下降率が 20% 以上を示した被験者の割合でも、0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤では 8 日後、15 日後ともに 100% であったのに対し、0.01% ビマトプロスト点眼剤では 8 日後、15 日後ともに約 80% であった。

以上より、ビマトプロスト点眼剤のいずれの用量もプラセボと比べ有意な眼圧下降効果を有することが確認され、0.03% 及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果は同程度で、0.01% ビマトプロスト点眼剤は 0.03%、0.1% 用量に比べて弱いことが示唆された。

一方、安全性に関しては、副作用の発現頻度は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 33.3%、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 65.0%、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 82.4% と用量依存的に増加した。なお、プラセボの発現頻度は 21.1% であった。いずれの副作用も重篤なものではなく、また全身性の副作用は認められなかった。最も多く認められた副作用は結膜充血であり、0.1% ビマトプロスト点眼剤では中等度の結膜充血が 3 例に観察され、3 例とも結膜充血に起因し中止となつた。また、副作用の発現率には用量依存的な傾向がみられ、投与中止の要因になりうる結膜充血を引き起こす 0.1% ビマトプロスト点眼剤は臨床推奨用量として好ましくないと考えられた。

以上の結果から、0.03% ビマトプロスト点眼剤が原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する至適用量であることが示唆された。

2.7.3.2.2 第Ⅲ相比較試験（904 試験） 5.3.5.1-2

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした 179 例のうち、mITT 177 例（0.03% ビマトプロスト点眼剤 90 例、チモロール点眼剤 87 例）を対象に、眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

12 週間後における 0.03% ビマトプロスト点眼剤とチモロール点眼剤の眼圧変化値の差及び両側 95% 信頼区間を指標とした優越性の検証では、眼圧変化値の差は -3.35 mmHg、95% 信頼区間は -4.23～-2.47 mmHg であり、信頼区間に 0 を含まなかつたことから、チモロール点眼剤に対する 0.03% ビマトプロスト点眼剤の優越性が示された。

また、投与後の眼圧変化値は 0.03% ビマトプロスト点眼剤で -8.5～-7.9 mmHg、チモロール点眼剤で -5.1～-4.8 mmHg であり、2、4、8 及び 12 週間後のすべての時点で両群間に有意な差が認められた ($P < 0.001$)。

一方、副作用の発現頻度は、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 77.8%、チモロール点眼剤では 33.3% で、0.03% ビマトプロスト点眼剤との間に有意な差 ($P < 0.001$) が認められたが、重篤なものはなく、臨床的に問題となるものではないと考えられた。また、0.03% ビマトプロスト点

眼剤の副作用の多くは眼局所のものであり、全身性の副作用は少なかった。

以上の結果から、0.03% ビマトプロスト点眼剤は、チモロール点眼剤に比べて優れた眼圧下降効果を有することが確認された。また、0.03% ビマトプロスト点眼剤の副作用発現頻度はチモロール点眼剤に比べて高いものの、臨床的に問題となるものではなかった。

2.7.3.2.3 第Ⅲ相比較試験（3-03 試験） 5.3.5.1-3

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした 220 例のうち、PPS 198 例（0.03% ビマトプロスト点眼剤 71 例、0.01% ビマトプロスト点眼剤 64 例、ラタノプロスト点眼剤 63 例）を対象に、眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

治療期終了時における眼圧変化値を主要評価として比較を行い、ラタノプロスト点眼剤に対する 0.03% ビマトプロスト点眼剤の非劣性が検証され、眼圧下降効果において 0.03% ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べて劣らないことが確認された。

副次評価では、0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はすべての時点でラタノプロスト点眼剤よりも 0.5～1.3 mmHg 下回り、2 週間後において両群間に有意な差が認められた ($P=0.0061$)。また、0.03% ビマトプロスト点眼剤の 2 週間後の眼圧値、眼圧変化率に関してはラタノプロスト点眼剤と比べて有意に低かった ($P=0.0074$ 、 $P=0.0023$)。さらに、眼圧の経時的な変化と薬剤との関係を評価するために眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率のそれぞれについて経時分散分析を行った結果、いずれの眼圧評価においても 0.03% ビマトプロスト点眼剤は、ラタノプロスト点眼剤よりも高い眼圧下降効果を示した ($P=0.0464$ 、 $P=0.0441$ 、 $P=0.0313$)。これらのことから、0.03% ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べより早期に眼圧を下降させ、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られることが示された。

さらに、眼圧変化率-20%、-30% を達成した被験者の割合の比較では、眼圧変化率-20% では 2 週間後に、眼圧変化率-30% では 2 週間後及び 12 週間後にそれぞれラタノプロスト点眼剤に比べ 0.03% ビマトプロスト点眼剤で有意に高かった ($P=0.0266$ 、 $P=0.0135$ 、 $P=0.0160$)。

0.01% ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の比較においても、両点眼剤間の眼圧下降効果に大きな違いは認められず、ラタノプロスト点眼剤に対する 0.01% ビマトプロスト点眼剤の非劣性が確認できた。

また、0.03% ビマトプロスト点眼剤と 0.01% ビマトプロスト点眼剤の比較では、0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値は、すべての時点で 0.01% ビマトプロスト点眼剤よりも 0.6～0.9 mmHg 下回り、眼圧変化率-30% を達成した被験者の割合は、12 週間後において 0.01% ビマトプロスト点眼剤に比べて 0.03% ビマトプロスト点眼剤で有意に高かった ($P=0.0385$)。

一方、副作用の発現頻度は、0.03% ビマトプロスト点眼剤 66.2%、0.01% ビマトプロスト点眼剤 65.7%、ラタノプロスト点眼剤 49.3% であったが、重篤なものはなかった。副作用の多くは、眼局所のもので結膜充血が最も高頻度に発現し、その他に睫毛の成長などが高頻度に発現したが、全身性の副作用は少なかった。

以上の結果より、0.03% ビマトプロスト点眼剤は、ラタノプロスト点眼剤に比べて劣らない眼圧下降効果を有することが確認できた。また、副作用発現頻度は、ラタノプロスト点眼剤に

比べて高いものの、臨床的に問題となるものではなかった。ビマトプロスト点眼剤の推奨用量については、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、0.01%ビマトプロスト点眼剤よりも強いことが示され、副作用発現頻度が0.03%と0.01%のビマトプロスト点眼剤でほぼ同様であることから、0.03%がビマトプロスト点眼剤の至適用量であることが確認できた。

2.7.3.2.4 第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験） 5.3.5.2-1

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として0.03%ビマトプロスト点眼剤を投与された136例のうち、PPS 110例を対象に、眼圧下降効果を指標として有効性を検討した。

投与前の眼圧値の平均値は21.8 mmHgで、投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認された。点眼開始から52週間後まで-7.2～-6.3 mmHgの眼圧変化値を示し、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた。また、眼圧変化率は投与期間を通じて-32.7～-28.6%であった。

眼圧変化率-20%、-30%を達成した被験者の28週間後及び52週間後の割合については、眼圧変化率-20%では28週間後で95.3%、52週間後で91.2%、眼圧変化率-30%では28週間後で58.5%、52週間後で49.0%であった。28週間後と52週間後の達成率に大きな差は認められなかった。

さらに、追加解析として、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障に層別し、それぞれの眼圧下降効果について検討した。投与開始日の眼圧値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で23.7 mmHg、正常眼圧緑内障では18.5 mmHgであり、眼圧変化値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-8.0～-7.0 mmHg、正常眼圧緑内障では-6.1～-4.7 mmHgであった。投与後の各観察時点と投与開始日との眼圧値の比較を行ったところ、いずれも投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認され、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた。

また、投与期間中の眼圧変化率は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-33.4～-29.1%、正常眼圧緑内障では-32.9～-25.1%の範囲で推移し、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障でほぼ同様の推移を示した。

一方、安全性に関しては、91.9%と高い頻度で副作用の発現が認められたが、重篤なものではなく、ほとんどの事象が軽度であった。局所的な副作用として睫毛の成長が66.2%、結膜充血が44.9%、眼瞼色素沈着が30.9%、虹彩色素沈着が21.3%と高頻度に認められた。これらの副作用は視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、美容上の問題で中止となった被験者が見られた。また、ビマトプロスト点眼剤は臨床的に問題となるような全身的な副作用はなかった。

以上の結果より、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、52週間の長期投与においても安定した眼圧下降効果を示し、その副作用は忍容できるものであることが確認できた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団及び人口統計学的特性

有効性を検討した 4 試験に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.3-2 に、被験者背景を表 2.7.3-3 に示す。

903 試験では、他試験と比較して、合併症（全身性）を有する被験者の割合が低かった。この背景として、903 試験は日本国内における患者を対象とした初めての治験であり、安全性を考慮して合併症を有する被験者の組み入れが避けられたためと考えられる。それ以外の項目では試験間に差は認められなかった。

表 2.7.3-2 有効性を検討した試験に組み入れられた被験者の内訳

試験番号	903	904	3-03	3-01	合計	
試験区分	第 II 相試験	第 III 相				
		比較試験	比較試験	長期投与試験		
登録被験者数	80	202	222	165	669	
治験薬が投与されなかつた被験者数	5	23	2	29	59	
治験薬投与例数	75	179	220	136	610	
中止例数	3	9	14	20	46	
完了例数	72	170	206	116	564	
有効性解析除外例数	5	2	22	26	55	
有効性解析対象例数	70	177	198	110	555	

表 2.7.3-3 有効性解析対象例の被験者背景

試験番号	903	904	3-03	3-01	
試験区分	第 II 相試験 (PPS)	第 III 相			
		比較試験 (mITT)	比較試験 (PPS)	長期投与試験 (PPS)	
有効性解析対象例	70	177	198	110	
診断名	原発開放隅角 緑内障	28 (40.0)	81 (45.8)	71 (35.9)	80 (72.7)
	高眼圧症	42 (60.0)	96 (54.2)	127 (64.1)	30 (27.3)
性別	男性	27 (38.6)	100 (56.5)	101 (51.0)	47 (42.7)
	女性	43 (61.4)	77 (43.5)	97 (49.0)	63 (57.3)
年齢 (歳)	65 歳未満	49 (70.0)	131 (74.0)	122 (61.6)	69 (62.7)
	65 歳以上	21 (30.0)	46 (26.0)	76 (38.4)	41 (37.3)
	最小～最大	21～74	20～83	24～84	23～85
既往歴 (眼局所)	なし	66 (94.3)	149 (84.2)	176 (88.9)	95 (86.4)
	あり	4 (5.7)	28 (15.8)	22 (11.1)	15 (13.6)
合併症 (眼局所)	なし	36 (51.4)	90 (50.8)	73 (36.9)	27 (24.5)
	あり	34 (48.6)	87 (49.2)	125 (63.1)	83 (75.5)
合併症 (全身性)	なし	49 (70.0)	50 (28.3)	59 (29.8)	30 (27.3)
	あり	21 (30.0)	127 (71.8)	139 (70.2)	80 (72.7)

例数 (%)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性を検討した 4 試験のうち、投与期間及び評価項目が同じである第Ⅲ相比較試験（904 試験及び 3-03 試験）の成績について比較検討を行った。

1) 眼圧値

904 試験及び 3-03 試験における眼圧値を表 2.7.3-4 に示した。

904 試験では、0.03% ビマトプロスト点眼剤の投与開始日における眼圧値はチモロール点眼剤に比べて有意に高かったが、投与後のすべての時点で 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧値はチモロール点眼剤に比べて有意に低かった。

3-03 試験では、投与開始日の眼圧値は各群間に差は認められなかった。投与後の眼圧値に関して、0.03% ビマトプロスト点眼剤は 2 週間後にラタノプロスト点眼剤と比べて有意に低く、すべての時点で 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤を下回った。0.01% ビマトプロスト点眼剤の眼圧値はいずれの時点でもラタノプロスト点眼剤に比べて有意な差は認められなかったものの、すべての時点においてラタノプロスト点眼剤の眼圧値を下回った。

904 試験と 3-03 試験の 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧値は各来院日においてほぼ同様であり、投与期間を通して同様の推移を示すことが確認された。

表 2.7.3-4 第Ⅲ相比較試験における眼圧値 (mmHg)

観察日	904 試験 (mITT)		3-03 試験 (PPS)		
	0.03%	チモロール	0.03%	0.01%	ラタノプロスト
投与開始日	24.4±3.06 (90)	23.2±1.77 (87)	24.2±2.4 (71)	23.8±2.0 (64)	24.1±2.6 (63)
	P=0.018 *		0.03% vs 0.01% : P=0.2787	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.7919	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.4653
2 週間後	16.6±2.87 (87)	18.4±2.76 (86)	16.9±2.2 (68)	17.3±2.7 (61)	18.0±2.5 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.4447	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.0074 *	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.0911
4 週間後	16.0±2.71 (87)	18.1±2.74 (86)	16.4±2.5 (70)	16.7±2.4 (61)	17.1±2.9 (63)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.4873	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.1388	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.4166
8 週間後	16.3±2.53 (87)	18.1±2.87 (86)	16.3±2.0 (69)	16.6±2.4 (62)	17.1±2.7 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.4173	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.0635	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.3067
12 週間後	16.3±2.69 (87)	18.4±2.66 (86)	16.2±2.3 (71)	16.4±2.5 (64)	16.5±2.6 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.6595	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.4775	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.7921

平均値±SD、() 内は例数

* : P<0.05

2) 眼圧変化値

904 試験及び 3-03 試験における眼圧変化値を表 2.7.3-5 に示した。

904 試験では、投与期間を通じて 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はチモロール点眼剤に比べて有意に低かった。

3-03 試験では、2 週間後に 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はラタノプロスト点眼剤と比べて有意に低く、すべての時点で 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤を下回った。0.01% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はいずれの時点でもラタノプロスト点眼剤に比べて有意な差は認められず、ラタノプロスト点眼剤とほぼ同様の推移を示した。

0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値は、904 試験と 3-03 試験ともに 2 週間後から投与期間を通して安定した推移が認められ、12 週間後の眼圧変化値は 904 試験で -8.2 mmHg、3-03 試験では -8.0 mmHg であり、904 試験と 3-03 試験で同様の推移を示すことが確認された。

表 2.7.3-5 第Ⅲ相比較試験における眼圧変化値 (mmHg)

観察日	904 試験 (mITT)		3-03 試験 (PPS)		
	0.03%	チモロール	0.03%	0.01%	ラタノプロスト
2 週間後	-7.9±3.19 (87)	-4.8±2.50 (86)	-7.4±2.8 (68)	-6.5±2.6 (61)	-6.0±2.7 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.0663	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.0061 *	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.3421
4 週間後	-8.5±3.76 (87)	-5.1±2.48 (86)	-7.8±3.2 (70)	-7.1±2.7 (61)	-7.0±2.6 (63)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.1663	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.1134	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.8617
8 週間後	-8.2±3.50 (87)	-5.1±2.54 (86)	-7.9±2.9 (69)	-7.2±2.7 (62)	-7.0±2.8 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.1817	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.1017	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.7306
12 週間後	-8.2±3.51 (87)	-4.9±2.21 (86)	-8.0±2.7 (71)	-7.4±2.7 (64)	-7.5±2.7 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.2003	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.2862	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.8469

平均値±SD、() 内は例数

* : P<0.05

3) 眼圧変化率

904 試験及び 3-03 試験における眼圧変化率を表 2.7.3-6 に示した。

904 試験では、投与期間を通じて 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化率は-30%以下であり、チモロール点眼剤に比べて、有意に低かった。

3-03 試験では、投与期間を通じて 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化率は-30%以下であり、2 週間後のみラタノプロスト点眼剤と比べて有意に低く、すべての時点で 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤を下回った。0.01% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化率はいずれの時点でもラタノプロスト点眼剤に比べて有意な差は認められなかったものの、すべての時点でラタノプロスト点眼剤の眼圧変化率を下回るか同じであった。

0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化率は、904 試験と 3-03 試験ともに 2 週間後から投与期間を通して-30%以下の安定した推移が認められ、904 試験と 3-03 試験で同様の推移を示すことが確認された。

表 2.7.3-6 第Ⅲ相比較試験における眼圧変化率 (%)

観察日	904 試験 (mITT)		3-03 試験 (PPS)		
	0.03%	チモロール	0.03%	0.01%	ラタノプロスト
2 週間後	-32.0±10.75 (87)	-20.8±10.56 (86)	-30.0±9.4 (68)	-27.2±10.5 (61)	-24.8±9.8 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.1110	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.0023 *	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.1846
4 週間後	-34.0±12.02 (87)	-22.0±10.50 (86)	-31.8±10.8 (70)	-29.5±10.2 (61)	-28.9±10.1 (63)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.2228	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.1195	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.7473
8 週間後	-33.0±10.86 (87)	-22.0±10.94 (86)	-32.1±9.6 (69)	-30.0±10.2 (62)	-28.9±10.6 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.2385	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.0747	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.5479
12 週間後	-33.1±10.95 (87)	-21.1±9.50 (86)	-32.7±9.3 (71)	-30.9±10.2 (64)	-30.9±10.2 (62)
	P<0.001 *		0.03% vs 0.01% : P=0.2690	0.03% vs ラタノプロスト : P=0.2925	0.01% vs ラタノプロスト : P=0.9661

平均値±SD、() 内は例数

* : P<0.05

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

1) 背景因子別の眼圧下降効果の比較

部分集団における結果の比較は、903 試験、904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験の成績に基づき、試験ごとに性別（男性、女性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）について層別し、投与終了時の眼圧変化値（903 試験に関しては眼圧変化量）の平均値及び標準偏差を求め、比較を行った。

903 試験、904 試験、3-03 試験、3-01 試験の集計結果をそれぞれ表 2.7.3-7～10 に示す。

その結果、一部男女間において眼圧下降効果に違いが窺えたものの、全試験を通じて男女間に大きな差はなかった。また、年齢による眼圧下降効果の顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.3-7 903 試験における背景因子別眼圧変化量（投与終了時）(PPS)

項目		薬剤	例数	平均値±標準偏差
性別	男	0.01%	7	5.4±3.32
		0.03%	4	5.4±1.49
		0.1%	9	4.9±1.98
		プラセボ	7	1.9±1.81
	女	0.01%	11	4.6±2.03
		0.03%	15	5.2±1.59
		0.1%	5	4.8±0.57
		プラセボ	12	2.0±1.86
年齢	65 歳未満	0.01%	11	4.9±2.50
		0.03%	16	5.1±1.29
		0.1%	10	4.9±1.86
		プラセボ	12	2.0±1.67
	65 歳以上	0.01%	7	5.0±2.81
		0.03%	3	6.3±2.57
		0.1%	4	5.0±0.71
		プラセボ	7	1.9±2.13

眼圧変化量＝投与開始日の眼圧値－測定日の眼圧値

表 2.7.3-8 904 試験における背景因子別眼圧変化値（投与終了時）(mITT)

項目		薬剤	例数	平均値±標準偏差
性別	男	0.03%	45	-8.8±4.21
		チモロール	52	-5.1±2.21
	女	0.03%	42	-7.7±2.48
		チモロール	34	-4.6±2.20
年齢	65 歳未満	0.03%	66	-8.3±3.72
		チモロール	61	-5.1±2.22
	65 歳以上	0.03%	21	-8.2±2.85
		チモロール	25	-4.4±2.14

眼圧変化値＝測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値

表 2.7.3-9 3-03 試験における背景因子別眼圧変化値（投与終了時）（PPS）

項目		薬剤	例数	平均値±標準偏差
性別	男	0.03%	35	-8.2±3.0
		0.01%	40	-7.5±2.7
		ラタノプロスト	26	-7.9±3.0
	女	0.03%	36	-7.8±2.3
		0.01%	24	-7.3±2.8
		ラタノプロスト	37	-7.1±2.6
年齢	65 歳未満	0.03%	45	-8.1±2.6
		0.01%	36	-7.3±2.1
		ラタノプロスト	41	-7.5±2.7
	65 歳以上	0.03%	26	-7.8±2.9
		0.01%	28	-7.5±3.4
		ラタノプロスト	22	-7.2±2.9

眼圧変化値=測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値

表 2.7.3-10 3-01 試験における背景因子別眼圧変化値（投与終了時）（PPS）

項目		例数	平均値±標準偏差
性別	男	44	-7.0±2.5
	女	58	-6.2±1.9
年齢	65 歳未満	65	-6.7±2.2
	65 歳以上	37	-6.3±2.1

眼圧変化値=測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値

2) 前治療薬の種類別の眼圧下降効果の比較

対象疾患である原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の治療薬として治験薬投与開始前までに使用されていた緑内障治療薬（以下、前治療薬）を層別因子として、有効性評価（眼圧値）への影響について検討を行った。

前治療薬は、使用の有無及び使用有りの中で種類別（「PG 製剤」、「β遮断剤等」）に層別し、903 試験、904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験のそれぞれの試験について、前治療薬別に投与開始日の眼圧値と投与終了時の眼圧変化値（903 試験に関しては眼圧変化量）の平均値及び標準偏差を求め、比較を行った。それぞれの試験における結果を表 2.7.3-11～14 に示した。

903 試験については、各薬剤の投与症例数が 20 例未満であるため、前治療薬の有無別及び前治療薬の種類別で層別すると、1 群あたりの症例数が少なくなるため、層によっては、投与開始日の眼圧値に違いがみられたが、試験全体の評価に影響を及ぼすような違いとは考えられなかった。また、投与終了時の眼圧変化量については、いずれの層別結果にも違いはなかった（表 2.7.3-11）。

904 試験については、前治療薬の有無別及び前治療薬の種類別に層別した結果、投与開始日の眼圧値、投与終了後の眼圧変化値ともに違いはなかった（表 2.7.3-12）。

3-03 試験については、前治療薬の有無の層別結果に違いはなかった。しかし、前治療薬の種

類別の層別では、「 β 遮断剤等」の症例数が少なく、層によっては投与開始日の眼圧値及び投与終了後の眼圧変化値に違いがみられたが、試験全体に影響を及ぼすような違いとは考えられなかつた（表 2.7.3-13）。

3-01 試験については、前治療薬の有無別及び前治療薬の種類別に層別した結果、投与開始日の眼圧値、投与終了後の眼圧変化値ともに違いはなかった（表 2.7.3-14）。

以上のことから、国内 4 試験で使用されていた前治療薬は、いずれの試験においても有効性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.3-11 903 試験における前治療薬の有無別の眼圧値及び眼圧変化量

項目	薬剤	眼圧値（投与開始日）		眼圧変化量（投与終了時）	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
総投与症例	0.01%	18	20.8±2.4	18	4.9±2.5
	0.03%	19	20.8±2.3	19	5.3±1.5
	0.1%	14	20.6±3.4	14	4.9±1.6
	プラセボ	19	20.7±3.1	19	2.0±1.8
前治療薬 有り	0.01%	9	21.2±2.2	9	5.2±2.9
	0.03%	7	19.8±3.0	7	5.1±0.9
	0.1%	9	21.3±3.8	9	4.7±1.8
	プラセボ	11	21.0±3.2	11	2.1±1.6
種類別	PG 製剤	0.01%	6	20.8±1.8	6
		0.03%	4	20.0±3.9	4
		0.1%	5	20.7±4.5	5
		プラセボ	9	21.2±3.5	9
	β 遮断剤等	0.01%	3	21.8±3.1	3
		0.03%	3	19.5±2.2	3
		0.1%	4	22.1±3.3	4
		プラセボ	2	20.3±1.1	2
前治療薬 無し	0.01%	9	20.5±2.7	9	4.7±2.3
	0.03%	12	21.4±1.7	12	5.4±1.8
	0.1%	5	19.4±2.3	5	5.2±1.3
	プラセボ	8	20.2±3.2	8	1.8±2.1

眼圧変化量＝投与開始日の眼圧値－測定日の眼圧値

表 2.7.3-12 904 試験における前治療薬の有無別の眼圧値及び眼圧変化値

項目	薬剤	眼圧値（投与開始日）		眼圧変化値（投与終了時）		
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	
総投与症例	0.03%	90	24.4±3.1	87	-8.2±3.5	
	チモロール	87	23.2±1.8	86	-4.9±2.2	
前治療薬 有り	0.03%	49	24.4±2.8	47	-8.5±3.6	
	チモロール	37	23.5±2.0	37	-4.5±1.9	
種類別	PG 製剤	0.03%	27	24.9±2.8	26	-8.7±3.6
		チモロール	24	23.8±2.1	24	-4.5±1.8
	β 遮断剤等	0.03%	22	23.9±2.7	21	-8.2±3.7
		チモロール	13	22.9±1.5	13	-4.7±2.0
前治療薬 無し	0.03%	41	24.4±3.4	40	-7.9±3.4	
	チモロール	50	23.1±1.6	49	-5.2±2.4	

眼圧変化値=測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値

表 2.7.3-13 3-03 試験における前治療薬の有無別の眼圧値及び眼圧変化値

項目	薬剤	眼圧値（投与開始日）		眼圧変化値（投与終了時）		
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	
総投与症例	0.01%	64	23.8±2.0	64	-7.4±2.7	
	0.03%	71	24.2±2.4	71	-8.0±2.7	
	ラタノプロスト	63	24.1±2.6	63	-7.4±2.8	
前治療薬 有り	0.01%	30	23.9±2.0	30	-6.9±2.5	
	0.03%	37	24.0±2.4	37	-7.7±2.8	
	ラタノプロスト	28	24.3±2.7	28	-7.1±2.4	
種類別	PG 製剤	0.01%	22	24.1±2.3	22	-7.0±2.7
		0.03%	34	23.9±2.1	34	-7.7±2.9
		ラタノプロスト	24	24.0±2.1	24	-7.1±2.1
	β 遮断剤等	0.01%	8	23.4±1.1	8	-6.4±1.7
		0.03%	3	25.2±4.6	3	-7.8±0.3
		ラタノプロスト	4	26.4±5.2	4	-6.6±4.0
前治療薬 無し	0.01%	34	23.8±2.0	34	-7.9±2.8	
	0.03%	34	24.5±2.4	34	-8.3±2.5	
	ラタノプロスト	35	24.0±2.4	35	-7.7±3.1	

眼圧変化値=測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値

表 2.7.3-14 3-01 試験における前治療薬の有無別の眼圧値及び眼圧変化値

項目	眼圧値（投与開始日）		眼圧変化値（52 週間後）	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
総投与症例	110	21.8±3.3	102	-6.5±2.2
前治療薬 有り	72	21.9±3.5	65	-6.5±2.3
	PG 製剤	47	22.4±3.8	-6.6±2.3
種類別	β 遮断剤等	25	21.0±2.8	-6.2±2.4
	前治療薬 無し	38	21.6±2.9	-6.7±1.9

眼圧変化値=測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値

2.7.3.3.4 眼圧下降効果の日内変動

1) チモロール対照試験（海外 008 試験、海外 009 試験、国内 904 試験）における眼圧下降効果の日内変動

海外 008 及び 009 試験並びに国内 904 試験における Hour 0 の眼圧値及び眼圧変化値を表 2.7.3-15～16、図 2.7.3-1～4 に示した。なお、国内 904 試験は投与 12 時間後ののみの測定であるため、その眼圧値及び眼圧変化値を Hour 0 として記載した。

海外 008 及び 009 試験では対照薬であるチモロール点眼剤の Hour 0 での眼圧のベースライン値 (Day 0) は、それぞれ 25.82 mmHg 及び 25.79 mmHg であり、投与後の眼圧値の平均値は Month 3 までに 19.63～19.90 mmHg 及び 18.99～19.18 mmHg の範囲で推移しており、その眼圧変化値は-6.19～-5.92 mmHg 及び-6.78～-6.61 mmHg であった。それに対し、国内 904 試験では Hour 0 での眼圧のベースライン値は 23.2 mmHg であり、投与後の眼圧値は Month 3 までに 18.1～18.4 mmHg の範囲で推移しており、その眼圧変化値は-5.1～-4.8 mmHg で、国内外でチモロール点眼剤の眼圧下降効果に差が認められた。

一方、海外 008 及び 009 試験並びに国内 904 試験での 0.03% ビマトプロスト点眼剤の Hour 0 での眼圧値のベースライン値は、それぞれ 25.85 mmHg、26.05 mmHg 及び 24.4 mmHg であり、眼圧値の平均値は Month 3 までに 17.49～17.82 mmHg、16.89～17.20 mmHg 及び 16.0～16.6 mmHg で推移しており、眼圧変化値は-8.36～-8.04 mmHg、-9.16～-8.86 mmHg 及び-8.5～-7.9 mmHg で、国内外でビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果に差は認められなかった。

また、海外 008、009 試験における眼圧値及び眼圧変化値の日内変動並びに国内 904 試験における眼圧値及び眼圧変化値を表 2.7.3-17～20 及び図 2.7.3-5～12 に示した。なお、国内 904 試験では日内変動は測定していないため、Hour 0 のみ記載した。

以上のように、国内 904 試験では日内変動は測定していないため、チモロール点眼剤及びビマトプロスト点眼剤での眼圧下降効果の日内変動についての国内外での差異は明確にはならなかつたものの、Hour 0 での比較では、対照薬であるチモロールの眼圧下降効果に国内外で差異が認められ、ビマトプロスト点眼剤では国内外での差異はないと考えられた。

2.7
臨床概要

表 2.7.3-15 海外 008、009 試験及び国内 904 試験における Hour 0 の眼圧値の推移 (mmHg)

来院日	チモロール			0.03%		
	008 試験 (ITT)	009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)	008 試験 (ITT)	009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)
Day 0	25.82±2.94 (n=122)	25.79±3.13 (n=119)	23.2±1.77 (n=87)	25.85±3.18 (n=240)	26.05±3.28 (n=234)	24.4±3.06 (n=90)
Week 2	19.90±3.68 (n=122)	19.18±4.18 (n=119)	18.4±2.76 (n=86)	17.71±3.50 (n=238)	17.20±2.90 (n=230)	16.6±2.87 (n=87)
Week 4	—	—	18.1±2.74 (n=86)	—	—	16.0±2.71 (n=87)
Week 6	19.63±3.32 (n=122)	19.08±3.84 (n=119)	—	17.82±3.48 (n=238)	17.10±3.23 (n=233)	—
Week 8	—	—	18.1±2.87 (n=86)	—	—	16.3±2.53 (n=87)
Month 3	19.64±3.76 (n=121)	18.99±4.29 (n=118)	18.4±2.66 (n=86)	17.49±3.40 (n=240)	16.89±3.29 (n=233)	16.3±2.69 (n=87)

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。

国内 904 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。

また、来院日 Month 3 に Week 12 の値を記載した。

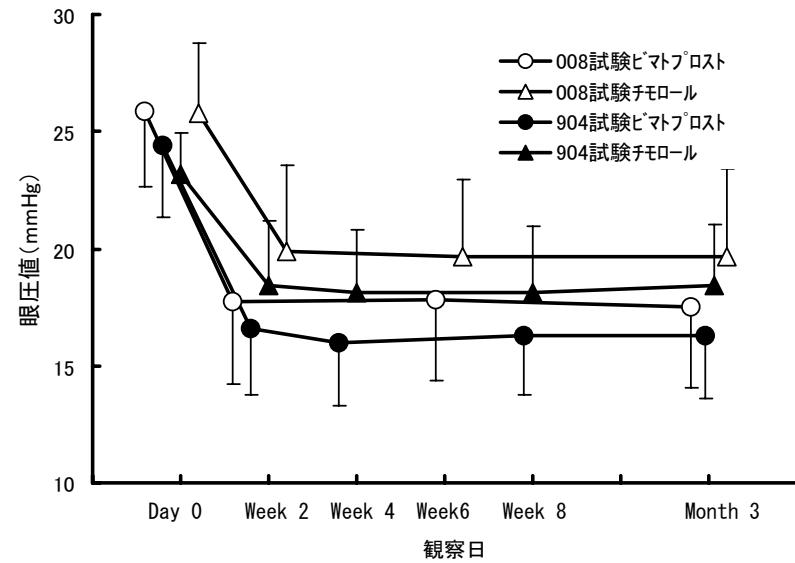


図 2.7.3-1 海外 008 試験 (ITT) 及び国内 904 試験 (mITT)
における Hour 0 の眼圧値の推移

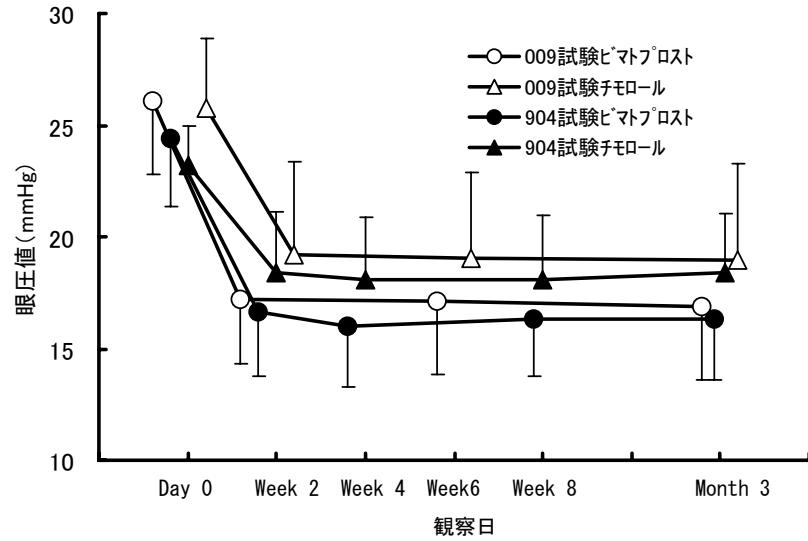


図 2.7.3-2 海外 009 試験 (ITT) 及び国内 904 試験 (mITT)
における Hour 0 の眼圧値の推移

2.7
臨床概要

表 2.7.3-16 海外 008、009 試験及び国内 904 試験における Hour 0 の眼圧変化値の推移 (mmHg)

来院日	チモロール			0.03%		
	008 試験 (ITT)	009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)	008 試験 (ITT)	009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)
Week 2	-5.92±3.65 (n=122)	-6.61±3.78 (n=119)	-4.8±2.50 (n=86)	-8.14±3.73 (n=238)	-8.86±3.67 (n=230)	-7.9±3.19 (n=87)
Week 4	—	—	-5.1±2.48 (n=86)	—	—	-8.5±3.76 (n=87)
Week 6	-6.19±3.71 (n=122)	-6.71±3.44 (n=119)	—	-8.04±3.49 (n=238)	-8.95±3.71 (n=233)	—
Week 8	—	—	-5.1±2.54 (n=86)	—	—	-8.2±3.50 (n=87)
Month 3	-6.19±3.76 (n=121)	-6.78±3.81 (n=118)	-4.9±2.21 (n=86)	-8.36±3.76 (n=240)	-9.16±3.78 (n=233)	-8.2±3.51 (n=87)

数値は平均値±標準偏差 (例数) を示す。

国内 904 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。

また、来院日 Month 3 に Week 12 の値を記載した。

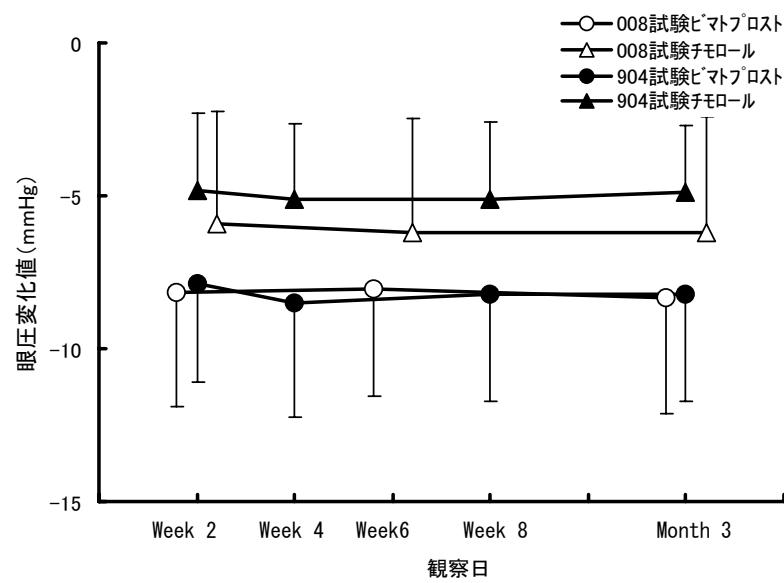


図 2.7.3-3 海外 008 試験 (ITT) 及び国内 904 試験 (mITT)
における Hour 0 の眼圧変化値の推移

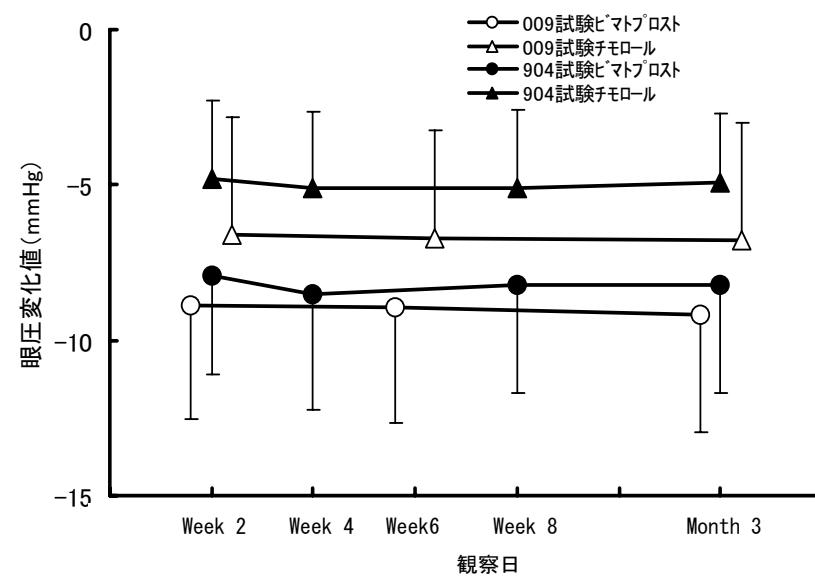


図 2.7.3-4 海外 009 試験 (ITT) 及び国内 904 試験 (mITT)
における Hour 0 の眼圧変化値の推移

2.7
臨床概要

表 2.7.3-17 海外 008 試験における眼圧値の日内変動及び国内 904 試験における眼圧値(mmHg)

時間	来院日	眼圧値			
		チモロール		0.03%	
		008 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)	008 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)
Hour 0	Day 0	25.82±2.94(n=122)	23.2±1.77(n=87)	25.85±3.18(n=240)	24.4±3.06(n=90)
	Week 2	19.90±3.68(n=122)	18.4±2.76(n=86)	17.71±3.50(n=238)	16.6±2.87(n=87)
	Week 4	—	18.1±2.74(n=86)	—	16.0±2.71(n=87)
	Week 6	19.63±3.32(n=122)	—	17.82±3.48(n=238)	—
	Week 8	—	18.1±2.87(n=86)	—	16.3±2.53(n=87)
	Month 3	19.64±3.76(n=121)	18.4±2.66(n=86)	17.49±3.40(n=240)	16.3±2.69(n=87)
	Month 6	19.55±3.40(n=122)	—	17.97±3.29(n=239)	—
	Month 9	20.17±3.33(n=121)	—	18.39±3.83(n=237)	—
	Month 12	20.07±3.38(n=122)	—	18.23±3.46(n=240)	—
Hour 2	Day 0	24.01±3.64(n=122)	—	24.64±3.86(n=240)	—
	Week 2	19.25±3.50(n=122)	—	17.20±3.54(n=236)	—
	Week 6	19.01±2.84(n=122)	—	16.86±3.44(n=238)	—
	Month 3	18.55±3.10(n=121)	—	16.66±3.21(n=240)	—
	Month 6	18.73±3.35(n=122)	—	17.04±3.57(n=239)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	18.95±3.38(n=122)	—	17.30±3.22(n=240)	—
Hour 8	Day 0	23.16±3.88(n=122)	—	23.87±3.99(n=240)	—
	Week 2	18.98±3.42(n=122)	—	17.14±3.27(n=234)	—
	Week 6	19.19±3.44(n=121)	—	16.93±3.27(n=237)	—
	Month 3	18.76±3.37(n=121)	—	16.82±3.07(n=240)	—
	Month 6	18.99±3.85(n=122)	—	16.98±3.27(n=239)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	19.59±4.11(n=122)	—	17.59±3.37(n=240)	—
Hour 12	Day 0	22.63±4.54(n=20)	—	21.41±4.64(n=39)	—
	Week 2	18.58±4.94(n=20)	—	16.03±2.86(n=38)	—
	Week 6	18.35±3.47(n=20)	—	16.29±4.06(n=39)	—
	Month 3	18.15±3.18(n=20)	—	16.15±2.77(n=39)	—
	Month 6	19.20±3.96(n=20)	—	17.04±3.19(n=39)	—
	Month 9	20.43±6.07(n=20)	—	17.04±3.51(n=38)	—
	Month 12	20.03±5.48(n=20)	—	16.99±3.51(n=39)	—

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。国内 904 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。
また、来院日 Month 3 に Week 12 の値を記載した。

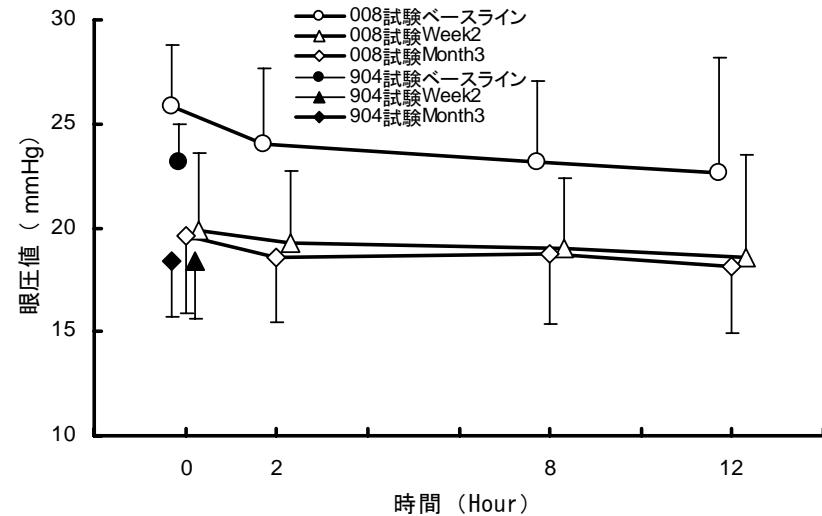


図 2.7.3-5 海外 008 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧値 (mITT)
(チモロール点眼剤)

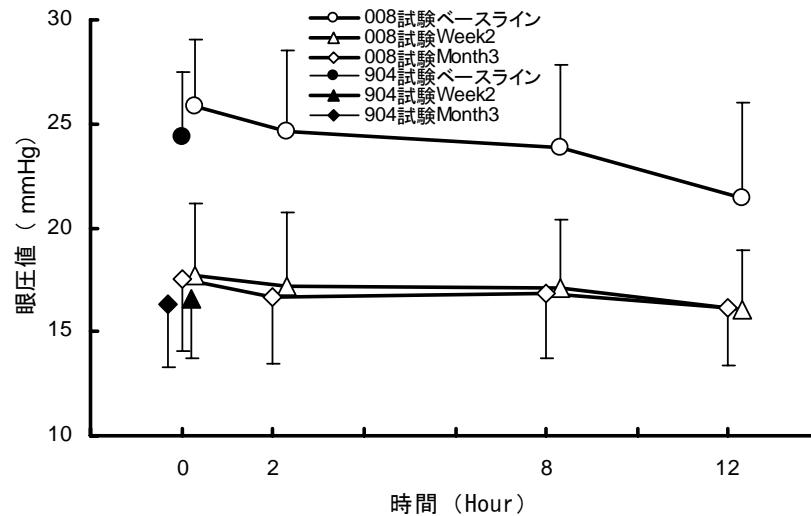


図 2.7.3-6 海外 008 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧値 (mITT)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

表 2.7.3-18 海外 008 試験における眼圧変化値の日内変動及び
国内 904 試験における眼圧変化値 (mmHg)

時間	来院日	眼圧変化値			
		チモロール		0.03%	
		008 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)	008 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)
Hour 0	Week 2	-5.92±3.65(n=122)	-4.8±2.50(n=86)	-8.14±3.73(n=238)	-7.9±3.19(n=87)
	Week 4	—	-5.1±2.48(n=86)	—	-8.5±3.76(n=87)
	Week 6	-6.19±3.71(n=122)	—	-8.04±3.49(n=238)	—
	Week 8	—	-5.1±2.54(n=86)	—	-8.2±3.50(n=87)
	Month 3	-6.19±3.76(n=121)	-4.9±2.21(n=86)	-8.36±3.76(n=240)	-8.2±3.51(n=87)
	Month 6	-6.27±3.48(n=122)	—	-7.88±3.70(n=239)	—
	Month 9	-5.67±3.53(n=121)	—	-7.48±3.80(n=237)	—
	Month 12	-5.75±3.72(n=122)	—	-7.63±3.66(n=240)	—
Hour 2	Week 2	-4.76±3.92(n=122)	—	-7.45±3.95(n=236)	—
	Week 6	-5.00±3.65(n=122)	—	-7.77±4.17(n=238)	—
	Month 3	-5.49±3.96(n=121)	—	-7.98±4.16(n=240)	—
	Month 6	-5.29±3.93(n=122)	—	-7.60±4.47(n=239)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	-5.06±3.97(n=122)	—	-7.34±4.03(n=240)	—
Hour 8	Week 2	-4.17±3.64(n=122)	—	-6.75±3.90(n=234)	—
	Week 6	-3.97±3.82(n=121)	—	-6.93±4.35(n=237)	—
	Month 3	-4.42±3.80(n=121)	—	-7.06±3.96(n=240)	—
	Month 6	-4.17±3.96(n=122)	—	-6.90±4.27(n=239)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	-3.56±3.99(n=122)	—	-6.28±4.16(n=240)	—
Hour 12	Week 2	-4.05±5.41(n=20)	—	-5.26±4.70(n=38)	—
	Week 6	-4.28±4.25(n=20)	—	-5.12±3.95(n=39)	—
	Month 3	-4.48±3.16(n=20)	—	-5.26±4.54(n=39)	—
	Month 6	-3.43±2.88(n=20)	—	-4.37±4.06(n=39)	—
	Month 9	-2.20±5.63(n=20)	—	-4.54±4.45(n=38)	—
	Month 12	-2.60±5.28(n=20)	—	-4.42±3.93(n=39)	—

数値は平均値±標準偏差(例数)を示す。国内 904 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。
また、来院日 Month 3 に Week 12 の値を記載した。

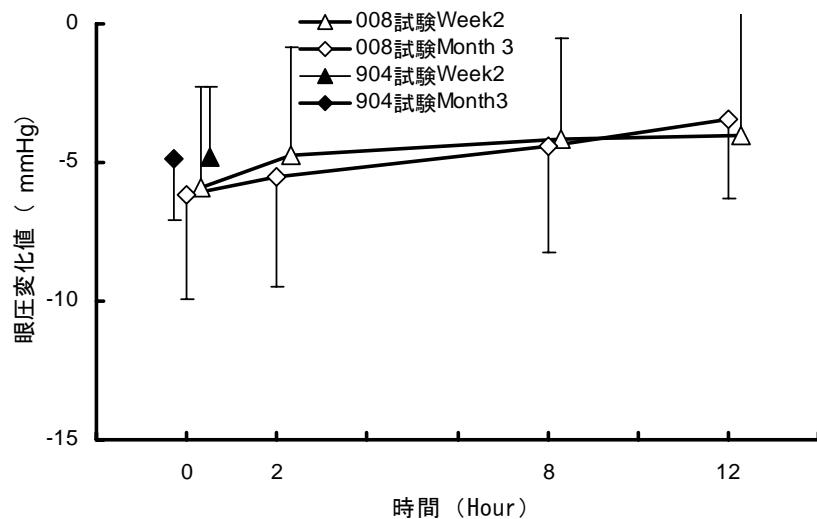


図 2.7.3-7 海外 008 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧変化値 (mITT)
(チモロール点眼剤)

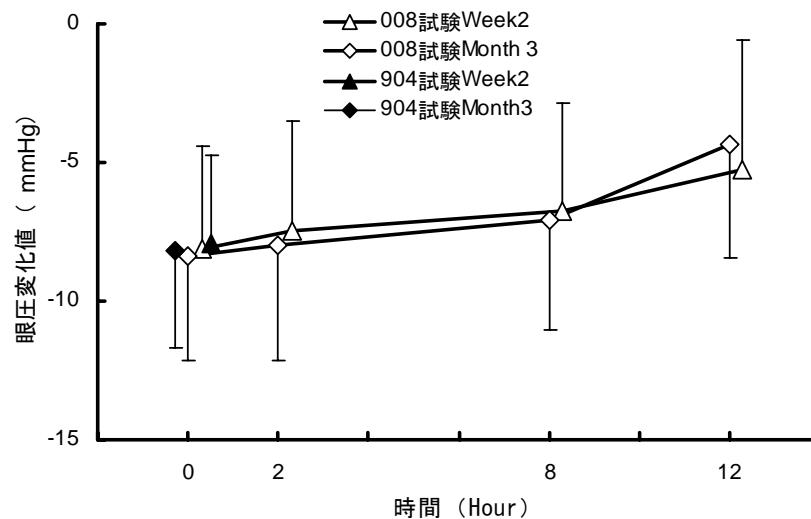


図 2.7.3-8 海外 008 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧変化値 (mITT)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

2.7
臨床概要

表 2.7.3-19 海外 009 試験における眼圧値の日内変動及び国内 904 試験における眼圧値(mmHg)

時間	来院日	眼圧値			
		チモロール		0.03%	
		009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)	009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)
Hour 0	Day 0	25.79±3.13(n=119)	23.2±1.77(n=87)	26.05±3.28(n=234)	24.4±3.06(n=90)
	Week 2	19.18±4.18(n=119)	18.4±2.76(n=86)	17.20±2.90(n=230)	16.6±2.87(n=87)
	Week 4	—	18.1±2.74(n=86)	—	16.0±2.71(n=87)
	Week 6	19.08±3.84(n=119)	—	17.10±3.23(n=233)	—
	Week 8	—	18.1±2.87(n=86)	—	16.3±2.53(n=87)
	Month 3	18.99±4.29(n=118)	18.4±2.66(n=86)	16.89±3.29(n=233)	16.3±2.69(n=87)
	Month 6	19.11±3.74(n=118)	—	17.36±3.47(n=234)	—
	Month 9	19.15±4.33(n=119)	—	17.57±3.75(n=233)	—
	Month 12	19.48±3.70(n=119)	—	17.83±3.66(n=234)	—
Hour 2	Day 0	24.11±3.44(n=119)	—	24.70±3.51(n=234)	—
	Week 2	18.70±3.68(n=119)	—	16.52±3.25(n=230)	—
	Week 6	18.46±3.98(n=119)	—	16.37±3.52(n=233)	—
	Month 3	17.92±3.62(n=118)	—	16.09±3.43(n=232)	—
	Month 6	18.21±3.95(n=117)	—	16.13±3.24(n=233)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	18.58±3.74(n=119)	—	16.76±3.43(n=234)	—
Hour 8	Day 0	23.30±3.86(n=118)	—	23.73±3.79(n=234)	—
	Week 2	18.70±3.76(n=118)	—	16.53±3.43(n=228)	—
	Week 6	18.29±3.82(n=119)	—	16.48±3.26(n=223)	—
	Month 3	18.19±3.86(n=118)	—	16.62±3.35(n=233)	—
	Month 6	18.36±3.95(n=117)	—	16.63±3.42(n=231)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	18.88±4.07(n=119)	—	17.23±3.52(n=234)	—
Hour 12	Day 0	22.32±4.40(n=45)	—	22.38±3.37(n=85)	—
	Week 2	18.38±4.24(n=45)	—	16.39±3.43(n=83)	—
	Week 6	18.40±3.72(n=44)	—	16.14±2.99(n=85)	—
	Month 3	18.27±4.06(n=45)	—	16.54±3.12(n=85)	—
	Month 6	19.14±4.07(n=45)	—	16.41±3.36(n=85)	—
	Month 9	19.82±4.59(n=45)	—	17.24±3.11(n=84)	—
	Month 12	19.59±5.12(n=45)	—	16.99±3.32(n=85)	—

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。国内 904 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。また、来院日 Month 3 に Week 12 の値を記載した。

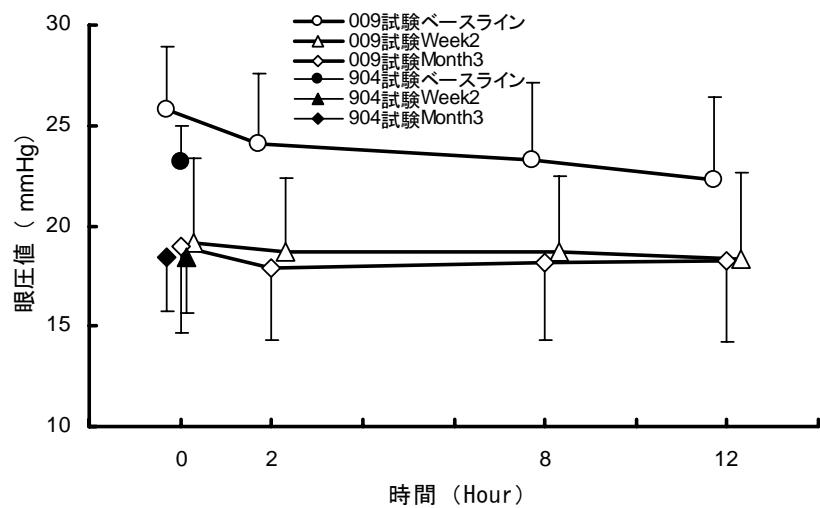


図 2.7.3-9 海外 009 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧値 (mITT)
(チモロール点眼剤)

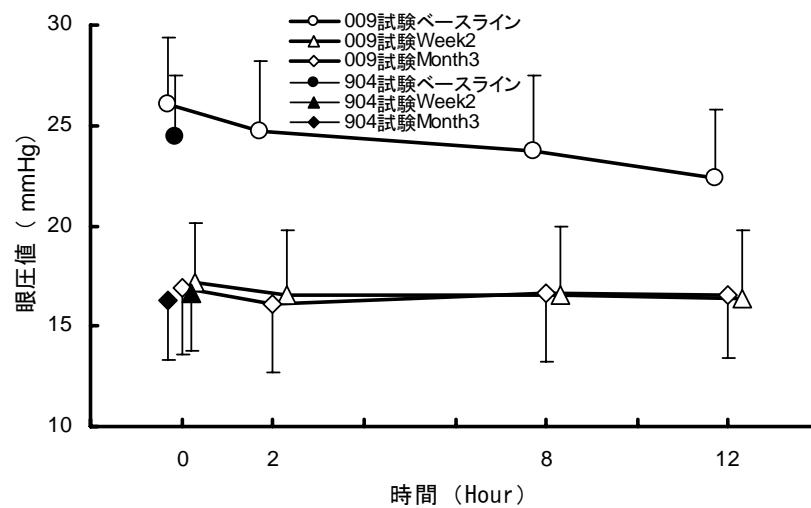


図 2.7.3-10 海外 009 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧値 (mITT)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

表 2.7.3-20 海外 009 試験における眼圧変化値の日内変動及び
国内 904 試験における眼圧変化値 (mmHg)

時間	来院日	眼圧変化値			
		チモロール		0.03%	
		009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)	009 試験 (ITT)	904 試験 (mITT)
Hour 0	Week 2	-6.61±3.78(n=119)	-4.8±2.50(n=86)	-8.86±3.67(n=230)	-7.9±3.19(n=87)
	Week 4	—	-5.1±2.48(n=86)	—	-8.5±3.76(n=87)
	Week 6	-6.71±3.44(n=119)	—	-8.95±3.71(n=233)	—
	Week 8	—	-5.1±2.54(n=86)	—	-8.2±3.50(n=87)
	Month 3	-6.78±3.81(n=118)	-4.9±2.21(n=86)	-9.16±3.78(n=233)	-8.2±3.51(n=87)
	Month 6	-6.69±3.55(n=118)	—	-8.69±3.96(n=234)	—
	Month 9	-6.64±4.06(n=119)	—	-8.50±4.25(n=233)	—
	Month 12	-6.32±3.81(n=119)	—	-8.22±4.08(n=234)	—
Hour 2	Week 2	-5.41±3.57(n=119)	—	-8.20±3.94(n=230)	—
	Week 6	-5.64±3.98(n=119)	—	-8.33±3.90(n=233)	—
	Month 3	-6.15±3.82(n=118)	—	-8.62±3.59(n=232)	—
	Month 6	-5.87±3.75(n=117)	—	-8.59±3.61(n=233)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	-5.53±3.85(n=119)	—	-7.94±3.91(n=234)	—
Hour 8	Week 2	-4.60±3.65(n=118)	—	-7.29±3.87(n=228)	—
	Week 6	-4.97±3.92(n=118)	—	-7.26±3.61(n=233)	—
	Month 3	-4.99±3.63(n=117)	—	-7.11±3.83(n=233)	—
	Month 6	-4.91±3.80(n=116)	—	-7.13±3.95(n=231)	—
	Month 9	—	—	—	—
	Month 12	-4.38±3.98(n=118)	—	-6.50±4.05(n=234)	—
Hour 12	Week 2	-3.94±3.44(n=45)	—	-6.11±3.37(n=83)	—
	Week 6	-3.90±3.95(n=44)	—	-6.25±3.13(n=85)	—
	Month 3	-4.06±3.55(n=45)	—	-5.84±3.10(n=85)	—
	Month 6	-3.18±3.60(n=45)	—	-5.97±3.48(n=85)	—
	Month 9	-2.50±3.58(n=45)	—	-5.07±2.97(n=84)	—
	Month 12	-2.73±3.95(n=45)	—	-5.39±3.47(n=85)	—

数値は平均値±標準偏差(例数)を示す。国内 904 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。
また、来院日 Month 3 に Week 12 の値を記載した。

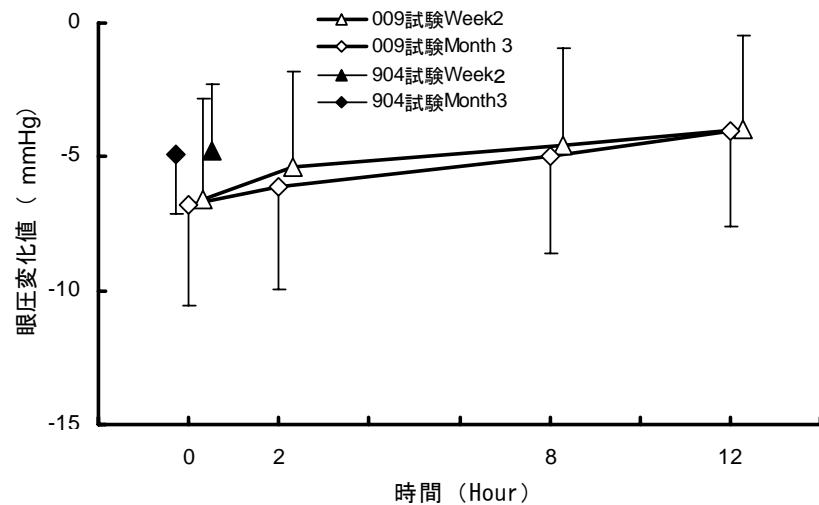


図 2.7.3-11 海外 009 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧変化値 (mITT)
(チモロール点眼剤)

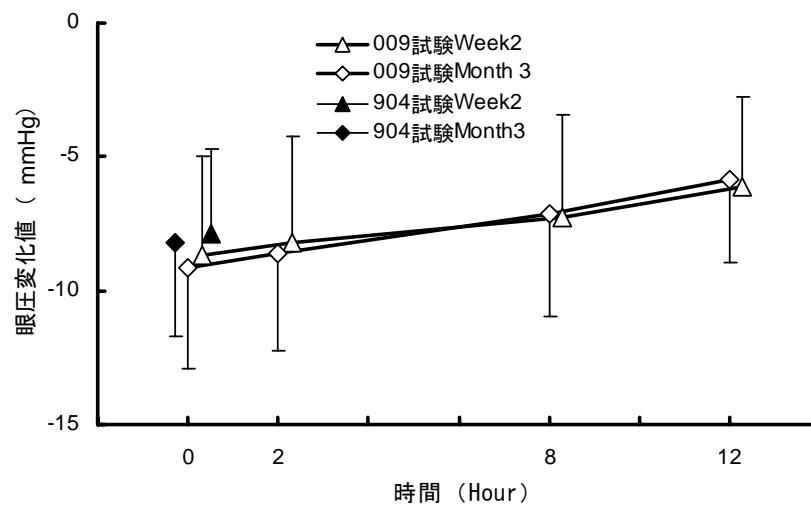


図 2.7.3-12 海外 009 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 904 試験における眼圧変化値 (mITT)
(0.03% ビマトプロスト点眼剤)

2) ラタノプロスト対照試験（海外 010 試験、海外 016 試験、海外 019 試験及び 国内 3-03 試験）における眼圧下降効果の日内変動

海外 010、016、019 試験及び国内 3-03 試験における 0.03% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の Hour 0 の眼圧値及び眼圧変化値を表 2.7.3-21～22、図 2.7.3-13～18 に示した。なお、国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。また、海外 016 試験は、投与期間が 28 日間であるため、Month 1 までの値を記載した。

海外 010、016、019 試験及び国内 3-03 試験では対照群であるラタノプロスト点眼剤の Hour 0 での眼圧のベースライン値は、それぞれ 25.8 mmHg、23.57 mmHg、24.9 mmHg 及び 24.1 mmHg であり、投与後の眼圧値の平均値は Month 3 までに 18.0～18.2 mmHg、16.09～16.96 mmHg、17.7～18.0 mmHg 及び 16.5～18.0 mmHg の範囲で推移しており、その眼圧変化値は -7.8～-7.6 mmHg、-7.49～-6.65 mmHg、-7.2～-7.0 mmHg 及び -7.5～-6.0 mmHg であった。また、0.03% ビマトプロスト点眼剤でも同様に Hour 0 での眼圧のベースライン値は 25.7 mmHg、24.14 mmHg、25.0 mmHg 及び 24.2 mmHg であり、投与後の眼圧値の平均値は Month 3 までに 17.6～17.9 mmHg、16.01～16.02 mmHg、16.8～17.1 mmHg 及び 16.2～16.9 mmHg の範囲で推移しており、その眼圧変化値は -8.1～-7.8 mmHg、-8.17～-8.16 mmHg、-8.2～-7.9 mmHg 及び -8.0～-7.4 mmHg であり、ラタノプロスト点眼剤及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤間で眼圧下降効果に国内外の差異は認められなかった。

また、海外 010、016、019 試験における眼圧値及び眼圧変化値の日内変動並びに国内 3-03 試験における眼圧値及び眼圧変化値を表 2.7.3-23～28 及び図 2.7.3-19～30 に示した。なお、国内 3-03 試験では日内変動は測定していないため、Hour 0 のみ記載した。

以上のように、国内 3-03 試験では日内変動は測定していないため、ラタノプロスト点眼剤及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤での眼圧下降効果の日内変動についての国内外での差異は明確ではないが、Hour 0 での比較では、海外 010、016、019 試験及び国内 3-03 試験での眼圧の推移は類似しており、ラタノプロスト点眼剤及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果に国内外で差異は認められなかった。

表 2.7.3-21 海外 010、016、019 試験及び国内 3-03 試験における Hour 0 の眼圧値の推移(mmHg)

観察日	ラタノプロスト				0.03%			
	010 試験 (ITT)	016 試験 (mITT)	019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)	010 試験 (ITT)	016 試験 (mITT)	019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)
Day 0	25.8±3.2 (n=113)	23.57±2.102 (n=38)	24.9±2.73 (n=136)	24.1±2.6 (n=63)	25.7±3.0 (n=119)	24.14±2.611 (n=38)	25.0±2.76 (n=133)	24.2±2.4 (n=71)
Week 1	18.0±3.2 (n=112)	—	18.0±3.85 (n=136)	—	17.7±3.5 (n=119)	—	17.1±2.76 (n=133)	—
Week 2	—	16.96±2.979 (n=36)	—	18.0±2.5 (n=62)	—	16.01±3.107 (n=37)	—	16.9±2.2 (n=68)
Week 4	18.2±3.2 (n=113)	16.09±2.687 (n=37)	17.7±3.10 (n=136)	17.1±2.9 (n=63)	17.6±3.6 (n=119)	16.02±3.044 (n=37)	16.8±2.85 (n=133)	16.4±2.5 (n=70)
Week 8	18.0±2.9 (n=113)	—	—	17.1±2.7 (n=62)	17.9±3.6 (n=119)	—	—	16.3±2.0 (n=69)
Month 3	18.1±3.0 (n=113)	—	17.9±3.49 (n=136)	16.5±2.6 (n=62)	17.9±3.5 (n=119)	—	16.9±2.90 (n=133)	16.2±2.3 (n=71)

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。

また、海外 010、019 試験では来院日 Week 4 に Month 1、Week 8 に Month 2 の値を、海外 016 試験では来院日 Week 2 に Day 14、Week 4 に Day 28 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

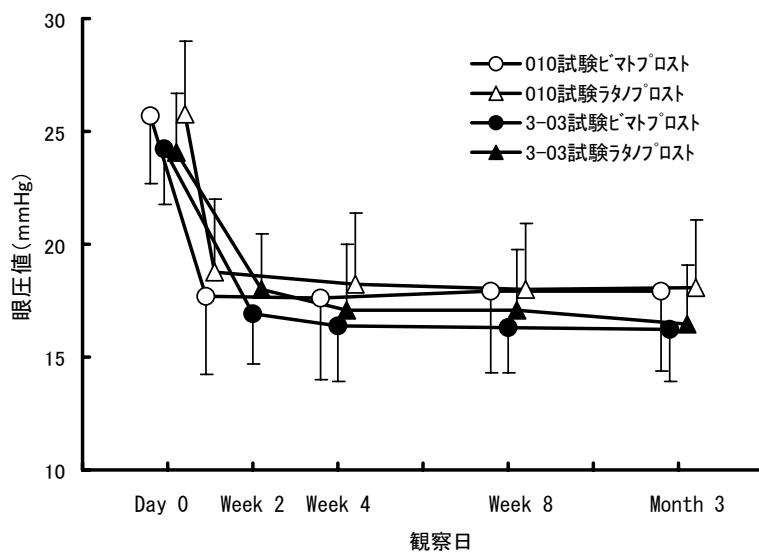


図 2.7.3-13 海外 010 試験 (ITT) 及び国内 3-03 試験 (PPS)
における Hour 0 の眼圧値の推移

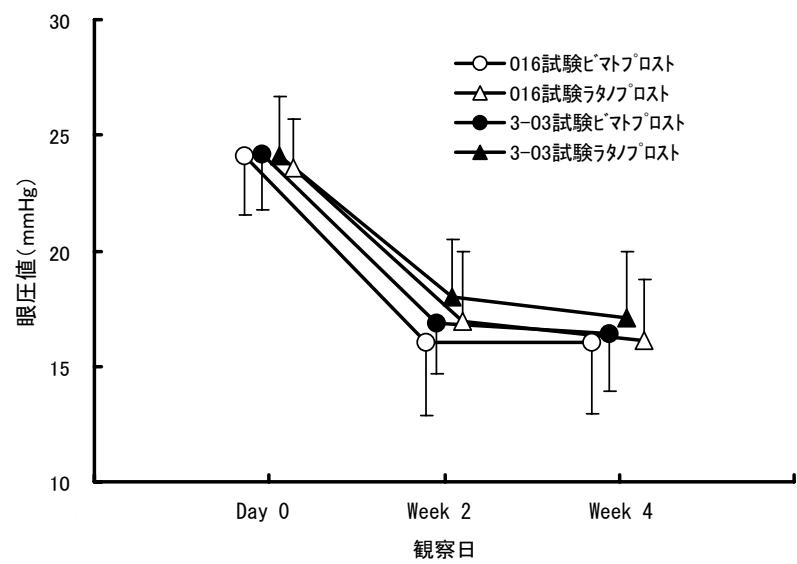


図 2.7.3-14 海外 016 試験 (mITT) 及び国内 3-03 試験 (PPS)
における Hour 0 の眼圧値の推移

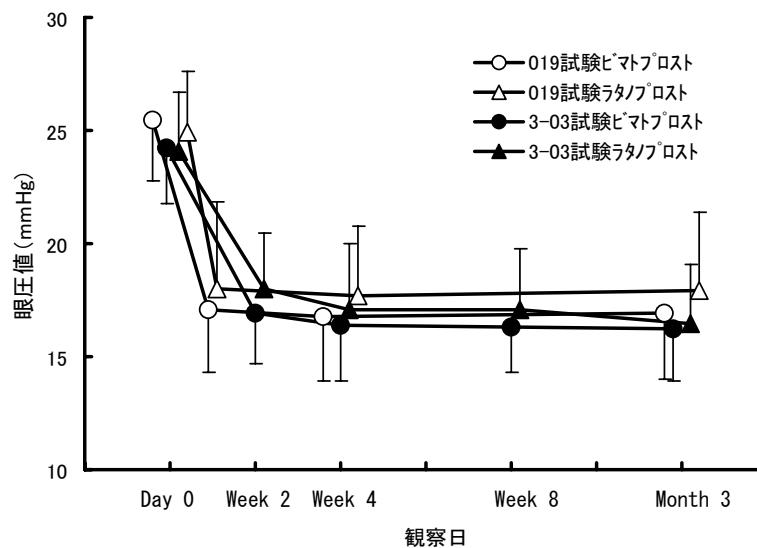


図 2.7.3-15 海外 019 試験 (ITT) 及び国内 3-03 試験 (PPS)
における Hour 0 の眼圧値の推移

表 2.7.3-22 海外 010、016、019 試験及び国内 3-03 試験における
Hour 0 の眼圧変化値の推移 (mmHg)

観察日	ラタノプロスト				0.03%			
	010 試験 (ITT)	016 試験 (mITT)	019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)	010 試験 (ITT)	016 試験 (mITT)	019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)
Week 1	-7.8±4.0 (n=112)	—	-7.0±3.55 (n=136)	—	-8.0±3.3 (n=119)	—	-7.9±3.36 (n=133)	—
Week 2	—	-6.65±2.446 (n=36)	—	-6.0±2.7 (n=62)	—	-8.17±3.172 (n=37)	—	-7.4±2.80 (n=68)
Week 4	-7.6±3.9 (n=113)	-7.49±2.731 (n=37)	-7.2±3.16 (n=136)	-7.0±2.6 (n=63)	-8.1±3.6 (n=119)	-8.16±3.241 (n=37)	-8.2±3.47 (n=133)	-7.8±3.2 (n=70)
Week 8	-7.8±3.9 (n=113)	—	—	-7.0±2.8 (n=62)	-7.8±3.4 (n=119)	—	—	-7.9±2.9 (n=69)
Month 3	-7.7±4.1 (n=113)	—	-7.1±3.51 (n=136)	-7.5±2.7 (n=62)	-7.8±3.3 (n=119)	—	-8.1±3.51 (n=133)	-8.0±2.7 (n=71)

数値は平均値±標準偏差(例数)を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。また、海外 010、019 試験では来院日 Week 4 に Month 1、Week 8 に Month 2 の値を、海外 016 試験では来院日 Week 2 に Day 14、Week 4 に Day 28 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

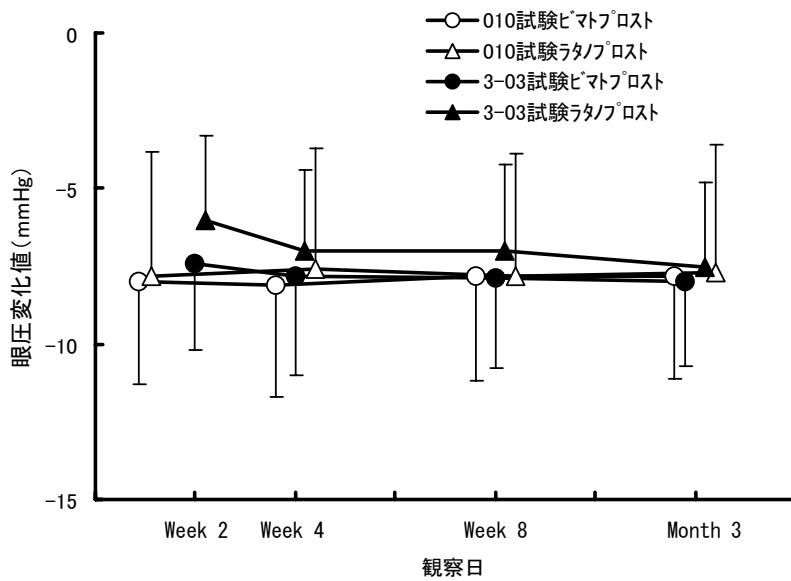


図 2.7.3-16 海外 010 試験 (ITT) 及び国内 3-03 試験 (PPS)
における Hour 0 の眼圧変化値の推移

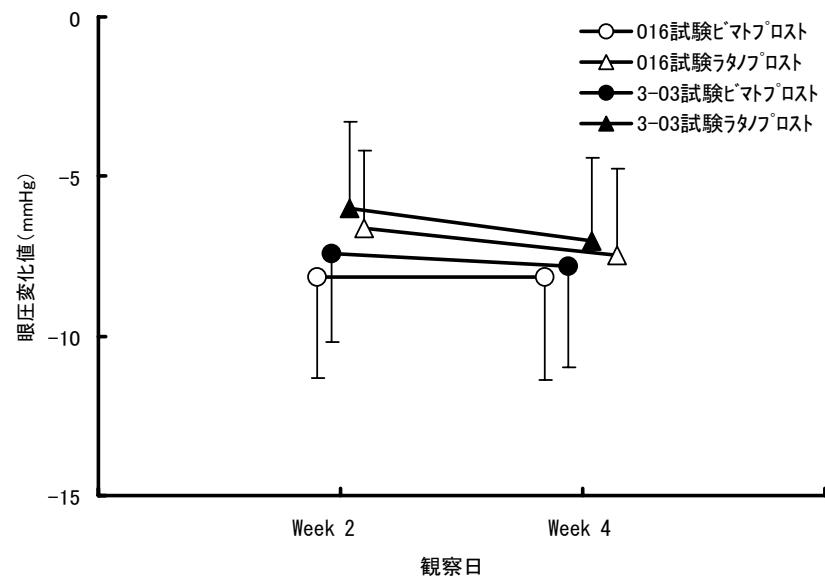


図 2.7.3-17 海外 016 試験 (mITT) 及び国内 3-03 試験 (PPS)
における Hour 0 の眼圧変化値の推移

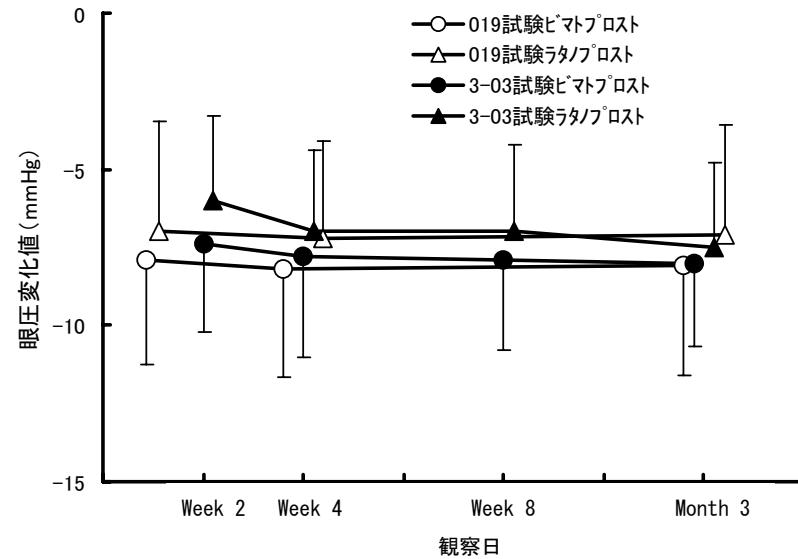


図 2.7.3-18 海外 019 試験 (ITT) 及び国内 3-03 試験 (PPS)
における Hour 0 の眼圧変化値の推移

表 2.7.3-23 海外 010 試験における眼圧値の日内変動及び
国内 3-03 試験における眼圧値 (mmHg)

時間	来院日	眼圧値			
		ラタノプロスト		0.03%	
		010 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)	010 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)
Hour 0	Day 0	25.8±3.2.0(n=113)	24.1±2.6(n=63)	25.7±3.0(n=119)	24.2±2.4(n=71)
	Week 1	18.0±3.2(n=112)	—	17.7±3.5(n=119)	—
	Week 2	—	18.0±2.5(n=62)	—	16.9±2.2(n=68)
	Week 4	18.2±3.2(n=113)	17.1±2.9(n=63)	17.6±3.6(n=119)	16.4±2.5(n=70)
	Week 8	18.0±2.9(n=113)	17.1±2.7(n=62)	17.9±3.6(n=119)	16.3±2.0(n=69)
	Month 3	18.1±3.0(n=113)	16.5±2.6(n=62)	17.9±3.5(n=119)	16.2±2.3(n=71)
Hour 4	Day 0	24.6±3.9(n=113)	—	24.4±3.5(n=119)	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	—	—	—	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	18.3±3.6(n=113)	—	17.7±3.8(n=119)	—
Hour 8	Day 0	23.8±3.8(n=113)	—	23.0±3.3(n=119)	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	—	—	—	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	17.9±3.1(n=113)	—	17.5±3.4(n=119)	—
Hour 12	Day 0	22.6±3.8(n=113)	—	22.6±3.6(n=119)	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	—	—	—	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	17.6±3.3(n=113)	—	17.5±3.5(n=119)	—

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。
また、海外 010 試験では来院日 Week 4 に Month 1、Week 8 に Month 2 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

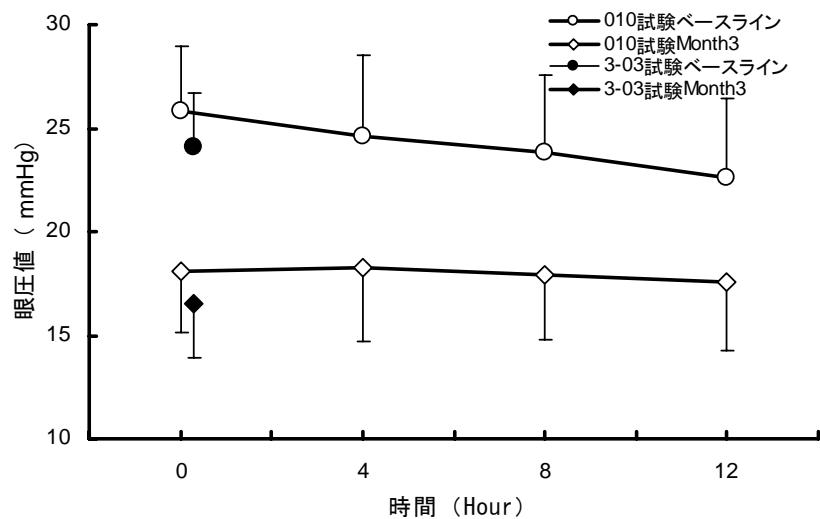


図 2.7.3-19 海外 010 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧値 (PPS)
(ラタノプロスト点眼剤)

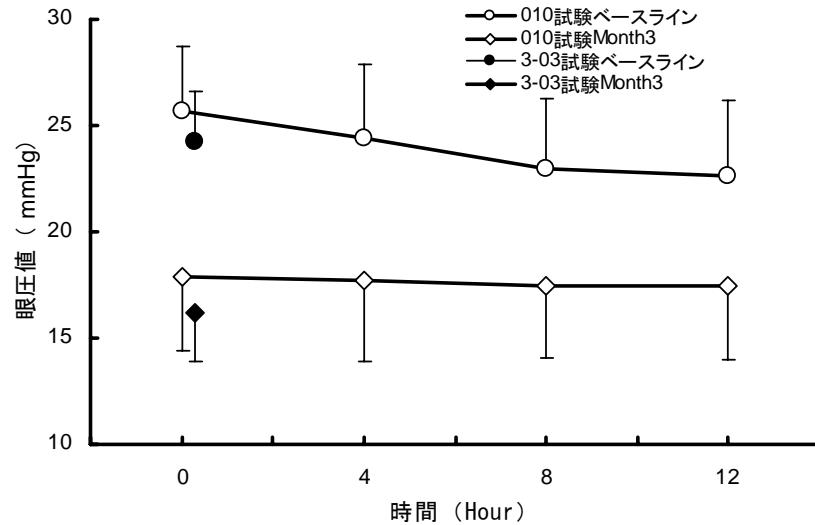


図 2.7.3-20 海外 010 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧値 (PPS)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

表 2.7.3-24 海外 010 試験における眼圧変化値の日内変動及び
国内 3-03 試験における眼圧変化値 (mmHg)

時間	来院日	眼圧変化値			
		ラタノプロスト		0.03%	
		010 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)	010 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)
Hour 0	Week 1	-7.8±4.0(n=112)	—	-8.0±3.3(n=119)	—
	Week 2	—	-6.0±2.7(n=62)	—	-7.4±2.8(n=68)
	Week 4	-7.6±3.9(n=113)	-7.0±2.6(n=63)	-8.1±3.6(n=119)	-7.8±3.2(n=70)
	Week 8	-7.8±3.9(n=113)	-7.0±2.8(n=62)	-7.8±3.4(n=119)	-7.9±2.9(n=69)
	Month 3	-7.7±4.1(n=113)	-7.5±2.7(n=62)	-7.8±3.3(n=119)	-8.0±2.7(n=71)
Hour 4	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	—	—	—	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	-6.3±4.5(n=113)	—	-6.7±4.3(n=119)	—
Hour 8	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	—	—	—	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	-5.9±3.8(n=113)	—	-5.5±4.1(n=119)	—
Hour 12	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	—	—	—	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	-4.9±3.4(n=113)	—	-5.1±3.7(n=119)	—

数値は平均値±標準偏差(例数)を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。また、海外 010 試験では来院日 Week 4 に Month 1、Week 8 に Month 2 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

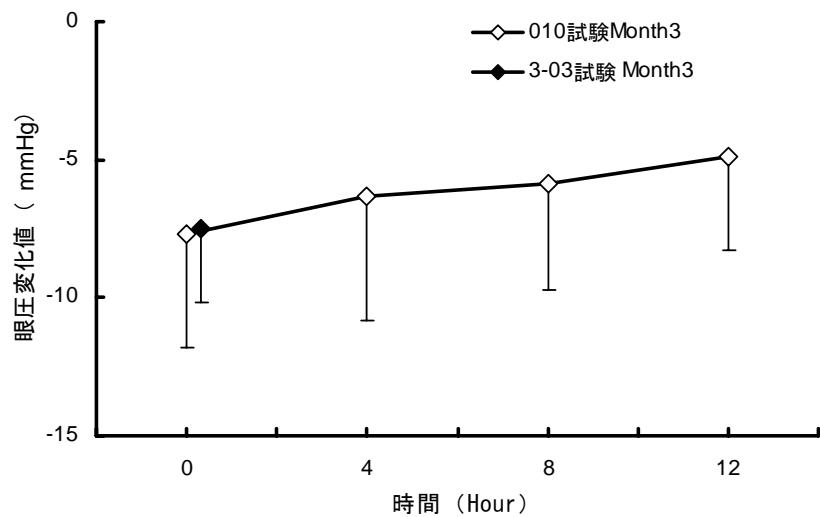


図 2.7.3-21 海外 010 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧変化値 (PPS)
(ラタノプロスト点眼剤)

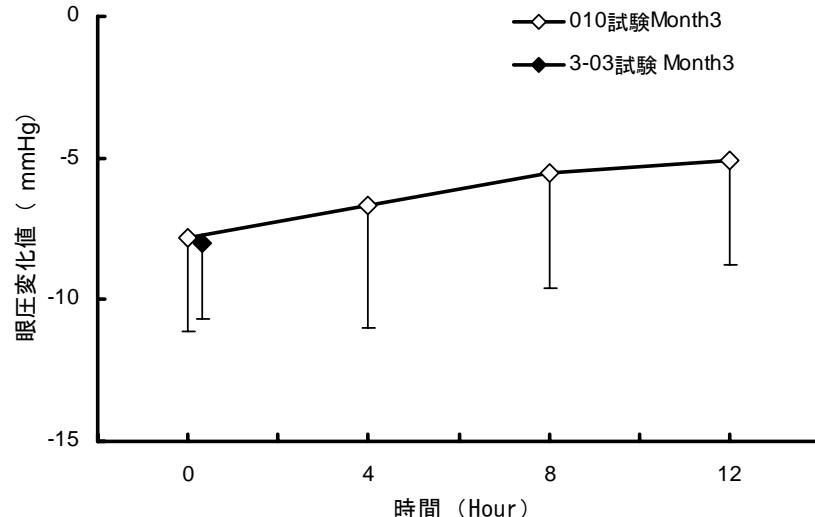


図 2.7.3-22 海外 010 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧変化値 (PPS)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

表 2.7.3-25 海外 016 試験における眼圧値の日内変動及び
国内 3-03 試験における眼圧値 (mmHg)

時間	来院日	眼圧値			
		ラタノプロスト		0.03%	
		016 試験 (mITT)	3-03 試験 (PPS)	016 試験 (mITT)	3-03 試験 (PPS)
Hour 0	Day 0	23.57±2.102(n=38)	24.1±2.6(n=63)	24.14±2.611(n=38)	24.2±2.4(n=71)
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	16.96±2.979(n=36)	18.0±2.5(n=62)	16.01±3.107(n=37)	16.9±2.2(n=68)
	Week 4	16.09±2.687(n=37)	17.1±2.9(n=63)	16.02±3.044(n=37)	16.4±2.5(n=70)
	Week 8	—	17.1±2.7(n=62)	—	16.3±2.0(n=69)
	Month 3	—	16.5±2.6(n=62)	—	16.2±2.3(n=71)
	Month 6	—	—	—	—
Hour 2	Day 0	22.14±3.228(n=38)	—	23.03±3.250(n=38)	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	14.71±2.941(n=36)	—	13.74±3.286(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—
Hour 4	Day 0	—	—	—	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	14.52±2.332(n=36)	—	13.81±2.382(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—
Hour 8	Day 0	—	—	—	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	14.86±2.485(n=36)	—	14.14±3.466(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。
また、海外 016 試験では来院日 Week 2 に Day 14、Week 4 に Day 28 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

表 2.7.3-25 海外 016 試験における眼圧値の日内変動及び
国内 3-03 試験における眼圧値 (mmHg) (つづき)

時間	来院日	眼圧値			
		ラタノプロスト		0.03%	
		016 試験 (mITT)	3-03 試験 (PPS)	016 試験 (mITT)	3-03 試験 (PPS)
Hour 12	Day 0	—	—	—	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	14.92±3.097(n=36)	—	14.39±4.607(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—
Hour 16	Day 0	—	—	—	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	16.47±4.359(n=36)	—	16.45±6.105(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—
Hour 20	Day 0	—	—	—	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	17.08±4.011(n=36)	—	17.24±4.534(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—
Hour 24	Day 0	—	—	—	—
	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	15.99±3.684(n=36)	—	14.63±3.448(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。
また、海外 016 試験では来院日 Week 2 に Day 14、Week 4 に Day 28 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

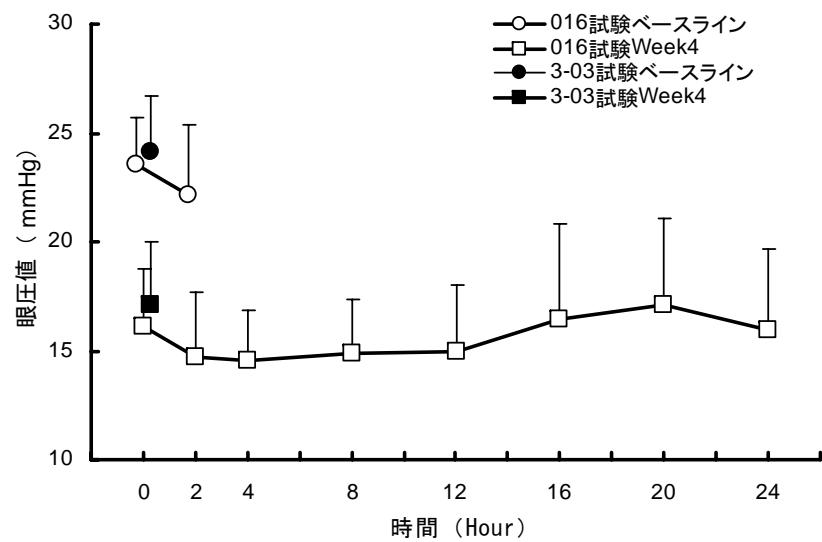


図 2.7.3-23 海外 016 試験における眼圧値の日内変動 (mITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧値 (PPS)
(ラタノプロスト点眼剤)

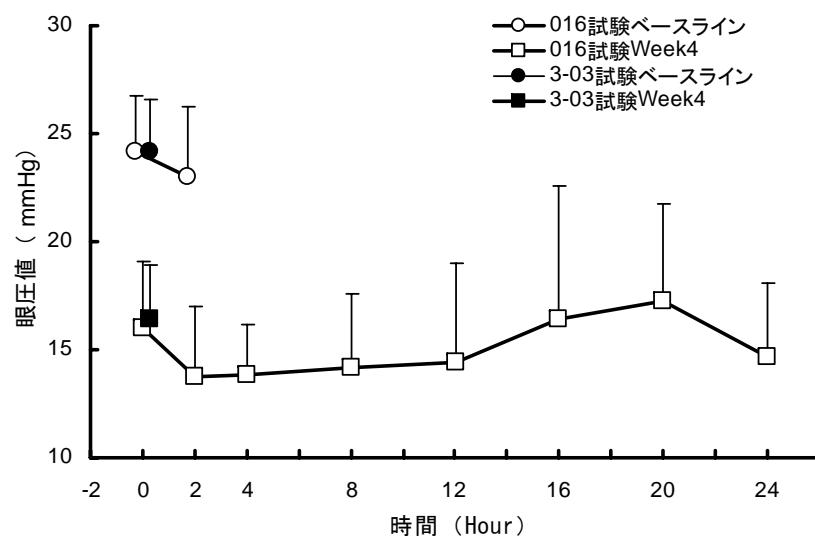


図 2.7.3-24 海外 016 試験における眼圧値の日内変動 (mITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧値 (PPS)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

表 2.7.3-26 海外 016 試験における眼圧変化値の日内変動及び
国内 3-03 試験における眼圧変化値 (mmHg)

時間	来院日	眼圧変化値			
		ラタノプロスト		0.03%	
		016 試験 (mITT)	3-03 試験 (PPS)	016 試験 (mITT)	3-03 試験 (PPS)
Hour 0	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	-6.65±2.446(n=36)	-6.0±2.7(n=62)	-8.17±3.172(n=37)	-7.4±2.8(n=68)
	Week 4	-7.49±2.731(n=37)	-7.0±2.6(n=63)	-8.16±3.241(n=37)	-7.8±3.2(n=70)
	Week 8	—	-7.0±2.8(n=62)	—	-7.9±2.9(n=69)
	Month 3	—	-7.5±2.7(n=62)	—	-8.0±2.7(n=71)
	Month 6	—	—	—	—
Hour 2	Week 1	—	—	—	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	-7.38±3.960(n=36)	—	-9.29±4.546(n=37)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	—	—	—	—
	Month 6	—	—	—	—

数値は平均値±標準偏差(例数)を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。また、海外 016 試験では来院日 Week 2 に Day 14、Week 4 に Day 28 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

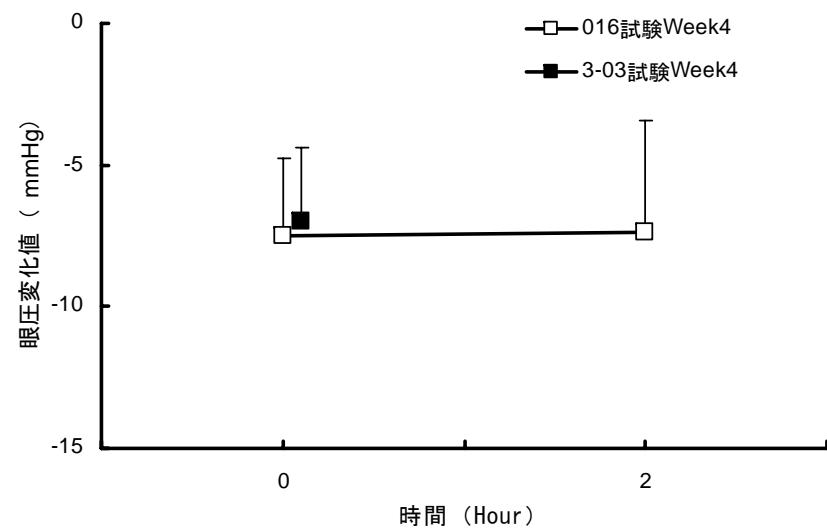


図 2.7.3-25 海外 016 試験における眼圧変化値の日内変動 (mITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧変化値 (PPS)
(ラタノプロスト点眼剤)

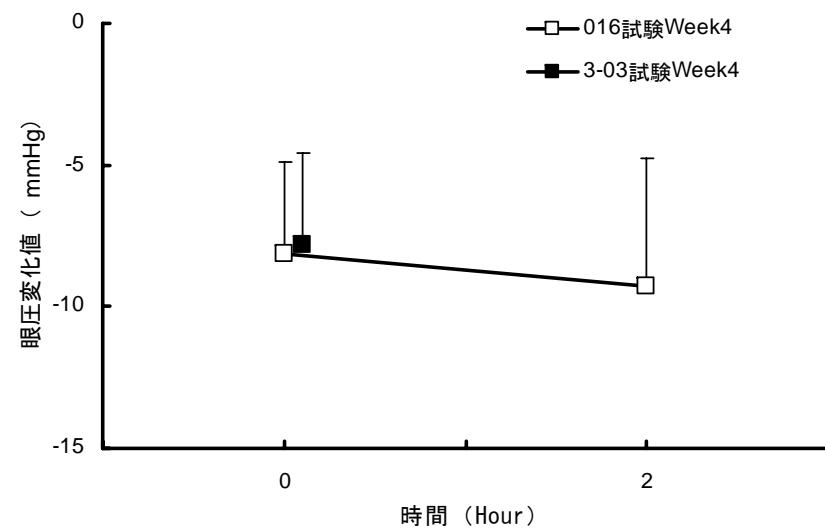


図 2.7.3-26 海外 016 試験における眼圧変化値の日内変動 (mITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧変化値 (PPS)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

2.7
臨床概要

表 2.7.3-27 海外 019 試験における眼圧値の日内変動及び国内 3-03 試験における眼圧値(mmHg)

時間	来院日	眼圧値			
		ラタノプロスト		0.03%	
		019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)	019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)
Hour 0	Day 0	24.9±2.73(n=136)	24.1±2.6(n=63)	25.0±2.76(n=133)	24.2±2.4(n=71)
	Week 1	18.0±3.85(n=136)	—	17.1±2.76(n=133)	—
	Week 2	—	18.0±2.5(n=62)	—	16.9±2.2(n=68)
	Week 4	17.7±3.10(n=136)	17.1±2.9(n=63)	16.8±2.85(n=133)	16.4±2.5(n=70)
	Week 8	—	17.1±2.7(n=62)	—	16.3±2.0(n=69)
	Month 3	17.9±3.49(n=136)	16.5±2.6(n=62)	16.9±2.90(n=133)	16.2±2.3(n=71)
	Month 6	18.9±3.75(n=136)	—	17.4±2.91(n=133)	—
Hour 4	Day 0	23.3±3.12(n=136)	—	24.0±3.07(n=133)	—
	Week 1	17.5±3.66(n=136)	—	16.3±2.97(n=133)	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	17.3±3.20(n=136)	—	16.4±2.57(n=133)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	17.3±3.21(n=136)	—	16.4±2.68(n=133)	—
	Month 6	17.9±3.42(n=136)	—	16.5±2.99(n=133)	—
Hour 8	Day 0	22.5±3.14(n=136)	—	22.6±3.26(n=133)	—
	Week 1	17.4±3.18(n=136)	—	16.5±2.86(n=133)	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	17.1±3.04(n=136)	—	16.2±2.92(n=133)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	17.2±3.15(n=136)	—	16.4±2.95(n=133)	—
	Month 6	17.6±3.19(n=136)	—	16.6±2.98(n=133)	—

数値は平均値±標準偏差（例数）を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧値を Hour 0 として記載した。
また、海外 019 試験では来院日 Week 4 に Month 1、Week 8 に Month 2 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

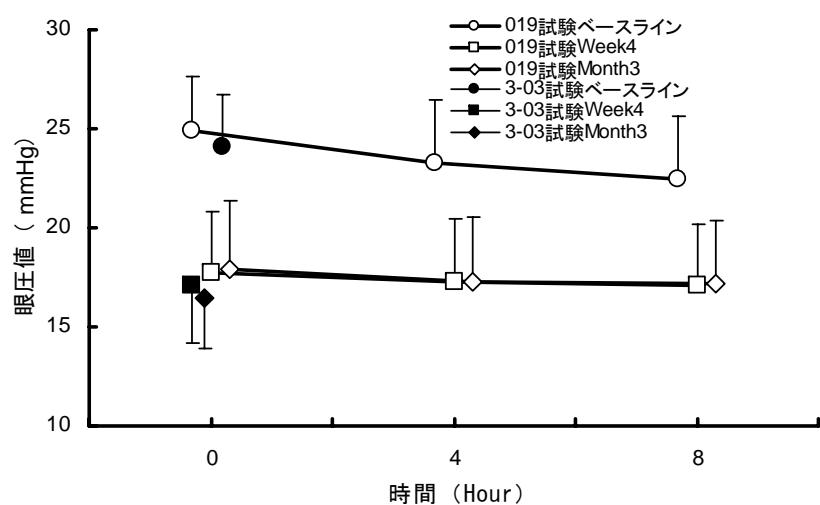


図 2.7.3-27 海外 019 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧値 (PPS)
(ラタノプロスト点眼剤)

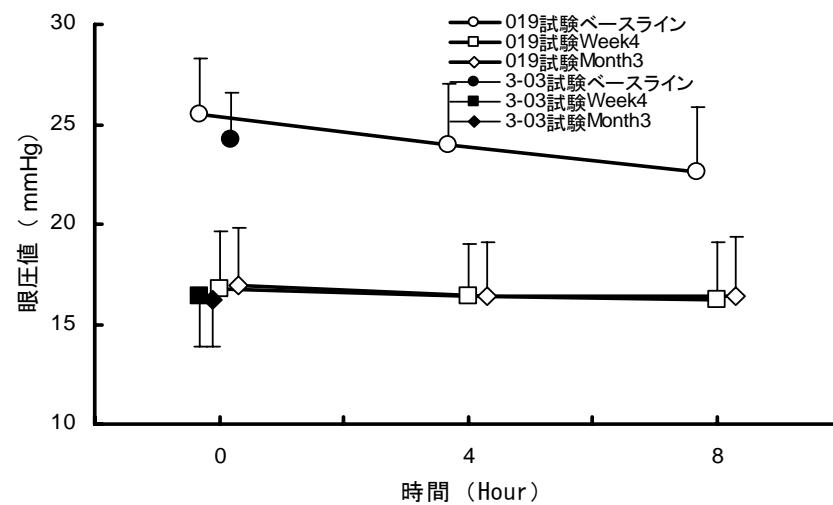


図 2.7.3-28 海外 019 試験における眼圧値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧値 (PPS)
(0.03% ビマトプロスト点眼剤)

表 2.7.3-28 海外 019 試験における眼圧変化値の日内変動及び
3-03 試験における眼圧変化値 (mmHg)

時間	来院日	眼圧変化値			
		ラタノプロスト		0.03%	
		019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)	019 試験 (ITT)	3-03 試験 (PPS)
Hour 0	Week 1	-7.0±3.55(n=136)	—	-7.9±3.36(n=133)	—
	Week 2	—	-6.0±2.7(n=62)	—	-7.4±2.8(n=68)
	Week 4	-7.2±3.16(n=136)	-7.0±2.6(n=63)	-8.2±3.47(n=133)	-7.8±3.2(n=70)
	Week 8	—	-7.0±2.8(n=62)	—	-7.9±2.9(n=69)
	Month 3	-7.1±3.51(n=136)	-7.5±2.7(n=62)	-8.1±3.51(n=133)	-8.0±2.7(n=71)
	Month 6	-6.0±3.76(n=136)	—	-7.6±3.52(n=133)	—
Hour 4	Week 1	-5.8±3.58(n=136)	—	-7.7±3.27(n=133)	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	-6.0±3.49(n=136)	—	-7.6±3.34(n=133)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	-6.0±3.79(n=136)	—	-7.6±3.28(n=133)	—
	Month 6	-5.3±3.83(n=136)	—	-7.5±3.36(n=133)	—
Hour 8	Week 1	-5.1±3.38(n=136)	—	-6.2±3.24(n=133)	—
	Week 2	—	—	—	—
	Week 4	-5.4±3.55(n=136)	—	-6.5±3.31(n=133)	—
	Week 8	—	—	—	—
	Month 3	-5.3±3.80(n=136)	—	-6.3±3.55(n=133)	—
	Month 6	-4.9±3.69(n=136)	—	-6.0±3.50(n=133)	—

数値は平均値±標準偏差(例数)を示す。国内 3-03 試験は投与 12 時間後の眼圧変化値を Hour 0 として記載した。また、海外 019 試験では来院日 Week 4 に Month 1、Week 8 に Month 2 の値を、国内 3-03 試験では来院日 Month 3 に 12 週間後の値を記載した。

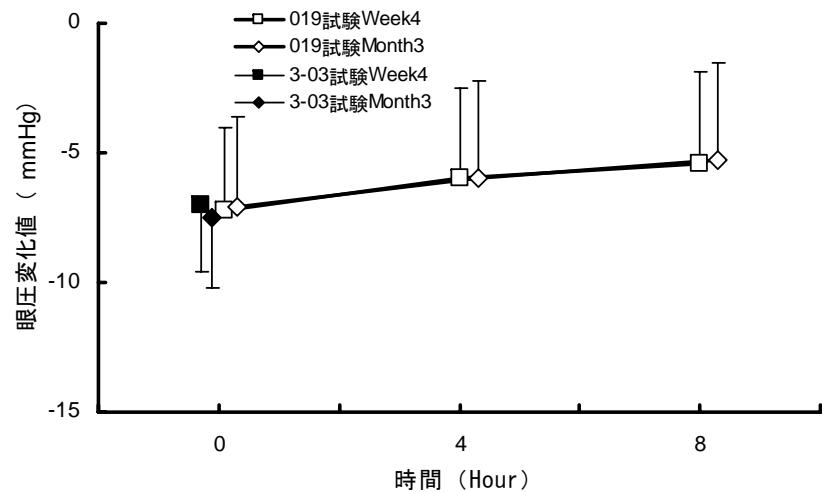


図 2.7.3-29 海外 019 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧変化値 (PPS)
(ラタノプロスト点眼剤)

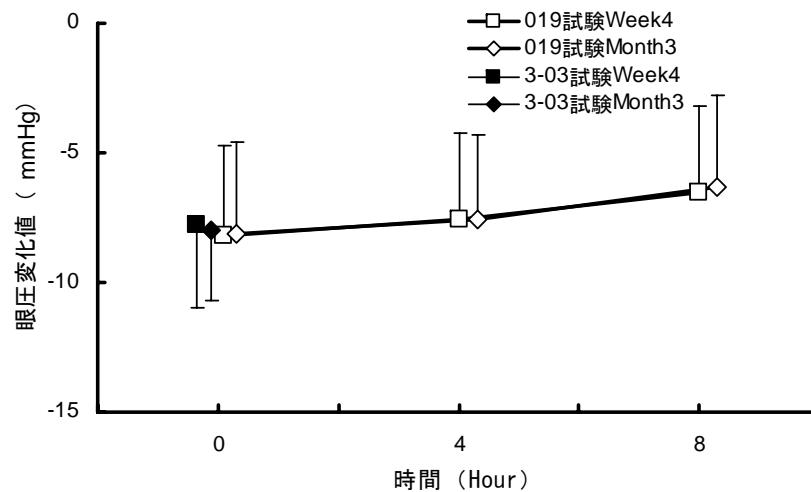


図 2.7.3-30 海外 019 試験における眼圧変化値の日内変動 (ITT)
及び国内 3-03 試験における眼圧変化値 (PPS)
(0.03%ビマトプロスト点眼剤)

2.7.3.3.5 国内外の臨床試験（第Ⅱ相試験）の比較5.3.5.1-1, 5.3.5.1-5

国内で実施した第Ⅱ相試験（903 試験）と海外で実施した日系人を対象とした第Ⅱ相試験（024 試験）に関して、ビマトプロスト点眼剤の有効性の比較を行った。903 試験及び 024 試験の眼圧値を表 2.7.3-29、眼圧変化値を表 2.7.3-30、眼圧変化率を表 2.7.3-31 に示した。

903 試験、024 試験ともに投与開始日の眼圧値に群間差はなかった。また、ビマトプロスト点眼剤の各用量の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率は 903 試験、024 試験ともに 1 週間後より 2 週間後において眼圧の変化が大きく、両試験で同様の傾向が認められた。

次に、各試験において、ビマトプロスト点眼剤の各用量の眼圧変化値について、プラセボと比較した。

903 試験では、0.03% ビマトプロスト点眼剤では 1 週間後、2 週間後とともにプラセボに比べて有意に低かったのに対し、0.01% ビマトプロスト点眼剤では 2 週間後のみ有意に低かった。

024 試験では、2 日後、1 週間後、2 週間後ともに 0.01% ビマトプロスト点眼剤、0.03% ビマトプロスト点眼剤はプラセボに比べて有意に低かった。

以上のとおり、903 試験の 0.01% ビマトプロスト点眼剤は、1 週間後でプラセボとの有意な差が認められなかった。しかし、それぞれのベースライン眼圧（投与開始日の眼圧値）を見ると、903 試験では、024 試験と比べて低かった。ベースライン眼圧が低いと眼圧は、下降しにくくなることが知られており、これが原因で差が認められなかつたと考えられた。

また、ビマトプロスト点眼剤の各用量間での比較では、903 試験、024 試験ともにすべての時点で有意な差が認められなかつた。

以上のことから、ビマトプロスト点眼剤の各用量の眼圧下降効果においては国内外でほぼ同様での結果を示していると考えられた。

表 2.7.3-29 903 試験及び 024 試験における眼圧値 (mmHg)

観察日	903 試験 (mITT)			024 試験 (ITT)		
	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	プラセボ (n=19)	0.01% (n=38)	0.03% (n=35)	プラセボ (n=38)
投与開始日	20.8±2.41	20.8±2.32	20.7±3.11	23.1±2.25	23.4±2.72	23.6±2.23
2 日後	—	—	—	17.6±3.74	17.2±4.04	21.3±2.94
1 週間後	16.6±2.66	16.1±2.45	18.4±4.36	16.1±3.35	16.8±2.79	20.7±3.04
2 週間後	15.9±2.23	15.5±1.96	18.7±3.94	15.6±3.30	15.8±3.54	20.0±3.11

表 2.7.3-30 903 試験及び 024 試験における眼圧変化値 (mmHg)

観察日	903 試験 (mITT)			024 試験 (ITT)		
	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	プラセボ (n=19)	0.01% (n=38)	0.03% (n=35)	プラセボ (n=38)
2 日後	—	—	—	-5.4±3.36	-6.2±3.16	-2.3±2.34
	—			0.01% vs プラセボ 0.03% vs プラセボ 0.01% vs 0.03%		
1 週間後	-4.3±3.49	-4.7±1.83	-2.2±2.70	-7.1±2.64	-6.6±3.08	-2.9±2.79
	0.01% vs プラセボ 0.03% vs プラセボ 0.01% vs 0.03%		: P=0.0556 : P=0.0135 * : P=0.9427	0.01% vs プラセボ 0.03% vs プラセボ 0.01% vs 0.03%		: P<0.001 * : P<0.001 * : P=0.450
	-4.9±2.54	-5.3±1.53	-2.0±1.79	-7.5±3.11	-7.7±3.78	-3.5±3.05
2 週間後	0.01% vs プラセボ 0.03% vs プラセボ 0.01% vs 0.03%		: P=<0.001 * : P=<0.001 * : P=0.5852	0.01% vs プラセボ 0.03% vs プラセボ 0.01% vs 0.03%		: P<0.001 * : P<0.001 * : P=0.768

眼圧変化値=測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値 (903 試験、024 試験とも同様に算出した)

* : P<0.05

表 2.7.3-31 903 試験及び 024 試験における眼圧変化率 (%)

観察日	903 試験 (mITT)			024 試験 (ITT)		
	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	プラセボ (n=19)	0.01% (n=38)	0.03% (n=35)	プラセボ (n=38)
2 日後	—	—	—	-23.6±14.39	-26.6±13.83	-9.7±9.56
1 週間後	-19.5±16.32	-22.5±8.38	-11.3±14.65	-30.9±11.38	-27.9±11.65	-12.2±11.64
2 週間後	-23.3±11.09	-25.2±6.42	-10.1±9.16	-32.2±13.17	-32.4±14.66	-14.7±12.09

眼圧変化率= (測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値) / 投与開始日の眼圧値×100

(903 試験、024 試験とも同様に算出した)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 国内試験での有効性の比較

米国で実施された開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅱ相試験（002 試験：2.7.6.9）において、ビマトプロスト点眼剤の 1 日 1 回点眼による眼圧下降効果は 1 日 2 回点眼時と比べて変わらず、また安全性に関してほぼ同様な結果が得られた。しかしながら、米国で実施された開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした大規模の第Ⅲ相試験（008 試験：2.7.6.11、009 試験：2.7.6.12）では、ビマトプロスト点眼剤の 1 日 1 回点眼による眼圧下降効果は 1 日 2 回点眼よりも強く、安全性に関しては 1 日 1 回点眼の方が 2 回点眼よりも優れている結果が得られた。これらの結果より、ビマトプロスト点眼剤の推奨用法としては 1 日 1 回が望ましいと判断された。

日本国内においては、第Ⅰ相単回点眼試験（901 試験）で、健康成人男子にビマトプロスト点眼剤を点眼した時の眼圧の推移より、点眼 24 時間後まで眼圧下降効果が持続していることが確認され、日本国内においても 1 日 1 回点眼で臨床開発を進めることが妥当と考えた。

以上より、日本国内における患者を対象とした臨床試験はビマトプロスト点眼剤 1 日 1 回点

眼で実施し、推奨用量については、903 試験及び 3-03 試験で検討した。

903 試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.01%、0.03%、0.1% ビマトプロスト点眼剤を 1 日 1 回 14 日間点眼した時の眼圧下降効果の用量反応性及び安全性を検討した。903 試験の各観察日におけるビマトプロスト点眼剤とプラセボの眼圧変化量を表 2.7.3-32 に示した。また、追加解析として実施した 2 mmHg 以上の眼圧下降を示した被験者の割合を図 2.7.3-31 に、Outflow pressure 下降率が 20%以上を示した被験者の割合を図 2.7.3-32 に示した。

主要評価では眼圧変化量を指標として眼圧下降効果を検討した。プラセボの眼圧変化量は 2.0 ~2.2 mmHg であったのに対し、0.01% ビマトプロスト点眼剤で 4.3~4.9 mmHg、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 4.7~5.3 mmHg、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 4.8~4.9 mmHg であり、ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量はプラセボに比べて大きかったが、ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量に各用量間で明確な差は認められなかった。

しかし、プラセボの平均眼圧変化量である 2 mmHg 以上の眼圧下降を示した被験者及び Outflow pressure 下降率が 20%以上の被験者の割合を追加解析として算出した結果、0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤では 8 日後及び 15 日後にいずれの割合も 100% であったのに対し、0.01% ビマトプロスト点眼剤では約 80% であった。以上のことから、0.01% の効果は他の用量に比べ弱いことが示唆された。

副作用発現頻度は、0.01% ビマトプロスト点眼剤では 33.3%、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 65.0%、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 82.4% と用量依存性が認められた。プラセボ点眼剤では 21.1% に副作用が認められた。0.1% ビマトプロスト点眼剤にのみ副作用として中等度の眼球結膜充血が認められ、その副作用が原因となり 3 例の中止例がみられたことからも、安全性の面から 0.1% 用量は、推奨用量として好ましくないと判断された。

903 試験でビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果に主要評価において各用量間で明確な差が認められなかつたが、追加解析結果から原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する至適用量は 0.03% と示唆された。

表 2.7.3-32 903 試験における眼圧変化量 (mmHg) (PPS)

観察日	眼圧変化量(mmHg)			
	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	0.1% (n=14)	プラセボ (n=19)
8 日後	4.3±3.49	4.7±1.83	4.8±1.83	2.2±2.70
15 日後	4.9±2.54	5.3±1.53	4.9±1.58	2.0±1.79

眼圧変化量 = 投与開始日の眼圧値 - 測定日の眼圧値

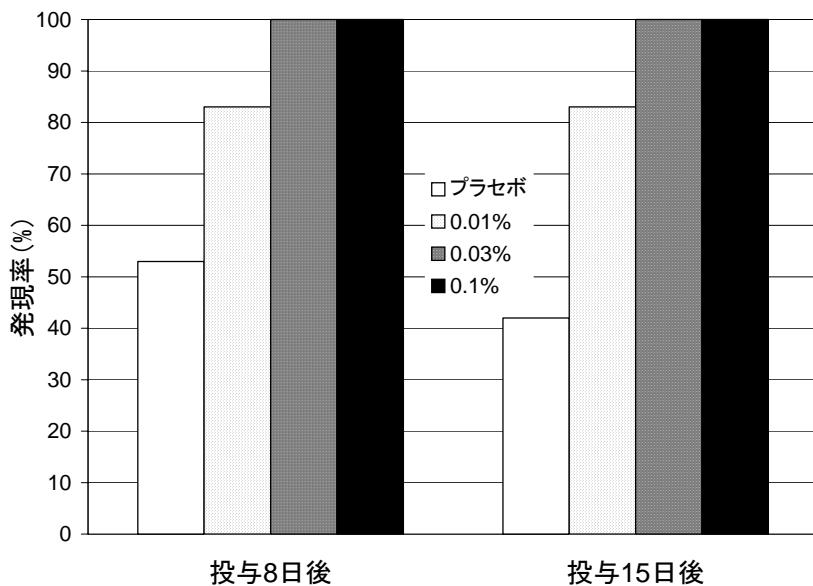


図 2.7.3-31 903 試験での 2 mmHg 以上の眼圧変化量が得られた被験者の発現率 (PPS)

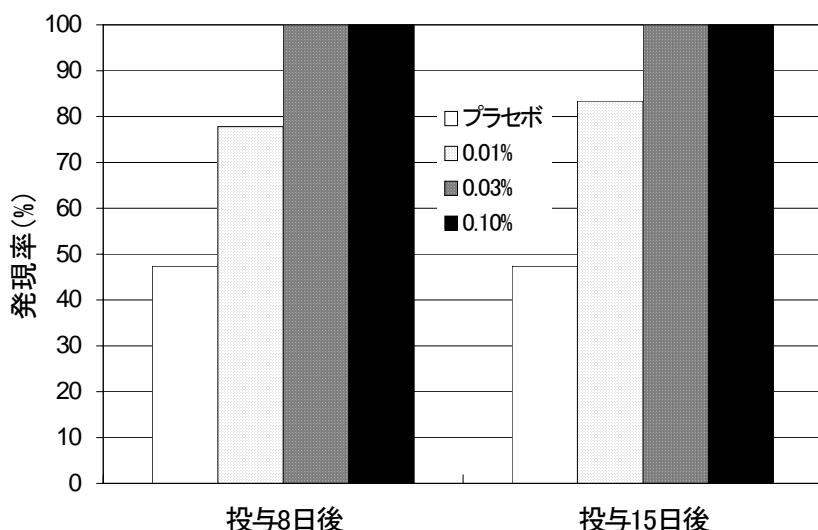


図 2.7.3-32 903 試験での Outflow pressure 下降率が 20%以上の被験者の発現率 (PPS)

3-03 試験では、ラタノプロスト点眼剤に対する 0.03% ビマトプロスト点眼剤の非劣性の検証に加えて、0.01% の臨床的位置付けを検討した。各観察日における 0.01% 及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値を表 2.7.3-33、眼圧変化率が-30%以下の被験者の発現率を表 2.7.3-34 に示した。

眼圧変化値において、0.03% ビマトプロスト点眼剤と 0.01% ビマトプロスト点眼剤の間に有意な差は認められなかったものの、すべての時点で 0.03% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値は 0.01% ビマトプロスト点眼剤を下回り、眼圧変化率が-30%以下となった被験者の割合は 12 週間後に両群間で有意な差が認められた。また、副作用発現率は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で

2.7
臨床概要

65.7%、0.03%ビマトプロスト点眼剤で66.2%と両群間に差が認められなかつたことから、ビマトプロスト点眼剤の推奨用量は0.03%であることが確認できた。

表 2.7.3-33 3-03 試験における眼圧変化値 (mmHg) (PPS)

観察日	眼圧変化値(mmHg)		P 値 0.01% vs 0.03%
	0.01%	0.03%	
2週間後	-6.5±2.6 (61)	-7.4±2.8 (68)	P=0.0663
4週間後	-7.1±2.7 (61)	-7.8±3.2 (70)	P=0.1663
8週間後	-7.2±2.7 (62)	-7.9±2.9 (69)	P=0.1817
12週間後	-7.4±2.7 (64)	-8.0±2.7 (71)	P=0.2003

() 内は症例数

表 2.7.3-34 3-03 試験における眼圧変化率が-30%以下の被験者の発現率 (PPS)

観察日	薬剤	被験者数	χ^2 検定
2週間後	0.03%	33 (48.5)	P=0.6276
	0.01%	27 (44.3)	
4週間後	0.03%	39 (55.7)	P=0.5753
	0.01%	31 (50.8)	
8週間後	0.03%	41 (59.4)	P=0.2793
	0.01%	31 (50.0)	
12週間後	0.03%	50 (70.4)	P=0.0385 *
	0.01%	34 (53.1)	
投与期間終了時	0.03%	50 (70.4)	P=0.0385 *
	0.01%	34 (53.1)	

() 内は%

* : P<0.05

これらの結果から、0.03%の1日1回点眼がビマトプロスト点眼剤の推奨用法・用量であると判断した。

2.7.3.4.2 国内外試験での有効性の比較

1) プラセボ対照試験（国内 903 試験、海外 024 試験、海外 002 試験、国内 3-03 試験）における国内外での有効性の比較

国内 903 試験、海外 024 試験、海外 002 試験及び国内 3-03 試験について、眼圧に係る選択基準（眼圧の下限値）を表 2.7.3-35 に示した。国内 903 試験では眼圧の下限値についての設定は無く、海外 024 試験、海外 002 試験及び国内 3-03 試験での眼圧の下限値は、それぞれ 21 mmHg、23 mmHg 及び 22 mmHg であった。このため投与前眼圧での層別は、903 試験の結果と他の試験結果を比較するために、22 mmHg 未満／以上及び 23 mmHg 未満／以上で実施した。

表 2.7.3-35 各試験における眼圧に係る選択基準（眼圧の下限値）

	903 試験	024 試験	002 試験	3-03 試験
眼圧下限値	設定なし	21 mmHg 以上	23 mmHg 以上	22 mmHg 以上

投与 14 日後の眼圧変化値を表 2.7.3-36、図 2.7.3-33 に、また、投与前眼圧 22 mmHg 未満／以上及び 23 mmHg 未満／以上で層別した結果を、表 2.7.3-37、図 2.7.3-34 及び表 2.7.3-38、図 2.7.3-35 に示した。目標眼圧変化率の達成率についても同様に表 2.7.3-39、図 2.7.3-36、表 2.7.3-40、図 2.7.3-37、表 2.7.3-41、図 2.7.3-38 に示した。

[眼圧変化値] 表 2.7.3-36～38、図 2.7.3-33～35

全症例における眼圧変化値の比較

表 2.7.3-36 及び図 2.7.3-33 に示す通り、国内 903 試験における投与 14 日後の眼圧変化値は、プラセボ-2.0 mmHg、0.01% ビマトプロスト点眼剤-4.9 mmHg、0.03% ビマトプロスト点眼剤-5.3 mmHg 及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤-4.9 mmHg、海外 024 試験ではプラセボ-3.5 mmHg、0.01% ビマトプロスト点眼剤-7.5 mmHg 及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤-7.7 mmHg、海外 002 試験ではプラセボ 0.05 mmHg、0.01% ビマトプロスト点眼剤-5.40 mmHg 及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤-8.18 mmHg、国内 3-03 試験では 0.01% ビマトプロスト点眼剤-6.5 mmHg 及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤-7.4 mmHg であり、プラセボと比較した試験ではいずれの試験でもビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はプラセボよりも有意に高値を示した（いずれも $p<0.001$ ）。また、0.03% ビマトプロスト点眼剤は 0.01% ビマトプロスト点眼剤と比較して良好な眼圧下降効果を示した。

投与前眼圧 22 mmHg 未満／以上の層別比較

投与前眼圧 22 mmHg 未満／以上で層別した場合（表 2.7.3-37、図 2.7.3-34）も眼圧変化値は同様の傾向を示しており、ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はプラセボと比較して有意に高値を、また、0.03% ビマトプロスト点眼剤は 0.01% ビマトプロスト点眼剤と比較して良好な眼圧

変化値を示した。なお、海外 002 試験は選択基準として投与開始前眼圧が 23 mmHg 以上、国内 3-03 試験は 22 mmHg 以上であるため、当該層別解析では対象外とした。

投与前眼圧 23 mmHg 未満／以上での層別比較

投与前眼圧 23 mmHg 未満／以上で層別した場合（表 2.7.3-38、図 2.7.3-35）では、国内 903 試験の投与前眼圧 23 mmHg 以上で例数が少なく、異なった傾向を示しているが、その他の試験では層別解析を行わなかった場合あるいは投与前眼圧 22 mmHg 未満／以上で層別解析を行った場合とほぼ同様の傾向を示した。なお、海外 002 試験は選択基準として投与開始前眼圧が 23 mmHg 以上であるため、当該層別解析では対象外とした。

[目標眼圧変化率の達成率] 表 2.7.3-39～41、図 2.7.3-36～38

全症例における目標眼圧変化率の達成率の比較

表 2.7.3-39 及び図 2.7.3-36 に示す通り、国内 3-03 試験における投与 14 日後の目標眼圧変化率の達成率は、0.01% ビマトプロスト点眼剤で-20% 以上達成率が 77.0% (47/61)、-30% 以上達成率が 44.3% (27/61) であったのに対し、0.03% ビマトプロスト点眼剤はそれぞれ 86.8% (59/68)、48.5% (33/68) であり、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が 0.01% ビマトプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。また、0.01% ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化率-10% 未満の症例は 6.6% (4/61) に対し、0.03% ビマトプロスト点眼剤では認められなかった。海外 002 試験でも 0.01% ビマトプロスト点眼剤で-20% 以上達成率が 60.0% (12/20)、-30% 以上達成率が 20.0% (4/20) であったのに対し、0.03% ビマトプロスト点眼剤は 80.0% (16/20) 及び 45.0% (9/20) であり、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が 0.01% ビマトプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。一方、プラセボでは-20% 以上の眼圧変化率を示した症例はなく、-30% 及び-20% 以上達成率共に 0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が、0.01% ビマトプロスト点眼剤及びプラセボよりも高い達成率を示し、国内 3-03 試験と同様の傾向であった。国内 903 試験ではそれぞれの目標眼圧変化率の達成率において用量依存性を示さなかつたが、0.01% ビマトプロスト点眼剤は眼圧変化率-10% 未満の症例が 16.7% (3/18) に対して、0.03% 及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤では認められなかつた。なお、海外 024 試験では、0.01% と 0.03% ビマトプロスト点眼剤間で差異は確認できなかつた。

投与前眼圧 22 mmHg 未満／以上での層別比較

投与前眼圧 22 mmHg 未満／以上で層別した場合（表 2.7.3-40、図 2.7.3-37）では、国内 903 試験ではそれぞれの目標眼圧変化率の達成率において用量依存性は示さなかつたが、22 mmHg 未満で 0.01% ビマトプロスト点眼剤において眼圧変化率-10% 未満の症例がみられ、0.03% 及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤では認められなかつた。一方、22 mmHg 以上では 0.01% と 0.03% ビマトプロスト点眼剤間で差異は確認できなかつた。海外 024 試験では、22 mmHg 未満/以上において、0.01% と 0.03% ビマトプロスト点眼剤間で差異は認められなかつた。なお、海外 002 試験は選択基準として投与開始前眼圧が 23 mmHg 以上、国内 3-03 試験は 22 mmHg 以上である

ため、当該層別解析では対象外とした。

投与前眼圧 23 mmHg 未満/以上での層別比較

投与前眼圧 23 mmHg 未満/以上で層別した場合（表 2.7.3-41、図 2.7.3-38）では、国内 3-03 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤で投与前眼圧に関わらず 0.01% ビマトプロスト点眼剤よりも-30% 及び-20% 以上達成率共に高い達成率を示し、投与前眼圧で層別しなかった場合と同様の傾向が認められた。他の試験ではそれぞれの目標眼圧変化率の達成率において用量依存性を示さなかった。しかしながら、22 mmHg 未満/以上で層別した結果と同様に、国内 903 試験では、0.01% ビマトプロスト点眼剤において眼圧変化率-10% 未満の症例が 23 mmHg 未満でみられたが、0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤では認められなかった。一方、23 mmHg 以上では、例数が少なく 0.01% ビマトプロスト点眼剤と 0.03% ビマトプロスト点眼剤間で差異は確認できなかった。海外 024 試験では、23 mmHg 未満/以上において、0.01% ビマトプロスト点眼剤と 0.03% ビマトプロスト点眼剤の間で差異は認められなかった。

なお、海外 002 試験は選択基準として投与開始前眼圧が 23 mmHg 以上であるため、当該層別解析では対象外とした。

以上のように、試験によっては一定の傾向を示さなかつたものもあるが、眼圧変化値及び目標眼圧変化率の全例及び層別解析の結果から、ビマトプロスト点眼剤はプラセボよりも優れた眼圧下降効果を示し、0.03% ビマトプロスト点眼剤は 0.01% ビマトプロスト点眼剤よりも良好な眼圧下降効果を示していることから、0.03% ビマトプロスト点眼剤が至適濃度として妥当であると考えられた。

表 2.7.3-36 投与 14 日後の眼圧変化値（平均値）

	903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			002 試験 (ITT)			3-03 試験 (PPS)		
	プラセボ (n=19)	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	0.1% (n=14)	プラセボ (n=38)	0.01% (n=38)	0.03% (n=34)	プラセボ (n=20)	0.01% (n=20)	0.03% (n=20)	0.01% (n=61)	0.03% (n=68)
平均値	-2.0	-4.9	-5.3	-4.9	-3.5	-7.5	-7.7	0.05	-5.40	-8.18	-6.5	-7.4
標準偏差	1.79	2.54	1.53	1.58	3.05	3.11	3.78	2.36	3.70	4.16	2.6	2.8

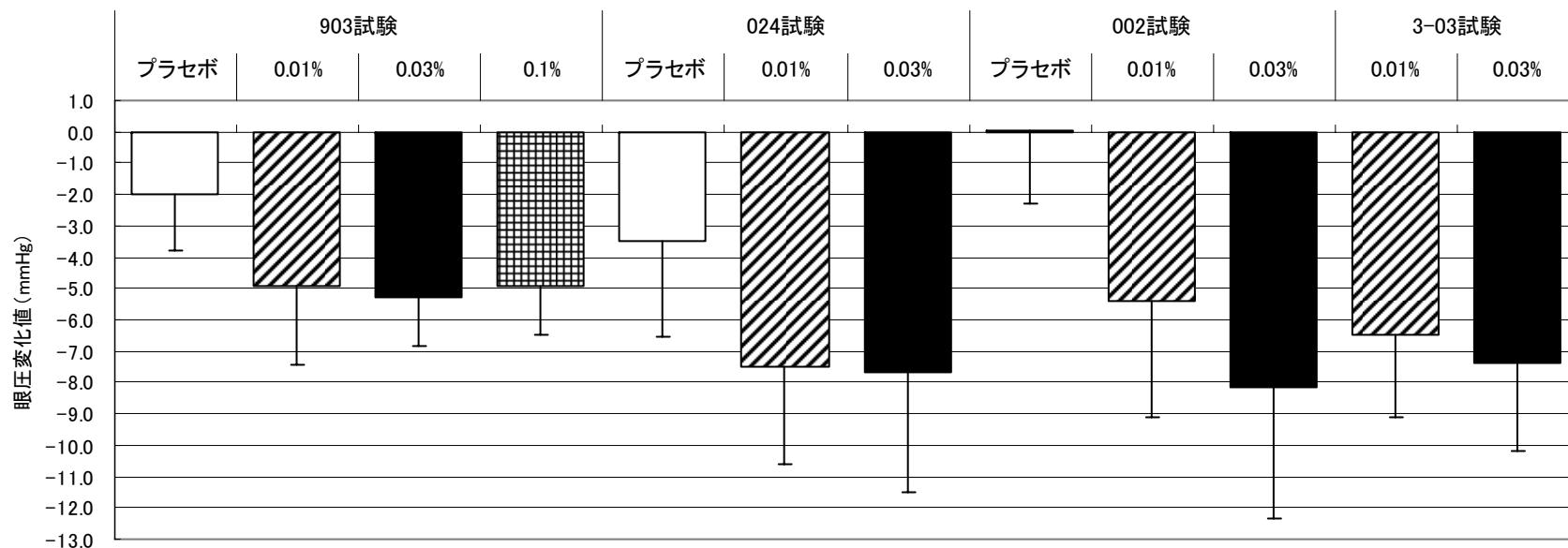


図 2.7.3-33 投与 14 日後の眼圧変化値（平均値）

表 2.7.3-37 投与 14 日後の眼圧変化値（平均値・投与前眼圧 22 mmHg 層別）

	投与前眼圧 22 mmHg 未満						投与前眼圧 22 mmHg 以上									
	903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			3-03 試験 (PPS)			
	プラセボ (n=13)	0.01% (n=9)	0.03% (n=13)	0.1% (n=8)	プラセボ (n=8)	0.01% (n=9)	0.03% (n=9)	プラセボ (n=6)	0.01% (n=9)	0.03% (n=6)	0.1% (n=6)	プラセボ (n=30)	0.01% (n=29)	0.03% (n=25)	0.01% (n=61)	0.03% (n=68)
平均値	-2.5	-3.6	-4.7	-4.5	-2.4	-5.8	-6.1	-0.8	-6.3	-6.6	-5.4	-3.8	-8.0	-8.3	-6.5	-7.4
標準偏差	1.7	2.1	1.3	1.7	2.01	2.98	3.81	1.5	2.3	1.2	1.4	3.23	3.02	3.68	2.6	2.8

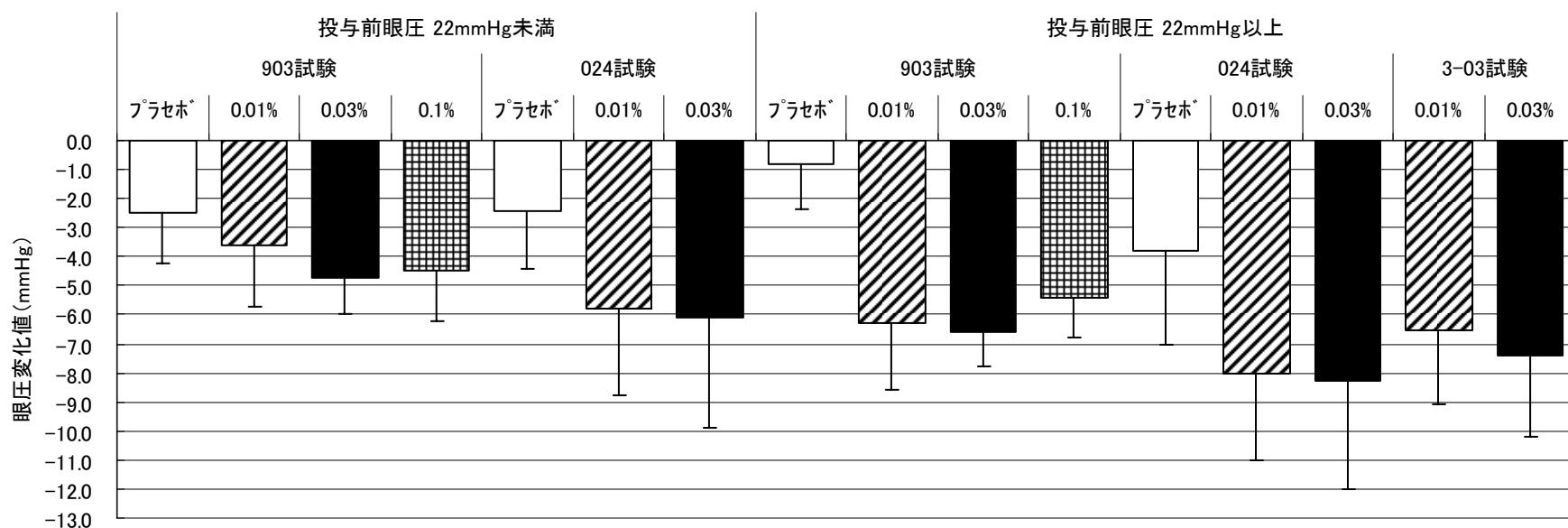


図 2.7.3-34 投与 14 日後の眼圧変化値（平均値・投与前眼圧 22 mmHg 層別）

表 2.7.3-38 投与 14 日後の眼圧変化値（平均値・投与前眼圧 23 mmHg 層別）

	投与前眼圧 23 mmHg 未満										投与前眼圧 23 mmHg 以上										
	903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			3-03 試験 (PPS)				903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			002 試験 (ITT)			3-03 試験 (PPS)	
	プラセボ (n=15)	0.01% (n=15)	0.03% (n=15)	0.1% (n=10)	プラセボ (n=17)	0.01% (n=20)	0.03% (n=15)	0.01% (n=19)	0.03% (n=16)	プラセボ (n=4)	0.01% (n=3)	0.03% (n=4)	0.1% (n=4)	プラセボ (n=21)	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	プラセボ (n=20)	0.01% (n=20)	0.03% (n=20)	0.01% (n=42)	0.03% (n=52)
	平均値	-2.2	-4.4	-4.8	-4.5	-2.8	-6.7	-6.5	-4.8	-6.2	-1.1	-7.8	-6.9	-5.9	-4.1	-8.3	-8.6	0.05	-5.40	-8.18	-7.3
標準偏差	1.8	2.4	1.3	1.5	2.05	2.66	3.17	2.4	1.6	1.6	0.8	1.2	1.5	3.61	3.41	4.05	2.36	3.70	4.16	2.4	3.0

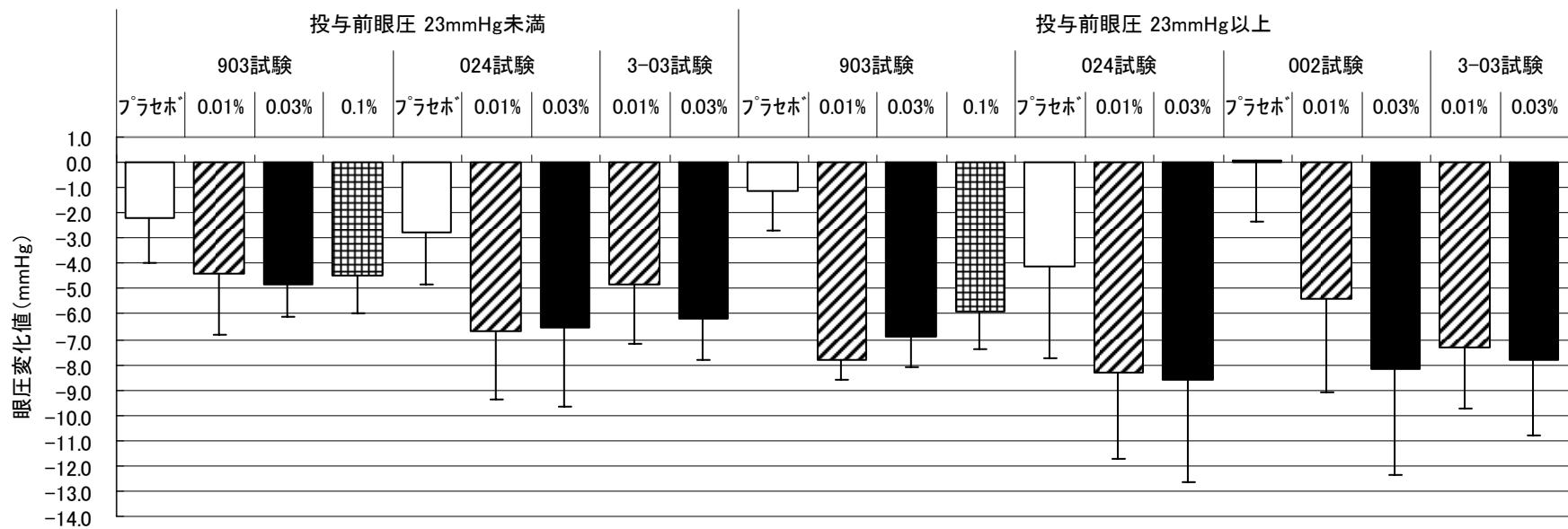


図 2.7.3-35 投与 14 日後の眼圧変化値（平均値・投与前眼圧 23 mmHg 層別）

表 2.7.3-39 投与 14 日後の目標眼圧変化率の達成率

	903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			002 試験 (ITT)			3-03 試験 (PPS)		
	プラセボ (n=19)	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	0.1% (n=14)	プラセボ (n=38)	0.01% (n=38)	0.03% (n=34)	プラセボ (n=20)	0.01% (n=20)	0.03% (n=20)	0.01% (n=61)	0.03% (n=68)
-30%以上	0 (0%)	7 (38.9%)	4 (21.1%)	4 (28.6%)	5 (13.2%)	20 (52.6%)	19 (55.9%)	0 (0%)	4 (20.0%)	9 (45.0%)	27 (44.3%)	33 (48.5%)
-20%以上	5 (26.3%)	12 (66.7%)	16 (84.2%)	9 (64.3%)	12 (31.6%)	33 (86.8%)	28 (82.4%)	0 (0%)	12 (60.0%)	16 (80.0%)	47 (77.0%)	59 (86.8%)
-10%以上	8 (42.1%)	15 (83.3%)	19 (100%)	14 (100%)	22 (57.9%)	36 (94.7%)	32 (94.1%)	4 (20.0%)	17 (85.0%)	18 (90.0%)	57 (93.4%)	68 (100%)
-10%未満	11 (57.9%)	3 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (42.1%)	2 (5.3%)	2 (5.9%)	16 (80.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	4 (6.6%)	0 (0%)

上段；規定の眼圧変化率を達成した例数、下段；規定の眼圧変化率を達成した症例の割合

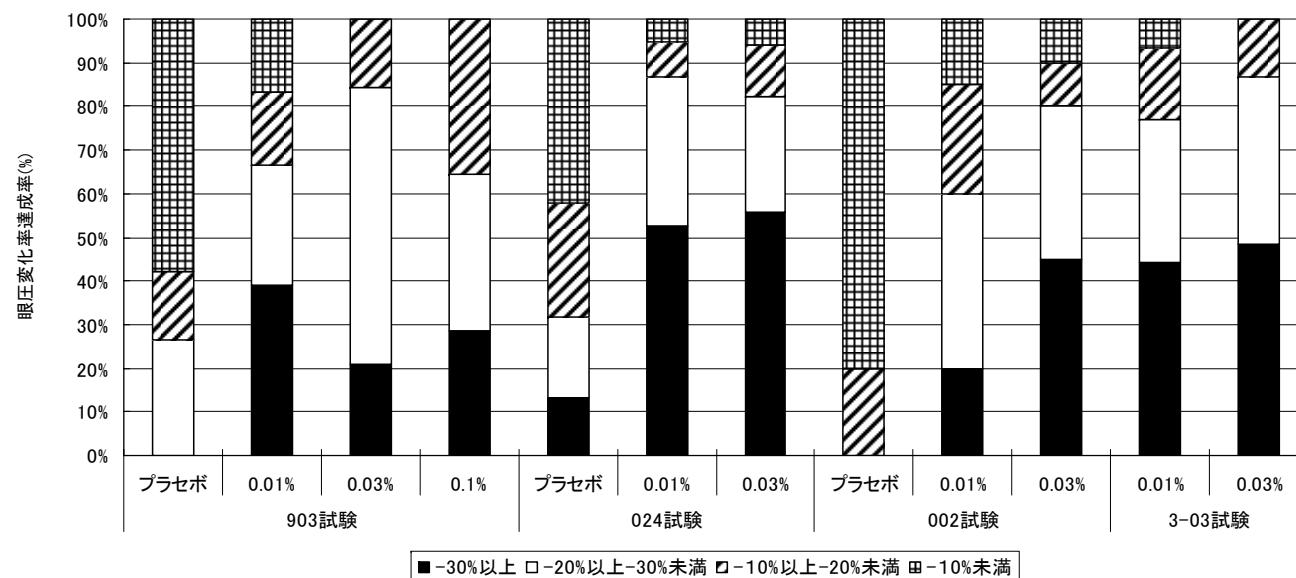


図 2.7.3-36 投与 14 日後の目標眼圧変化率の達成率

表 2.7.3-40 投与 14 日後の目標眼圧変化率の達成率（投与前眼圧 22 mmHg 層別）

	投与前眼圧 22 mmHg 未満						投与前眼圧 22 mmHg 以上						3-03 試験 (PPS)			
	903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)			3-03 試験 (PPS)			
	プラセボ (n=13)	0.01% (n=9)	0.03% (n=13)	0.1% (n=8)	プラセボ (n=8)	0.01% (n=9)	0.03% (n=9)	プラセボ (n=6)	0.01% (n=9)	0.03% (n=6)	0.1% (n=6)	プラセボ (n=30)	0.01% (n=29)	0.03% (n=25)	0.01% (n=61)	0.03% (n=68)
-30%以上	0 (0%)	3 (33.3%)	2 (15.4%)	3 (37.5%)	0 (0%)	4 (44.4%)	4 (44.4%)	0 (0%)	4 (44.4%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	5 (16.7%)	16 (55.2%)	15 (60.0%)	27 (44.3%)	33 (48.5%)
-20%以上	5 (38.5%)	4 (44.4%)	10 (76.9%)	5 (62.5%)	2 (25.0%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)	0 (0%)	8 (88.9%)	6 (100%)	4 (66.7%)	10 (33.3%)	26 (89.7%)	21 (84.0%)	47 (77.0%)	59 (86.8%)
-10%以上	7 (53.8%)	6 (66.7%)	13 (100%)	8 (100%)	4 (50.0%)	8 (88.9%)	7 (77.8%)	1 (16.7%)	9 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	18 (60.0%)	28 (96.6%)	25 (100%)	57 (93.4%)	68 (100%)
-10%未満	6 (46.2%)	3 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (50.0%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	5 (83.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (40.0%)	1 (3.4%)	0 (0%)	4 (6.6%)	0 (0%)

上段；規定の眼圧変化率を達成した例数、下段；規定の眼圧変化率を達成した症例の割合

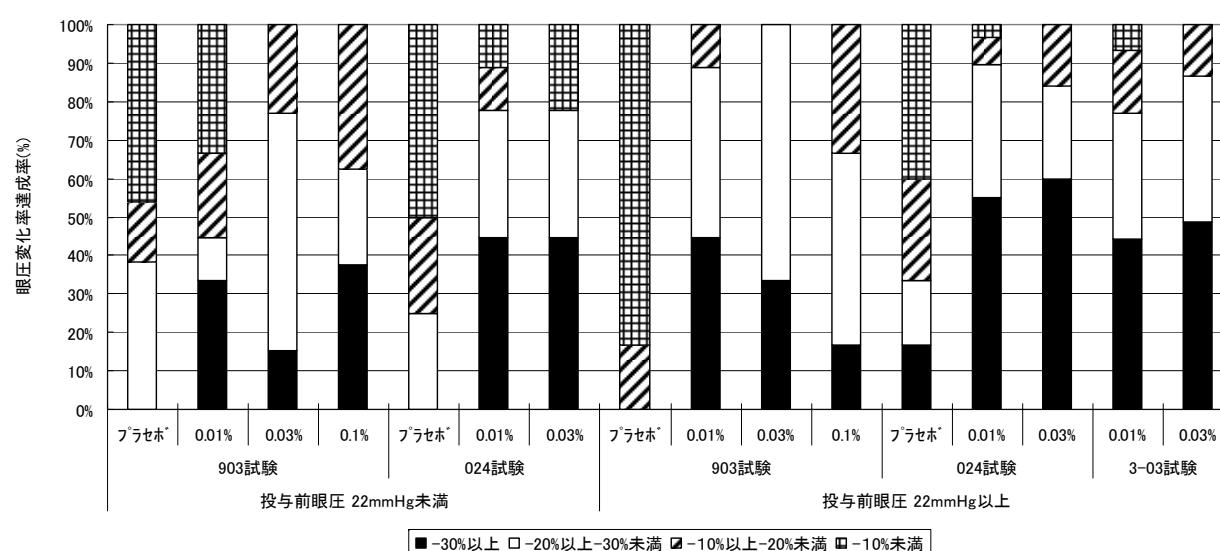


図 2.7.3-37 投与 14 日後の目標眼圧変化率の達成率（投与前眼圧 22 mmHg 層別）

表 2.7.3-41 投与 14 日後の目標眼圧変化率の達成率（投与前眼圧 23 mmHg 層別）

	投与前眼圧 23 mmHg 未満								投与前眼圧 23 mmHg 以上												
	903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)		3-03 試験 (PPS)		903 試験 (PPS)			024 試験 (ITT)		002 試験 (ITT)			3-03 試験 (PPS)					
	プラセボ (n=15)	0.01% (n=15)	0.03% (n=15)	0.1% (n=10)	プラセボ (n=17)	0.01% (n=20)	0.03% (n=15)	0.01% (n=19)	0.03% (n=16)	プラセボ (n=4)	0.01% (n=3)	0.03% (n=4)	0.1% (n=4)	プラセボ (n=21)	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	プラセボ (n=20)	0.01% (n=20)	0.03% (n=42)	0.01% (n=52)	
-30%以上	0 (0%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	3 (30.0%)	1 (5.9%)	10 (50.0%)	8 (53.3%)	5 (26.3%)	5 (31.3%)	0 (0%)	3 (100%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	4 (19.0%)	10 (55.6%)	11 (57.9%)	0 (0%)	4 (20.0%)	9 (45.0%)	22 (52.4%)	28 (53.8%)
-20%以上	5 (33.3%)	9 (60.0%)	12 (80.0%)	6 (60.0%)	5 (29.4%)	17 (85.0%)	12 (80.0%)	12 (63.2%)	14 (87.5%)	0 (0%)	3 (100%)	4 (100%)	3 (75.0%)	7 (33.3%)	16 (88.9%)	16 (84.2%)	0 (0%)	12 (60.0%)	16 (80.0%)	35 (83.3%)	45 (86.5%)
-10%以上	7 (46.7%)	12 (80.0%)	15 (100%)	10 (100%)	10 (58.8%)	19 (95.0%)	13 (86.7%)	15 (78.9%)	16 (100%)	1 (25.0%)	3 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	12 (57.1%)	17 (94.4%)	19 (100%)	4 (20.0%)	17 (85.0%)	18 (90.0%)	42 (100%)	52 (100%)
-10%未満	8 (53.3%)	3 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (41.2%)	1 (5.0%)	2 (13.3%)	4 (21.1%)	0 (0%)	3 (75.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (42.9%)	1 (5.6%)	0 (0%)	16 (80.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)

上段；規定の眼圧変化率を達成した例数、下段；規定の眼圧変化率を達成した症例の割合を示す。

1
67
1

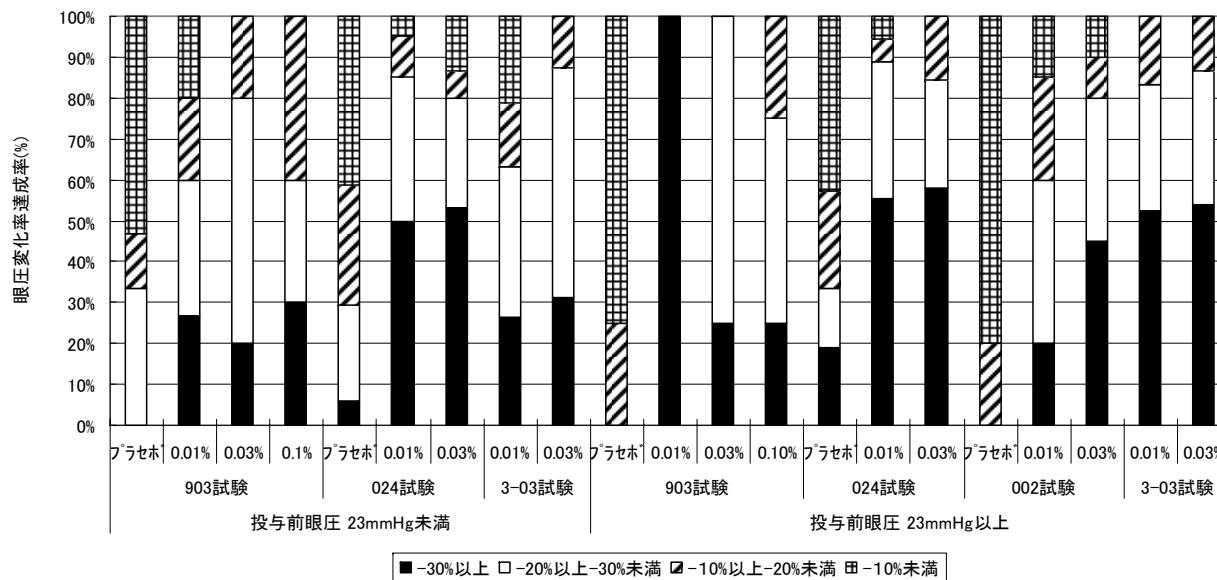


図 2.7.3-38 投与 14 日後の目標眼圧変化率の達成率（投与前眼圧 23 mmHg 層別）

2) ラタノプロスト対照試験（国内 3-03 試験、海外 010 試験、海外 016 試験、海外 019 試験）における国内外での有効性の比較

ラタノプロスト点眼剤を比較対照として実施した国内 3-03 試験、海外 010 試験、海外 016 試験及び海外 019 試験について、眼圧に係る選択基準（眼圧の下限値）を表 2.7.3-42 に示した。なお、いずれの試験でも眼圧の下限値は 22 mmHg であるため、層別解析は実施しなかった。また、投与 4 週後及び投与 12 週後の眼圧変化値（平均値）をそれぞれ表 2.7.3-43、図 2.7.3-39 及び表 2.7.3-44、図 2.7.3-40 に、投与 4 週後及び投与 12 週後の目標眼圧変化率の達成率をそれぞれ表 2.7.3-45、図 2.7.3-41 及び表 2.7.3-46、図 2.7.3-42 に示した。なお、海外 016 試験は投与期間が 28 日間であるため投与 12 週間後については比較対象から除外した。

表 2.7.3-42 各試験における眼圧に係る選択基準（眼圧の下限値）

	3-03 試験	010 試験	016 試験	019 試験
眼圧下限値	22 mmHg 以上	22 mmHg 以上	22 mmHg 以上	22 mmHg 以上

[眼圧変化値] 表 2.7.3-43～44、図 2.7.3-39～40

投与 4 週後の眼圧変化値の比較

投与 4 週後の眼圧変化値は、国内 3-03 試験では 0.01% ビマトプロスト点眼剤-7.1 mmHg、0.03% ビマトプロスト点眼剤-7.8 mmHg、ラタノプロスト点眼剤-7.0 mmHg、海外 010 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤-8.1 mmHg、ラタノプロスト点眼剤-7.6 mmHg、海外 016 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤-8.2 mmHg、ラタノプロスト点眼剤-7.5 mmHg、海外 019 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤-8.2 mmHg、ラタノプロスト点眼剤-7.2 mmHg であり、いずれの試験でも 0.03% ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤を上回る眼圧変化値を示した。また、国内 3-03 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤と 0.01% ビマトプロスト点眼剤の間で、濃度に依存した眼圧変化値を示した。

投与 12 週後の眼圧変化値の比較

投与 12 週後の眼圧変化値は、国内 3-03 試験では 0.01% ビマトプロスト点眼剤-7.4 mmHg、0.03% ビマトプロスト点眼剤-8.0 mmHg、ラタノプロスト点眼剤-7.5 mmHg、海外 010 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤-7.8 mmHg、ラタノプロスト点眼剤-7.7 mmHg、海外 019 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤-8.1 mmHg、ラタノプロスト点眼剤-7.1 mmHg であり、投与 4 週後の結果と同様にいずれの試験でも 0.03% ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤を上回る眼圧変化値を示した。また、投与 12 週後も、国内 3-03 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤と 0.01% ビマトプロスト点眼剤との間で、濃度に依存した眼圧変化値を示した。

[目標眼圧変化率の達成率] 表 2.7.3-45～46、図 2.7.3-41～42

投与 4 週後の目標眼圧変化率の達成率の比較

投与 4 週後の目標眼圧変化率の-30%以上達成率は、国内 3-03 試験では 0.01% ビマトプロスト点眼剤 50.8% (31/61)、0.03% ビマトプロスト点眼剤 55.7% (39/70)、ラタノプロスト点眼剤 47.6% (30/63) であり、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。海外 016 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤 62.2% (23/37)、ラタノプロスト点眼剤 62.2% (23/37) と同程度であるが、海外 010 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤 59.7% (71/119)、ラタノプロスト点眼剤 48.7% (55/113)、海外 019 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤 58.6% (78/133)、ラタノプロスト点眼剤 49.3% (67/136) であり、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方がラタノプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。

同様に-20%以上達成率は、国内 3-03 試験では 0.01% ビマトプロスト点眼剤 85.2% (52/61)、0.03% ビマトプロスト点眼剤 88.6% (62/70)、ラタノプロスト点眼剤 77.8% (49/63) であり、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも高い値を示した。海外 016 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤 86.5% (32/37)、ラタノプロスト点眼剤 86.5% (32/37) と同程度であるが、海外 010 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤 81.5% (97/119)、ラタノプロスト点眼剤 79.6% (90/113)、海外 019 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤 87.2% (116/133)、ラタノプロスト点眼剤 76.5% (104/136) であり、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が、ラタノプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。

投与 12 週後の目標眼圧変化率の達成率の比較

投与 12 週後の目標眼圧変化率の-30%以上達成率は、国内 3-03 試験では 0.01% ビマトプロスト点眼剤 53.1% (34/64)、0.03% ビマトプロスト点眼剤 70.4% (50/71)、ラタノプロスト点眼剤 50.0% (31/62) であり、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。また、海外 010、019 試験においても、投与 4 週後と同様に 0.03% ビマトプロスト点眼剤の方がラタノプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。

一方、-20%以上達成率に関しても、投与 4 週後と同様に、国内 3-03 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも高い達成率を示し、海外 010、019 試験でも、0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が、ラタノプロスト点眼剤よりも高い達成率を示した。

以上、国内 3-03 試験では眼圧変化値及び目標眼圧変化率の達成率のいずれも、0.03% ビマトプロスト点眼剤と 0.01% ビマトプロスト点眼剤との間に用量依存性を認め、また、0.03% ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤を上回る眼圧下降効果を示した。この結果は、海外試験で得られた結果を再現するものであり、国内外の試験を通じて 0.03%濃度がビマトプロスト点眼剤の至適濃度として妥当であることが示された。

表 2.7.3-43 投与 4 週後の眼圧変化値（平均値）

	3-03 試験 (PPS)			010 試験 (ITT)		016 試験 (mITT)		019 試験 (ITT)	
	0.01% (n=61)	0.03% (n=70)	ラタノプロスト (n=63)	0.03% (n=119)	ラタノプロスト (n=113)	0.03% (n=37)	ラタノプロスト (n=37)	0.03% (n=133)	ラタノプロスト (n=136)
平均値	-7.1	-7.8	-7.0	-8.1	-7.6	-8.2	-7.5	-8.2	-7.2
標準偏差	2.7	3.2	2.6	3.6	3.9	3.2	2.7	3.47	3.16

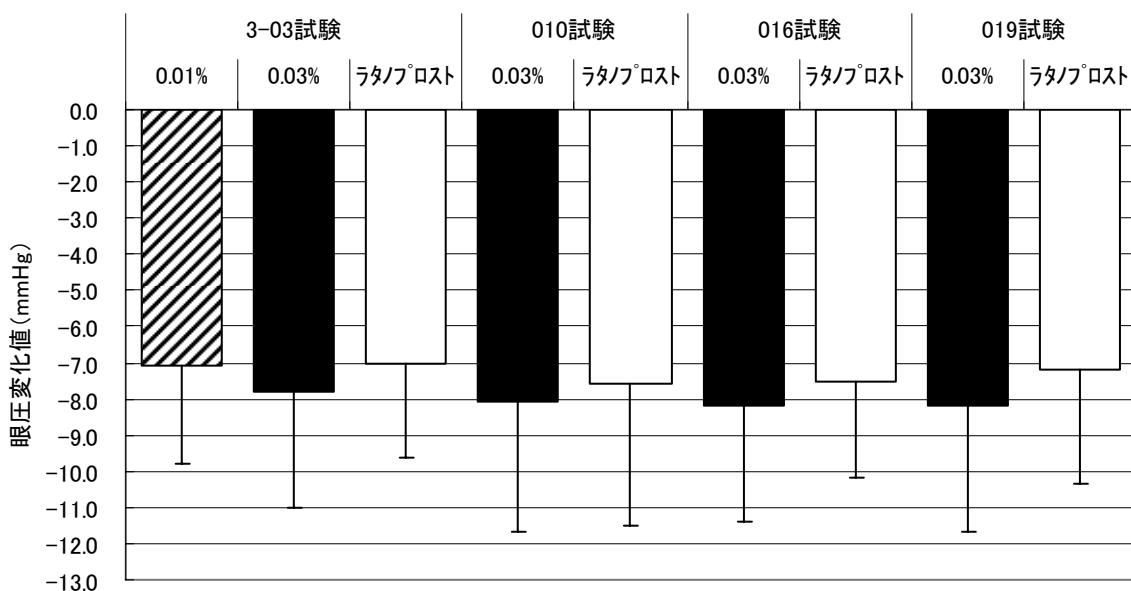


図 2.7.3-39 投与 4 週後の眼圧変化値（平均値）

表 2.7.3-44 投与 12 週後の眼圧変化値（平均値）

	3-03 試験 (PPS)			010 試験 (ITT)		019 試験 (ITT)	
	0.01% (n=64)	0.03% (n=71)	ラタノフロスト (n=62)	0.03% (n=119)	ラタノフロスト (n=113)	0.03% (n=133)	ラタノフロスト (n=136)
平均値	-7.4	-8.0	-7.5	-7.8	-7.7	-8.1	-7.1
標準偏差	2.7	2.7	2.7	3.3	4.1	3.51	3.51

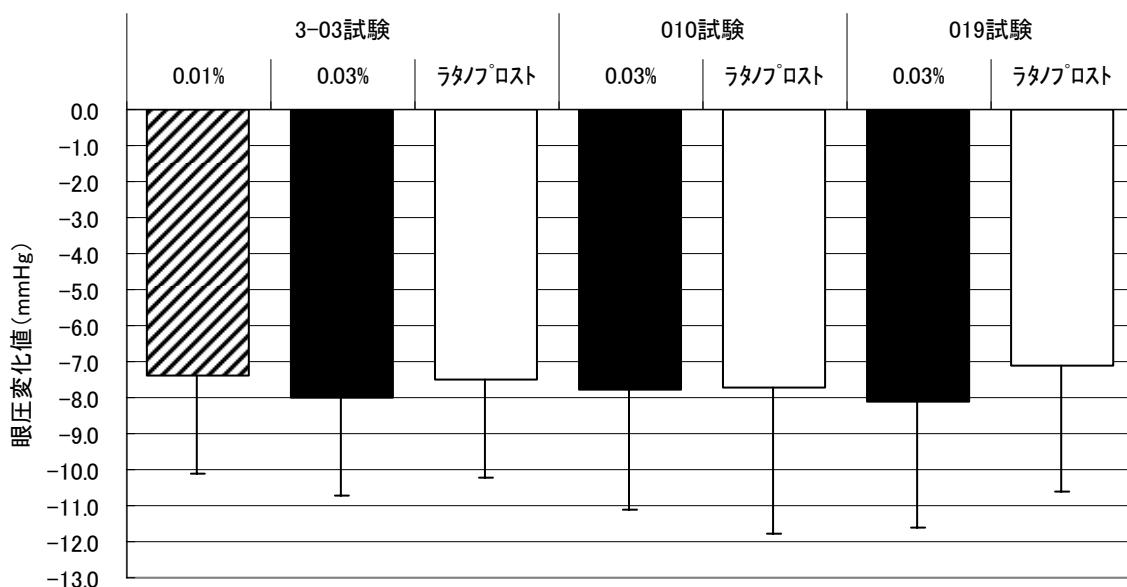


図 2.7.3-40 投与 12 週後の眼圧変化値（平均値）

表 2.7.3-45 投与 4 週間後の目標眼圧変化率の達成率

	3-03 試験 (PPS)			010 試験 (ITT)		016 試験 (mITT)		019 試験 (ITT)	
	0.01% (n=61)	0.03% (n=70)	ラタノプロスト (n=63)	0.03% (n=119)	ラタノプロスト (n=113)	0.03% (n=37)	ラタノプロスト (n=37)	0.03% (n=133)	ラタノプロスト (n=136)
-30%以上	31 (50.8%)	39 (55.7%)	30 (47.6%)	71 (59.7%)	55 (48.7%)	23 (62.2%)	23 (62.2%)	78 (58.6%)	67 (49.3%)
-20%以上	52 (85.2%)	62 (88.6%)	49 (77.8%)	97 (81.5%)	90 (79.6%)	32 (86.5%)	32 (86.5%)	116 (87.2%)	104 (76.5%)
-10%以上	58 (95.1%)	68 (97.1%)	60 (95.2%)	114 (95.8%)	103 (91.2%)	36 (97.3%)	36 (97.3%)	128 (96.2%)	129 (94.9%)
-10%未満	3 (4.9%)	2 (2.9%)	3 (4.8%)	5 (4.2%)	10 (8.8%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	5 (3.8%)	7 (5.1%)

上段；規定の眼圧変化率を達成した例数、下段；規定の眼圧変化率を達成した症例の割合

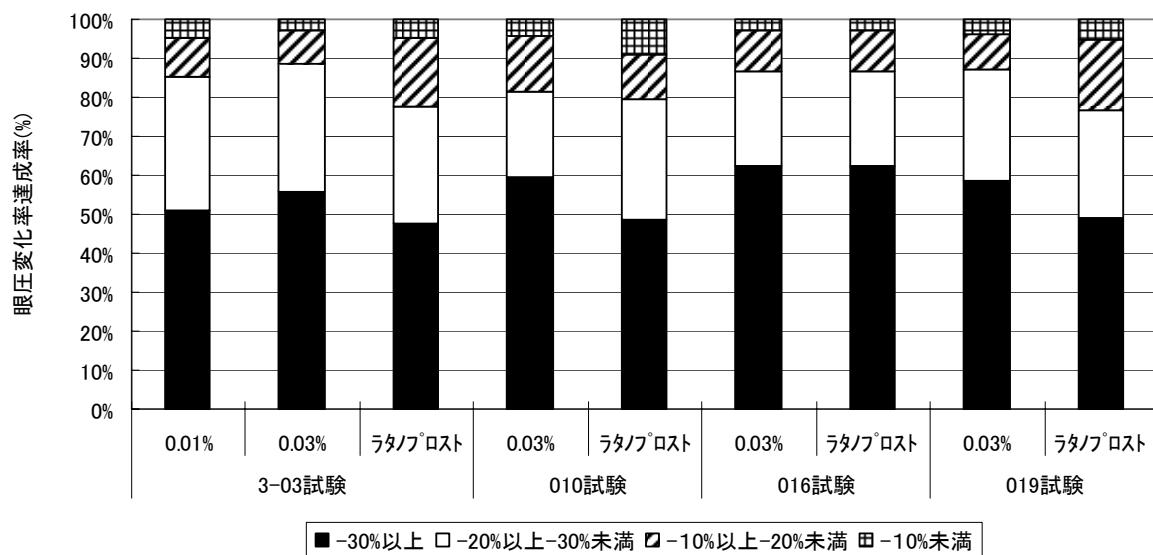


図 2.7.3-41 投与 4 週間後の目標眼圧変化率の達成率

表 2.7.3-46 投与 12 週間後の目標眼圧変化率の達成率

	3-03 試験 (PPS)			010 試験 (ITT)		019 試験 (ITT)	
	0.01% (n=64)	0.03% (n=71)	ラタノプロスト (n=62)	0.03% (n=119)	ラタノプロスト (n=113)	0.03% (n=133)	ラタノプロスト (n=136)
-30%以上	34 (53.1%)	50 (70.4%)	31 (50.0%)	59 (49.6%)	55 (48.7%)	80 (60.2%)	63 (46.3%)
-20%以上	54 (84.4%)	61 (85.9%)	53 (85.5%)	100 (84.0%)	89 (78.8%)	114 (85.7%)	103 (75.7%)
-10%以上	63 (98.4%)	70 (98.6%)	62 (100%)	114 (95.8%)	101 (89.4%)	128 (96.2%)	125 (91.9%)
-10%未満	1 (1.6%)	1 (1.4%)	0 (0%)	5 (4.2%)	12 (10.6%)	5 (3.8%)	11 (8.1%)

上段；規定の眼圧変化率を達成した例数、下段；規定の眼圧変化率を達成した症例の割合

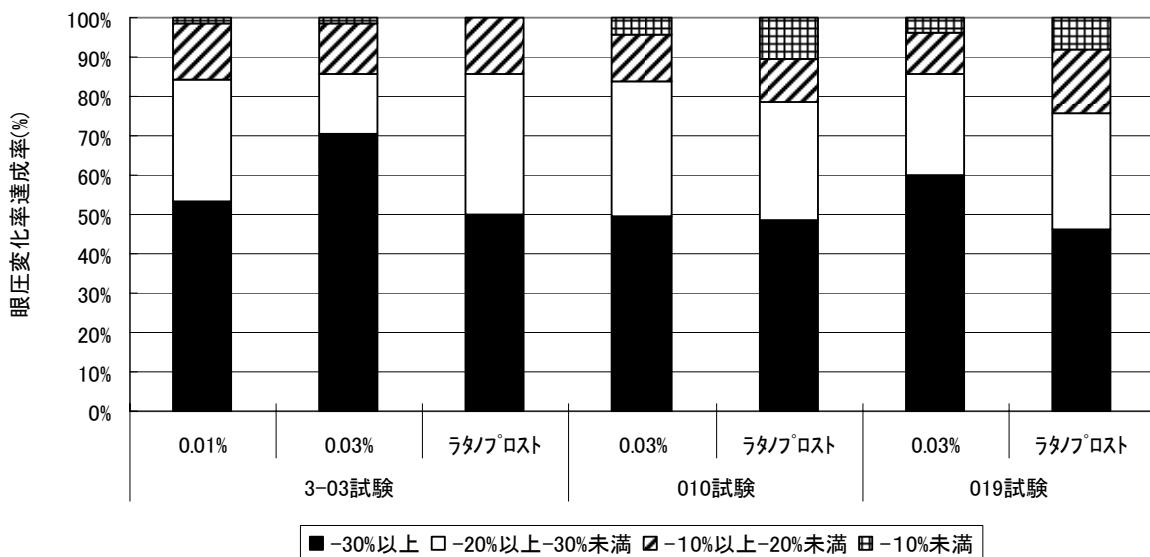


図 2.7.3-42 投与 12 週間後の目標眼圧変化率の達成率

[まとめ]

国内 903 試験、海外 024 試験、海外 002 試験及び国内 3-03 試験における投与 14 日後の眼圧変化値、目標眼圧変化率の達成率及びそれぞれの層別解析の結果から、0.03% ビマトプロスト点眼剤はいずれの試験においても、良好な眼圧下降効果が得られた。

一方、国内 3-03 試験、海外 010 試験、海外 016 試験及び海外 019 試験成績を比較した結果、投与 4 週後及び 12 週後のいずれの時点においても、0.03% ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤を上回る眼圧下降効果を有し、目標眼圧変化率の達成率も高値を示した。0.01% ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の比較は国内 3-03 試験のみであり、0.01% ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果はラタノプロスト点眼剤と同程度であると考えられた。また、0.03% ビマトプロスト点眼剤と 0.01% ビマトプロスト点眼剤との比較も国内 3-03 試験のみであるが、0.03% ビマトプロスト点眼剤は 0.01% ビマトプロスト点眼剤より良好な眼圧下降効果を有することが確認できた。

以上、国内外の試験を通じて、0.03% ビマトプロスト点眼剤は 0.01% ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも良好な眼圧下降効果を示していることから、ビマトプロスト点眼剤の至適濃度として 0.03% が妥当であると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

3-01 試験で、長期投与による眼圧下降効果の持続性及び耐薬性について検討した結果を以下に示した。

3-01 試験における、52 週間の長期投与による眼圧、眼圧変化値、眼圧変化率の推移を表 2.7.3-47 に、眼圧の投与開始前と投与後の比較を表 2.7.3-48 に示した。

投与前の眼圧の平均値は 21.8 mmHg であり、点眼開始後最初の測定日である 4 週間後から -6.4mmHg の眼圧変化値が確認され、以後 52 週間後まで -7.2～-6.3 mmHg の眼圧変化値を示した。また、眼圧変化率は -32.7～-28.6% の間で推移した。投与後の各観察時点と投与開始日との眼圧について比較したところ、投与後のすべての測定点において点眼前の眼圧と比べて有意な眼圧下降が確認された。

以上のことから、0.03% ビマトプロスト点眼剤は長期的にその効果を減弱させず、安定した眼圧下降効果を示すことが確認できた。

図 2.7.3-47 3-01 試験における眼圧 (mmHg)、眼圧変化値 (mmHg)、眼圧変化率 (%) (PPS)

観察日	例数	眼圧	眼圧変化値	眼圧変化率
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
投与開始日	110	21.8±3.3	—	—
4 週間後	101	15.4±2.7	-6.4±2.5	-29.0± 9.3
8 週間後	107	15.1±2.7	-6.7±2.5	-30.4± 9.5
12 週間後	106	14.9±2.9	-6.9±2.5	-31.5± 9.5
16 週間後	99	14.8±2.7	-7.1±2.7	-32.1±10.2
20 週間後	104	14.8±2.6	-7.1±2.4	-32.1± 9.3
24 週間後	104	14.8±2.9	-7.0±2.5	-31.7±10.2
28 週間後	106	14.6±2.6	-7.0±2.3	-32.2± 8.7
32 週間後	108	14.6±2.6	-7.2±2.3	-32.7± 8.3
36 週間後	105	14.9±2.6	-6.9±2.5	-31.3± 9.5
40 週間後	104	14.7±2.7	-7.0±2.5	-32.1± 9.3
44 週間後	101	15.0±2.3	-6.7±2.6	-30.4± 9.6
48 週間後	103	15.3±2.4	-6.3±2.7	-28.6±10.5
52 週間後	102	15.3±2.5	-6.5±2.2	-29.8± 8.4

表 2.7.3-48 3-01 試験における眼圧の投与開始前と投与後の比較 (PPS)

観察日	例数	差の平均値	1 標本 t 検定	差の 95%両側信頼区間
投与開始日 vs 4 週間後	101	-6.4	P<0.0001	-6.9～-5.9
投与開始日 vs 8 週間後	107	-6.7	P<0.0001	-7.2～-6.2
投与開始日 vs 12 週間後	106	-6.9	P<0.0001	-7.4～-6.4
投与開始日 vs 16 週間後	99	-7.1	P<0.0001	-7.7～-6.6
投与開始日 vs 20 週間後	104	-7.1	P<0.0001	-7.5～-6.6
投与開始日 vs 24 週間後	104	-7.0	P<0.0001	-7.4～-6.5
投与開始日 vs 28 週間後	106	-7.0	P<0.0001	-7.5～-6.6
投与開始日 vs 32 週間後	108	-7.2	P<0.0001	-7.6～-6.7
投与開始日 vs 36 週間後	105	-6.9	P<0.0001	-7.4～-6.4
投与開始日 vs 40 週間後	104	-7.0	P<0.0001	-7.5～-6.6
投与開始日 vs 44 週間後	101	-6.7	P<0.0001	-7.2～-6.2
投与開始日 vs 48 週間後	103	-6.3	P<0.0001	-6.9～-5.8
投与開始日 vs 52 週間後	102	-6.5	P<0.0001	-7.0～-6.1

2.7.3.6 付録

該当なし。

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性試験の概要

安全性に関する試験の要約を表 2.7.4-1 に示した。健康成人男子における安全性の評価は、第 I 相単回点眼試験（901 試験）及び第 I 相 14 日間点眼試験（902 試験）の 2 試験で実施した。

一方、患者における安全性の評価は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第 II 相試験（903 試験）、0.5% チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）を対照とした第 III 相比較試験（904 試験）、0.005% ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）を対照とした第 III 相比較試験（3-03 試験）、及び第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 4 試験で実施した。また、米国 NDA 申請に使用された第 II 相試験（192024-024 試験）、第 III 相試験（192024-008 試験、192024-009 試験）及び第 IIIb 相試験（192024-010 試験、192024-019 試験）を用いて国内外における安全性プロファイルの差異の有無を検討した。さらに、米国 NDA 申請に使用された第 I 相試験（192024-005 試験、192024-012 試験）、第 II 相試験（192024-002 試験）及び第 IIIb 相試験（192024-014 試験（24 カ月及び 36 カ月投与成績）、192024-013 試験、192024-015 試験、192024-016 試験）と、EU MAA 申請に使用された第 III 相試験（192024-501 試験、192024-502 試験）を 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

表 2.7.4-1 安全性に関する試験の要約

試験番号	試験区分	実施施設数 実施施設	試験期間 登録被験者数/目標被験者数	デザイン 対照の種類	試験の目的
901	第 I 相 単回点眼試験	国内 1 施設 ██████████	19████~20████ 54/54 例	プラセボ対照 単盲検 群間比較	安全性 薬物動態
902	第 I 相 14 日間点眼試験	国内 1 施設 ██████████	20████~20████ 21/21 例	プラセボ対照 単盲検 群間比較	安全性 薬物動態
903	第 II 相試験	国内 9 施設 ██████████他	20████~20████ 80/80 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
904	第 III 相比較試験 (チモロール点眼剤 との比較試験)	国内 47 施設 ██████████他	20████~20████ 202/180 例	実薬対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
3-03	第 III 相比較試験 (ラタノプロスト点眼剤との比較試験)	国内 54 施設 ██████████他	20████~20████ 222/210 例	実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性
3-01	第 III 相長期投与試験	国内 24 施設 ██████████他	20████~20████ 136/130 例	非対照 非盲検	安全性 有効性

表 2.7.4-1 安全性に関する試験の要約（つづき）

試験番号	試験区分	実施施設数 実施施設	試験期間 登録被験者数/ 目標被験者数	デザイン 対照の種類	試験の目的
参考資料 192024-005	第 I 相試験	米国 1 施設	19■■～19■■ 6/6 例	非対照 非盲検	安全性 マスバランス
参考資料 192024-012	第 I 相試験	米国 1 施設	19■■～19■■ 45/44 例	非対照 非盲検	安全性 PK
参考資料 192024-002	第 II 相試験	米国 1 施設	19■■～19■■ 100/100 例	プラセボ・実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-024	第 II 相試験	米国 15 施設	20■■～20■■ 111/110 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-008	第 III 相試験	米国 27 施設 カナダ 4 施設	19■■～20■■ 602/600 例	実薬対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-009	第 III 相試験	米国 23 施設 オーストラリア 5 施設 ニュージーランド 2 施設	19■■～20■■ 596/600 例	実薬対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-014 ①24 カ月	第 IIIb 相試験	米国 23 施設	19■■～20■■ 600/600 例	実薬対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-014 ②36 カ月	第 IIIb 相試験	米国 15 施設	20■■～20■■ 183 例/設定せず	実薬対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-010	第 IIIb 相試験	米国 14 施設 イタリア 3 施設 ブラジル 4 施設	19■■～20■■ 232/240 例	実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-013	第 IIIb 相試験	米国 12 施設 アルゼンチン 3 施設 オランダ 2 施設	19■■～ 20■■ 177/180 例	実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-015	第 IIIb 相試験	米国 8 施設	20■■～20■■ 88/75 例	実薬対照 非盲検 比較試験	有効性 安全性
参考資料 192024-016	第 IIIb 相試験	米国 7 施設	20■■～20■■ 115/100 例	実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-019	第 IIIb 相試験	米国 18 施設	20■■～20■■ 269/225 例	実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性

表 2.7.4-1 安全性に関する試験の要約（つづき）

試験番号	試験区分	実施施設数 実施施設	試験期間 登録被験者数/目標 被験者数	デザイン 対照の種類	試験の目的
参考資料 192024-501	第Ⅲ相試験	フランス 6 施設 ドイツ 6 施設 英国 7 施設 ハンガリー 6 施設 ルーマニア 6 施設 南アフリカ 4 施設	19■.■～20■.■ 437/460 例	実薬対照 単盲検 群間比較	有効性 安全性
参考資料 192024-502	第Ⅲ相試験	フランス 6 施設 ギリシャ 5 施設 ハンガリー 4 施設 ブルガリア 5 施設 イスラエル 6 施設 南アフリカ 2 施設	19■.■～20■.■ 285/260 例	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	有効性 安全性

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

1) 有害事象

901 試験、902 試験、903 試験及び 904 試験では、有害事象を「治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。」と定義し、評価した。3-03 試験及び 3-01 試験では、「有害事象」を「治験薬を点眼された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。ただし、対象疾患の症状の自然な悪化は有害事象とはしないものとする。」と定義し、評価した。なお、臨床検査値異常変動について、901 試験、902 試験、903 試験及び 904 試験では有害事象として評価したが、3-01 試験では有害事象として取り上げるもの、有害事象とは別に集計し、評価した。3-03 試験では臨床検査を実施しなかった。また、眼科的検査における異常変動について、901 試験、902 試験、903 試験及び 904 試験では有害事象として評価したが、3-03 試験及び 3-01 試験では治験担当医師が有害事象か否かを先ず判断し、有害事象と判断された場合には有害事象として評価した。

2) 有害事象の評価

各試験の有害事象の評価方法（程度判定、因果関係判定）は以下の通りである。

(1) 程度判定

有害事象の程度は表 2.7.4-2 に示す 3 段階で判定した。

表 2.7.4-2 有害事象の程度判定

区分	試験区分	
	901、902、903、904	3-03、3-01
1	軽度	軽度
2	中等度	中等度
3	高度	重度

(2) 因果関係判定

因果関係は表 2.7.4-3 に示す 4 段階で判定した。

表 2.7.4-3 因果関係の判定

区分	試験区分	
	901、902、903、904	3-03、3-01
1	明確にあり	明らかに関連あり
2	多分あり	多分関連あり
3	可能性あり	関連あるかもしれない
4	関連なし	関連なし

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1) 第Ⅰ相試験における曝露 5.3.3.1-1, 2

901 試験及び 902 試験での濃度別被験者数を表 2.7.4-4 に示した。

901 試験では、健康成人男子 54 名を対象に 0.01% ビマトプロスト点眼剤、0.03% ビマトプロスト点眼剤、0.1% ビマトプロスト点眼剤又はプラセボ（ビマトプロスト点眼剤基剤）を両眼に 1 滴ずつ単回投与したときの安全性を検討した。例数の内訳は、0.01% ビマトプロスト点眼剤（Step 1）、0.03% ビマトプロスト点眼剤（Step 2）、0.1% ビマトプロスト点眼剤（Step 3）の各群 6 例計 18 例、及び各 Step ごとにプラセボ 3 例の計 9 例を設定し、合計 27 例で実施する計画であったが、薬物動態測定のための血液サンプル処理に誤操作があったことから、新たな 27 名を対象に Step 4（Step 1 に相当）～6（Step 3 に相当）を追加実施した。なお、ステップアップについては安全性を確認しながら高濃度群へと移行した。

902 試験では、健康成人男子 21 名を対象に 0.01% ビマトプロスト点眼剤、0.03% ビマトプロスト点眼剤、0.1% ビマトプロスト点眼剤又はプラセボを両眼に 1 滴ずつ、1 日 1 回、14 日間投与したときの安全性を検討した。例数の内訳は 0.01% ビマトプロスト点眼剤、0.03% ビマトプロスト点眼剤、0.1% ビマトプロスト点眼剤の各群 6 例、及びプラセボ 3 例の計 21 例を設定した。

表 2.7.4-4 第Ⅰ相試験における濃度別被験者数

試験番号	投与期間	濃 度						合計
		0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ	計		
901 (Step 1-3)	単回	6	6	6	9 (各濃度 3 例)	27	54	
901 (Step 4-6)	単回	6	6	6	9 (各濃度 3 例)	27		
902	14 日間	6	6	6	3 (1 群のみ)	21	21	

2) 第Ⅱ相試験（903 試験）における曝露 5.3.5.1-1

903 試験における安全性解析対象例 74 例（0.01% ビマトプロスト点眼剤：18 例、0.03% ビマトプロスト点眼剤：20 例、0.1% ビマトプロスト点眼剤 17 例、プラセボ 19 例）における投与期間別被験者数を表 2.7.4-5 に他の試験とともに示した。投与方法は 0.01% ビマトプロスト点眼剤、0.03% ビマトプロスト点眼剤又は 0.1% ビマトプロスト点眼剤、あるいはプラセボを両眼に 1 滴ずつ、1 日 1 回、14 日間（毎日午後 9 時点眼）投与した。投与期間の平均は、0.01% ビマトプロスト点眼剤 14.1 日、0.03% ビマトプロスト点眼剤 14.0 日、0.1% ビマトプロスト点眼剤 11.8 日、プラセボ 14.0 日で、0.1% ビマトプロスト点眼剤のみ投与 2 日以下で中止した症例が 3 例偏って認められたため、平均の投与期間が他の群に比較し短かった。

なお、点眼遵守状況については、0.1% ビマトプロスト点眼剤で中止された 3 例を除き、いずれの症例も点眼遵守状況は「指示どおり点眼」であり、遵守率は 100% であった。

表 2.7.4-5 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における投与期間別被験者数

試験番号	治験薬剤	総症例数	投与期間（日）										平均±標準偏差（日）	範囲（日）
			0~7	8~14	15~28	29~56	57~84	85~140	141~196	197~280	281~364	365~		
903	0.01%	18	0	17	1	—	—	—	—	—	—	—	14.1±0.2	14~15
	0.03%	20	0	20	—	—	—	—	—	—	—	—	14.0±0.0	14
	0.1%	17	3	14	—	—	—	—	—	—	—	—	11.8±4.9	1~14
	プラセボ	19	0	19	—	—	—	—	—	—	—	—	14.0±0.0	14
904	0.03%	90	3	1	0	1	69	16	—	—	—	—	79.5±16.6	0*~90
	チモロール	87	1	1	0	2	68	15	—	—	—	—	81.6±12.4	4~90
3-03	0.01%	70	1	2	2	0	59	6	—	—	—	—	78.2±17.7	4~86
	0.03%	77	0	2	0	2	67	6	—	—	—	—	80.2±12.4	13~86
	ラタノプロスト	73	0	0	1	3	65	4	—	—	—	—	80.5±9.7	27~86
3-01	0.03%	136	1	1	0	3	4	4	4	1	89	29	328.0±92.6	0*~378

* : 前日の夜に1度だけ点眼して中止の申し出があったものであり、計算上0になる。

3) 第Ⅲ相比較試験（904 試験及び3-03 試験）における曝露.....5.3.5.1-2, 3

904 試験における安全性解析対象例 177 例 (0.03% ビマトプロスト点眼剤:90 例、0.5% チモロール点眼剤 : 87 例) における投与期間別被験者数を表 2.7.4-5 に他の試験とともに示した。投与方法は、0.03% ビマトプロスト点眼剤を両眼に 1 滴ずつ、1 日 1 回（夜）、チモロール点眼剤は両眼に 1 滴ずつ、1 日 2 回（朝、夜）、それぞれ 12 週間投与した。投与期間の平均は、0.03% ビマトプロスト点眼剤 79.5 日、チモロール点眼剤 81.6 日であった。点眼遵守状況は、mITT で点眼遵守率が 70% を超える症例数は、ビマトプロスト点眼剤、チモロール点眼剤それぞれ 85 例 (94.4%)、83 例 (95.4%) と両群に差はなかった。また、PP では両群とも 82 例であり、遵守状況に問題はないと考えられた。

3-03 試験における安全性解析対象例 220 例 (0.01% ビマトプロスト点眼剤 70 例、0.03% ビマトプロスト点眼剤 77 例、ラタノプロスト点眼剤 73 例) における投与期間別被験者数を表 2.7.4-5 に他の試験とともに示した。ビマトプロスト点眼剤の投与期間の平均は、0.01% ビマトプロスト点眼剤 78.2 日、0.03% ビマトプロスト点眼剤 80.2 日、ラタノプロスト点眼剤 80.5 日で、投与期間の範囲はそれぞれ 4~86 日、13~86 日、27~86 日であった。

4) 第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験）における曝露.....5.3.5.2-1

3-01 試験における安全性解析対象例 136 例の投与期間別被験者数を表 2.7.4-5 に他の試験とともに示した。0.03% ビマトプロスト点眼剤の投与期間の平均は 328.0 日で、投与期間の範囲は 0 ~378 日であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

903 試験、904 試験、3-03 試験及び3-01 試験の治験対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-6 に示した。

903 試験では、他試験と比較して、合併症（全身性）を有する被験者の割合が低かった。この背景として、903 試験は日本国内における患者を対象とした初めての治験であり、安全性を考慮して合併症を有する被験者の組み入れが避けられたためと考えられる。それ以外の項目では試験間に差は認められなかった。

表 2.7.4-6 後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における被験者の人口統計学的特性

試験番号		903 試験	904 試験	3-03 試験	3-01 試験
試験区分		第Ⅱ相	第Ⅲ相		
		用量設定試験	比較試験	比較試験	長期投与試験
安全性解析症例		74	177	220	136
性別	男	30 (40.5%)	100 (56.5%)	113 (51.4%)	62 (45.6%)
	女	44 (59.5%)	77 (43.5%)	107 (48.6%)	74 (54.4%)
年齢 (歳)	Mean	51.1	56.2	60.4	61.4
	SD	15.7	13.0	12.6	11.5
	Min	20	20	24	23
	Max	74	83	84	85
診断名	POAG	30 (40.5%)	81 (45.8%)	75 (34.1%)	95 (69.9%)
	OH	44 (59.5%)	96 (54.2%)	144 (65.5%)	39 (28.7%)
	その他	0	0	1 ^{*1} (0.5%)	2 ^{*2} (1.5%)
合併症 (眼局所性)	なし	39 (52.7%)	90 (50.8%)	79 (35.9%)	35 (25.7%)
	あり	35 (47.3%)	87 (49.2%)	141 (64.1%)	101 (74.3%)
合併症 (全身性)	なし	52 (70.3%)	50 (28.3%)	65 (29.5%)	33 (24.3%)
	あり	22 (29.7%)	127 (71.8%)	155 (70.5%)	103 (75.7%)
既往歴 (眼局所性)	なし	69 (93.2%)	149 (84.2%)	195 (88.6%)	117 (86.0%)
	あり	5 (6.8%)	28 (15.8%)	25 (11.4%)	19 (14.0%)

POAG ; 原発開放隅角緑内障、OH ; 高眼圧症

*1 OH (PE+) 1 例

*2 偽落屑症候群 1 例、色素性緑内障 1 例

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1) 健康被験者における安全性評価

(1) 単回投与における安全性評価（901 試験） 5.3.3.1-1

健康成人男子 54 例を対象に単回投与したときの安全性を検討した。

有害事象及び副作用を表 2.7.4-7 に示した。なお、2.7.6 個々の試験のまとめ（2.7.6.1）では、臨床検査値の異常変動も有害事象として集計しているが、その他の試験と臨床検査値の異常変動の取り扱いを統一するために、臨床検査値の異常変動とその他の有害事象（副作用を含む）を別集計した。臨床検査値の異常変動一覧を表 2.7.4-8 に示した。

有害事象は全症例 54 例中 29 例 50 件に認められ、0.01% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 5 例 8 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤 12 例中 11 例 20 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤 12 例中 8 例 11 件、プラセボ 18 例中 5 例 11 件にみられた。

副作用は全症例 54 例中 23 例 30 件に認められ、その内訳は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 4 例 4 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 11 例 15 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 8 例 11 件であった。プラセボには副作用は認められなかった。比較的多くみられた副作用は、結膜充血がビマトプロスト点眼剤投与 36 例中 22 例 28 件にみられ、0.01% ビマトプロスト点眼剤で 3 例 3 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤 11 例 15 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤 8 例 10 件であった。その他、0.01% 及び 0.1% ビマトプロスト点眼剤で霧視が認められたが、軽度なものであった。また、投与中止に至る副作用は認められなかった。なお、プラセボでは副作用は認められなかった。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動では、0.1% ビマトプロスト点眼剤で血中カリウム增加 1 例 1 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で血中ビリルビン增加及び抱合ビリルビン增加が 1 例 1 件に認められたが、いずれも軽度なものであり、血中カリウム增加については投与終了後の変化であった。

2.7
臨床概要

表 2.7.4-7 901 試験における有害事象一覧

薬剤	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ
安全性解析対象例数	12	12	12	18	12	12	12	18
発現例数 (発現率%) *	5 (41.7)	11 (91.7)	8 (66.7)	5 (27.8)	4 (33.3)	11 (91.7)	8 (66.7)	0 (0)
発現件数	8	20	11	11	4	15	11	0
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象				副作用			
<眼障害>								
結膜充血	3/3	11/15	8/10	1/1	3/3	11/15	8/10	0/0
霧視	1/1	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0
<全身障害及び投与局所様態>								
滴下投与部位刺激感	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<神経系障害>								
頭痛	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<呼吸器、胸郭及び綻隔障害>								
咽喉頭疼痛	1/1	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
咽頭紅斑	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
咳嗽	1/1	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0
鼻漏	1/1	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0
扁桃炎	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<筋骨格系及び結合組織障害>								
関節痛	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<胃腸障害>								
消化不良	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<臨床検査>								
体温上昇	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0

発現例数／発現件数

* : 発現率 (%) = 発現例数／評価対象例数

表 2.7.4-8 901 試験における臨床検査値異常変動一覧

薬剤	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ
安全性解析対象例数	12	12	12	18	12	12	12	18
発現例数 (発現率%) *	2 (16.6)	4 (33.3)	3 (25.0)	3 (16.7)	0 (0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0)
発現件数	2	9	5	7	0	2	1	0
臨床検査値異常名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】				因果関係なし			因果関係あり	
<臨床検査>								
白血球数増加	0/0	1/1	3/3	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
赤血球数減少	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
好中球百分率増加	0/0	3/3	2/2	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
血中カリウム増加	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
血中ビリルビン増加	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0
抱合ビリルビン増加	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0
血中ブドウ糖増加	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
尿中ケトン体陽性	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
尿中血陽性	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
尿中蛋白陽性	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
尿沈渣陽性	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0

発現例数／発現件数

* : 発現率 (%) = 発現例数／評価対象例数

(2) 反復投与における安全性評価（902 試験） 5.3.3.1-2

健康成人男子 21 例を対象に 1 日 1 回、14 日間投与したときの安全性を検討した。

有害事象及び副作用を表 2.7.4-9 に示した。なお、2.7.6 個々の試験のまとめ（2.7.6.2）では、臨床検査値の異常変動も有害事象として集計しているが、その他の試験と臨床検査値の異常変動の取り扱いを統一するために、臨床検査値の異常変動とその他の有害事象（副作用を含む）を別集計した。臨床検査値の異常変動一覧を表 2.7.4-10 に示した。

有害事象は全症例 21 例中 18 例 76 件にみられ、その内訳は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 28 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 25 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 23 件であった。プラセボには有害事象は認められなかった。比較的多くみられた有害事象は結膜充血で、0.01% ビマトプロスト点眼剤、0.03% ビマトプロスト点眼剤、0.1% ビマトプロスト点眼剤のいずれの群においても全例にみられた。発現した有害事象の程度は、0.01% ビマトプロスト点眼剤でみられたほてり 1 例 1 件、裂傷 1 例 1 件が中等度で、その他はいずれも軽度であった。重篤な有害事象はみられなかった。

副作用は全症例 21 例中 18 例 71 件にみられ、副作用はすべて眼局所での発現であった。その内訳は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 24 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 24 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 23 件で、結膜充血がビマトプロスト点眼剤を投与された 18 例全例にみられた。結膜充血のスコアはほぼ治験薬の濃度に比例して高くなる傾向があり、用量依存的であった。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。また、投与中止に至る副作用は認められなかった。なお、プラセボでは副作用は認められなかった。

表 2.7.4-9 902 試験における有害事象一覧

薬剤	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ
安全性解析対象例数	6	6	6	3	6	6	6	3
発現例数	6	6	6	0	6	6	6	0
() : 発現率%*	(100)	(100)	(100)	(0)	(100)	(100)	(100)	(0)
発現件数	28	25	23	0	24	24	23	0
有害事象名 【MedDRA(Ver.9.0)PT】	有害事象				副作用			
<眼障害>								
結膜充血	6/24	6/21	6/22	0/0	6/24	6/21	6/22	0/0
角膜びらん	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0
眼の異常感	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
<全身障害及び投与局所様態>								
滴下投与部位そゝ痒感	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
<血管障害>								
ほてり	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<神経系障害>								
頭痛	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<傷害、中毒及び処置合併症>								
転倒	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
裂傷	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<臨床検査>								
血圧低下	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

発現例数／発現件数

* : 発現率 (%) = 発現例数／評価対象例数

表 2.7.4-10 902 試験における臨床検査値の異常変動一覧

薬剤	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ
安全性解析対象例数	6	6	6	3	6	6	6	3
発現例数	1	1	0	0	0	0	0	0
() : 発現率%*	(16.7)	(16.7)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
発現件数	1	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査値異常名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	因果関係なし				因果関係あり			
<臨床検査>								
血中トリグリセライド増加	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
血中ブドウ糖増加	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

発現例数／発現件数

* : 発現率 (%) = 発現例数／評価対象例数

(3) 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者における安全性評価

① 第Ⅱ相試験（903 試験）における安全性評価 5.3.5.1-1

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象として、0.01%、0.03%、0.1% ビマトプロスト点眼剤又はプラセボ（ビマトプロスト点眼剤基剤）を 1 日 1 回、14 日間投与したときの安全性を検討した。

因果関係別の有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.4-11、重症度別の有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.4-12 に示した。

ビマトプロスト点眼剤による有害事象として、結膜充血が高頻度に発現した。結膜充血の発現頻度は高用量群ほど高く、用量依存的であった。重症度別では、0.01% 及び 0.03% ビマトプロスト点眼剤はすべて軽度であったが、0.1% ビマトプロスト点眼剤において結膜充血 14 例中 4 例 4 件、結膜浮腫 4 例中 2 例 2 件、眼脂 2 例中 1 例 1 件、眼瞼紅斑 1 例 1 件、滴下投与部位そ う痒感 2 例中 1 例 1 件、口唇炎 1 例 1 件が中等度と判定された。また、ビマトプロスト点眼剤と因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。なお、死亡に至るような重篤な有害事象はなかったが、有害事象による投与中止例が 0.1% ビマトプロスト点眼剤のみで 3 例認められた。

ビマトプロスト点眼剤において、副作用は眼局所のみに発現し、全身的な副作用は認められなかった。また、結膜充血の発現頻度は高用量群ほど高く、用量依存的であった。0.03% ビマトプロスト点眼剤、0.01% ビマトプロスト点眼剤の副作用はいずれも軽度で、患者の投与継続の意志に影響を及ぼさなかったことからも、臨床的に問題とならないと考えられた。なお、0.1% ビマトプロスト点眼剤では中等度と判定された副作用が認められ、投与中止例も 3 例認められた。これらのことから、ビマトプロスト点眼剤の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症における安全性は、0.1% は好ましくなく、安全性における忍容性は 0.03% が上限と推定された。

表 2.7.4-11 903 試験における因果関係別の有害事象の発現例数及び発現件数

薬剤	0.01% (n=18)		0.03% (n=20)		0.1% (n=17)		プラセボ (n=19)	
因果関係分類	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数 (発現率) *	9 (50.0%)	6 (33.3%)	14 (70.0%)	13 (65.0%)	17 (100%)	14 (82.4%)	5 (26.3%)	4 (21.1%)
発現件数	16	8	24	21	33	22	11	8
事象名 【MedDRA (Ver.9.0) PT】	例数／件数	例数／件数	例数／件数	例数／件数	例数／件数	例数／件数	例数／件数	例数／件数
<眼障害>								
結膜充血	5/5	4/4	11/12	11/12	14/15	13/14	1/2	1/2
角膜びらん	3/3	0/0	4/4	3/3	0/0	0/0	4/4	3/3
眼脂	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2	1/1	0/0	0/0
眼瞼紅斑	0/0	0/0	1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
眼瞼浮腫	0/0	0/0	1/1	1/1	2/2	1/1	0/0	0/0
結膜浮腫	0/0	0/0	2/2	2/2	4/4	3/3	0/0	0/0
眼の異常感	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/2	1/1
涙液分泌低下	4/4	2/2	2/2	1/1	3/3	1/1	3/3	2/2
眼刺激	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0
睫毛の成長	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
網膜出血	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
<臨床検査>								
視野検査異常	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
<全身障害及び投与局所 様態>								
滴下投与部位そう痒感	1/1	0/0	1/1	1/1	2/2	0/0	0/0	0/0
滴下投与部位刺激感	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
発熱	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<胃腸障害>								
口唇炎	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0

* () : 発現率% = 発現例数 / 評価対象例数

2.7
臨床概要

表 2.7.4-12 903 試験における重症度別の有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象名 【MedDRA(Ver.9.0)PT】	0.01 % (n=18)			0.03 % (n=20)			0.1 % (n=17)			プラセボ (n= 19)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
<眼障害>												
結膜充血	4/4* ¹	0/0	0/0	11/12	0/0	0/0	10/11	4/4	0/0	1/2	0/0	0/0
角膜びらん	3/3	0/0	0/0	4/4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/4	0/0	0/0
眼脂	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
眼瞼紅斑	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
眼瞼浮腫	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
結膜浮腫	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	2/2	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0
眼の異常感	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0
涙液分泌低下	4/4	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	2/2* ²	0/0	2/2	3/3	0/0	0/0
睫毛の成長	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
網膜出血	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
眼刺激	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<臨床検査>												
視野検査異常	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<全身障害及び投与局所様態>												
滴下投与部位そよ痒感	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
滴下投与部位刺激感	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
発熱	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<胃腸障害>												
口唇炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0

発現例数／発現件数

*1 : 0.01% ビマトプロスト点眼剤の 1 例は重症度不明のため、当該表には記載しない

*2 : 0.1% ビマトプロスト点眼剤の 1 例は重症度不明のため、当該表には記載しない

② 第Ⅲ相比較試験における安全性評価（904 試験及び 3-03 試験） 5.3.5.1-2, 3

904 試験及び 3-03 試験で認められた有害事象及び副作用の発現例数と発現率を表 2.7.4-13 に示した。なお、2.7.6 個々の試験のまとめ（2.7.6.4）では、904 試験の臨床検査値の異常変動も有害事象として集計されているが、その他の試験と臨床検査値の異常変動の取り扱いを統一するため、臨床検査値の異常変動とその他の有害事象（副作用を含む）を別集計した。臨床検査値の異常変動一覧を表 2.7.4-14 に示した。

904 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤において、有害事象が 90 例中 80 例（88.9%）261 件認められた。重篤例は発現しなかった。副作用は 90 例中 70 例（77.8%）172 件に認められた。一方、チモロール点眼剤においては、有害事象が 87 例中 52 例（59.8%）106 件、重篤例が 1 例発現した。副作用は 87 例中 26 例（29.9%）33 件に発現したもの、重篤な副作用は認められなかった。なお、本試験で死亡例は認められなかった。副作用の発現率はチモロール点眼剤と比較して 0.03% ビマトプロスト点眼剤の方が有意に高かった。0.03% ビマトプロスト点眼剤における副作用は結膜充血 90 例中 44 例 48 件、睫毛の成長 90 例中 30 例 30 件、滴下投与部位そう痒感 90 例中 13 例 13 件など眼局所性のものがほとんどで、眼局所以外では胸痛、口唇水疱、胃不快感、耳鳴、浮動性めまいが各 1 例 1 件であったが、いずれも重度ではなかった。

3-03 試験では 0.03% ビマトプロスト点眼剤において、有害事象が 77 例中 58 例（75.3%）151 件に認められた。副作用は 77 例中 51 例（66.2%）111 件に認められた。0.01% ビマトプロスト点眼剤では、有害事象が 70 例中 52 例（74.3%）142 件認められた。副作用は 70 例中 46 例（65.7%）108 件に認められた。なお、ビマトプロスト点眼剤において重篤な有害事象は発現しなかった。一方、ラタノプロスト点眼剤では、有害事象が 73 例中 48 例（65.8%）102 件認められた。また、重篤な有害事象が 2 例 2 件発現した。副作用は 73 例中 36 例（49.3%）67 件に発現したが重篤な有害事象の因果関係はいずれも否定された。なお、本試験において死亡例は認められなかった。副作用の発現率はラタノプロスト点眼剤と比較してビマトプロスト点眼剤の方が有意に高かった。ビマトプロスト点眼剤における副作用は結膜充血（0.01% : 70 例中 29 例 31 件、0.03% : 77 例中 31 例 31 件）、睫毛の成長（0.01% : 70 例中 19 例 26 件、0.03% : 77 例中 24 例 28 件）、眼瞼色素沈着（0.01% : 70 例中 9 例 9 件、0.03% : 77 例中 8 例 9 件）など眼局所性のものがほとんどで、眼局所以外では 0.01% ビマトプロスト点眼剤では咽頭炎が 1 例 1 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤では浮動性めまい、頭痛が各 1 例 1 件であったが、いずれも重度ではなかった。

904 試験における臨床検査値の異常変動（表 2.7.4-14）のうち、因果関係の否定できないものは、0.03% ビマトプロスト点眼剤で白血球数增加 2 例 2 件、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 3 例 3 件、尿中血陽性 2 例 2 件であった。チモロール点眼剤では血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、血小板数減少、血中アミラーゼ増加がそれぞれ 1 例 1 件認められたが、すべて軽度であった（表 2.7.4-12、表 2.7.4-14）。

904 試験及び 3-03 試験の重症度別の有害事象及び副作用の発現件数を、表 2.7.4-15、表 2.7.4-16 に示した。

904 試験における中等度の副作用発現件数は 0.03% ビマトプロスト点眼剤では結膜充血が 6 例 6 件、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、眼瞼浮腫、眼瞼そう痒症、眼瞼紅斑、滴下投与部位そう

2.7 臨床概要

痒感及び浮動性めまいがそれぞれ 1 例 1 件発現しており、ほとんどが投与部位である眼部又は眼周囲部の局所に発現するものであった。チモロール点眼剤では中等度の副作用の発現はなかった。また、両点眼剤ともに重度な副作用は認められず、その他の副作用はすべて軽度なものであった。

3-03 試験において中等度の副作用の発現件数は、0.01% ビマトプロスト点眼剤で結膜充血が 3 例 3 件、睫毛の成長が 2 例 2 件、眼刺激が 1 例 2 件、眼瞼紅斑及び多毛症がそれぞれ 1 例 1 件であり、また、0.03% ビマトプロスト点眼剤では結膜充血 6 例 6 件、睫毛の成長が 3 例 5 件、滴下投与部位そう痒感が 2 例 2 件、睫毛乱生、眼瞼色素沈着、眼瞼紅斑、多毛症及び浮動性めまいがそれぞれ 1 例 1 件発現しており、ほとんどが投与部位である眼部又は眼周囲部の局所に発現するものであった。なお、ラタノプロスト点眼剤では中等度の結膜充血が 1 例 1 件発現したのみであった。両点眼剤ともに重度な副作用は認められず、その他の副作用はすべて軽度なものであった。

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数

試験名	904 試験				3-03 試験					
	因果関係分類		有害事象	副作用	有害事象			副作用		
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<眼障害>										
睫毛の成長	30/30	1/1	30/30	1/1	19/26	24/28	12/14	19/26	24/28	12/14
睫毛剛毛化	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	1/1	1/1	0/0
睫毛乱生	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	2/2	0/0
結膜充血	45/50	7/7	44/48	6/6	30/33	32/32	15/15	29/31	31/31	14/14
眼瞼色素沈着	12/12	0/0	12/12	0/0	9/9	8/9	4/4	9/9	8/9	4/4
虹彩色素沈着	11/11	1/1	11/11	1/1	3/4	0/0	1/1	3/4	0/0	1/1
結膜浮腫	10/11	4/4	10/11	2/2	3/3	4/4	0/0	3/3	4/4	0/0
角膜びらん	8/9	5/6	7/8	3/4	3/4	1/2	0/0	2/3	1/2	0/0
角膜浸潤	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
点状角膜炎	0/0	1/1	0/0	0/0	2/2	3/3	3/4	1/1	3/3	3/4
眼の異常感	10/10	5/5	7/7	2/2	4/4	4/5	1/1	3/3	4/5	0/0
眼乾燥	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	1/1	1/1	0/0
乾性角膜炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
眼脂	4/4	4/4	3/3	1/1	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
霧視	4/4	1/1	3/3	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
羞明	3/3	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
結膜出血	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1	2/2	0/0	1/1	1/1	0/0
前房出血	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
結膜沈着物	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数（つづき）

試験名	904試験				3-03試験					
	因果関係分類		有害事象	副作用	有害事象			副作用		
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<眼障害>										
視覚障害	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
水晶体障害	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
眼刺激	0/0	0/0	0/0	0/0	1/2	1/1	0/0	1/2	1/1	0/0
眼痛	0/0	2/3	0/0	0/0	2/2	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1
アレルギー性結膜炎	1/1	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	5/5	1/1	0/0	1/1
結膜炎	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	2/2	1/1	0/0	1/1	1/1
瞼裂斑炎	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
瞼板腺炎	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	2/3	0/0	0/0	2/3
眼瞼浮腫	5/5	1/1	5/5	0/0	1/1	1/1	0/0	1/1	1/1	0/0
眼瞼そう痒症	4/4	0/0	2/2	0/0	1/1	3/3	0/0	1/1	3/3	0/0
眼瞼紅斑	2/2	2/2	1/1	2/2	2/2	2/2	1/1	2/2	2/2	1/1
眼瞼障害	0/0	0/0	0/0	0/0	2/4	1/2	0/0	2/4	1/2	0/0
眼瞼炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0	1/2
眼瞼痙攣	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
眼瞼痛	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
流涙増加	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
視神経乳頭陥凹	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
色視症	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数 (つづき)

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数（つづき）

試験名	904 試験				3-03試験					
	因果関係分類		有害事象		副作用		有害事象			副作用
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<感染症及び寄生虫症>										
単純ヘルペス	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
咽喉頭炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
インフルエンザ	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
鼻咽頭炎	15/16	13/16	0/0	0/0	10/10	11/12	2/2	0/0	0/0	0/0
咽頭炎	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
麦粒腫	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
扁桃炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
上気道感染	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
急性気管支炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
胃腸炎	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
足部白癬	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<胃腸障害>										
口唇水疱	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
胃不快感	2/2	1/1	1/1	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
上腹部痛	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
胃炎	1/1	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
齶歯	4/4	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数（つづき）

試験名	904 試験				3-03試験					
	因果関係分類		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<胃腸障害>										
嘔吐	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
下痢	1/1	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
消化不良	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
歯痛	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
歯周炎	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
口内炎	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
痔核	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
腸管閉塞	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
腹痛	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
便秘	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<筋骨格系及び結合組織障害>										
骨関節炎	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
背部痛	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	1/2	0/0	0/0	0/0
筋痛	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
関節痛	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
筋骨格硬直	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
変形性脊椎炎	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
肩回旋筋腱板症候群	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
仙腸骨炎	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数（つづき）

試験名	904 試験				3-03試験					
	因果関係分類		有害事象		副作用		有害事象			副作用
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<筋骨格系及び結合組織障害>										
頸椎脊椎管狭窄症	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<血管障害>										
高血圧	2/2	3/3	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>										
咳嗽	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0
咽喉頭疼痛	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
咽頭不快感	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
鼻茸	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
アレルギー性鼻炎	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	3/3	0/0	0/0	0/0
鼻閉	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
咽頭乾燥	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
喘息	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
鼻出血	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
上気道の炎症	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
<耳及び迷路障害>										
耳鳴	2/2	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0
耳漏	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<傷害、中毒及び処置合併症>										
四肢損傷	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数（つづき）

試験名	904 試験				3-03試験					
	因果関係分類		有害事象	副作用	有害事象			副作用		
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<傷害、中毒及び処置合併症>										
皮膚裂傷	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
関節捻挫	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
頸部損傷	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
骨亀裂	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
<心臓障害>										
動悸	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
徐脈	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
頻脈	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<神経系障害>										
視野欠損	2/2	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
浮動性めまい	3/3	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	1/1	0/0
頭痛	0/0	1/1	0/0	0/0	2/2	2/2	1/1	0/0	1/1	0/0
てんかん	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
脳梗塞	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
<腎及び尿路障害>										
尿管結石	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<精神障害>										
不眠症	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数（つづき）

試験名	904 試験				3-03 試験					
	因果関係分類		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<精神障害>										
睡眠障害	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<生殖系及び乳房障害>										
子宮出血	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
乳頭痛	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
<代謝及び栄養障害>										
食欲不振	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
糖尿病	1/1	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
脱水	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
痛風	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
<皮膚及び皮下組織障害>										
多毛症	5/5	0/0	5/5	0/0	2/2	3/3	5/5	2/2	3/3	5/5
そう痒症	2/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
湿疹	2/2	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
全身性そう痒症	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
皮膚炎	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
色素沈着障害	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1
皮下出血	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
口周囲浮腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-13 904 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数（つづき）

試験名	904試験				3-03試験					
	因果関係分類		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
薬剤	0.03%	チモロール	0.03%	チモロール	0.01%	0.03%	ラタノプロスト	0.01%	0.03%	ラタノプロスト
安全性解析対象例数	90	87	90	87	70	77	73	70	77	73
発現例数（発現率%）	80 (88.9)	52 (59.8)	70 (77.8)	26 (29.9)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)	46 (65.7)	51 (66.2)	36 (49.3)
発現件数	261	106	172	33	142	151	102	108	111	67
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数									
<良性、悪性及び詳細不明の新生物（囊胞及びポリープを含む）>										
皮膚乳頭腫	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<臨床検査>										
心電図異常	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
血圧上昇	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	3/3	0/0	0/0	0/0	0/0
血圧低下	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
脈拍異常	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

表 2.7.4-14 904 試験における臨床検査値の異常変動の発現例数及び発現件数

因果関係分類	因果関係なし		因果関係あり	
薬剤	0.03%	チモール	0.03%	チモール
安全性解析対象例数	90	87	90	87
発現例数（発現率%）	5 (5.6)	5 (5.7)	6 (6.7)	4 (4.6)
発現件数	7	7	7	4
事象名【MedDRA(Ver. 9.0) PT】	例数／件数	例数／件数	例数／件数	例数／件数
<臨床検査>				
血中アミラーゼ増加	0/0	0/0	0/0	1/1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/1	0/0	0/0	0/0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1/1	1/1	0/0	0/0
γグルタミントランスフェラーゼ増加	1/1	1/1	0/0	0/0
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0/0	1/1	0/0	0/0
血中尿酸増加	1/1	0/0	0/0	0/0
血中クレアチニン増加	1/1	0/0	0/0	0/0
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	1/1	1/1	3/3	0/0
血中トリグリセリド増加	0/0	2/2	0/0	1/1
血中コレステロール増加	0/0	0/0	0/0	1/1
尿中ブドウ糖陽性	0/0	1/1	0/0	0/0
血小板数減少	0/0	0/0	0/0	1/1
白血球数増加	1/1	0/0	2/2	0/0
尿中血陽性	0/0	0/0	2/2	0/0

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数

試験名	904試験												3-03試験											
	薬剤				チモロール				0.01%				0.03%				ラタノプロスト							
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度				程度*				程度*				程度*				程度*				程度*			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
	<眼障害>																							
睫毛の成長	29	1	0	30	1	0	0	1	24	2	0	26	23	5	0	28	14	0	0	14				
睫毛剛毛化	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	44	6	0	50	7	0	0	7	30	3	0	33	26	6	0	32	14	1	0	15				
眼瞼色素沈着	11	1	0	12	0	0	0	0	9	0	0	9	8	1	0	9	4	0	0	4				
虹彩色素沈着	11	0	0	11	1	0	0	1	4	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0	1				
結膜浮腫	11	0	0	11	4	0	0	4	3	0	0	3	4	0	0	4	0	0	0	0				
角膜びらん	9	0	0	9	6	0	0	6	4	0	0	4	2	0	0	2	0	0	0	0				
角膜浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1				
点状角膜炎	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	3	0	0	3	4	0	0	4				
眼の異常感	10	0	0	10	5	0	0	5	4	0	0	4	5	0	0	5	1	0	0	1				
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0				
乾性角結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1				
眼脂	4	0	0	4	4	0	0	4	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1				
霧視	4	0	0	4	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
羞明	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
結膜出血	2	0	0	2	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0				
前房出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1				
結膜沈着物	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
視覚障害	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
水晶体障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1				

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数(つづき)

試験名	904試験								3-03試験											
	薬剤			チモロール			0.01%			0.03%			ラタノプロスト							
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度			程度*			程度*			程度*			程度*							
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計				
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0
<眼障害>																				
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	3	0	0	3	2	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	1
アレルギー性結膜炎	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	5	0	0	5
結膜炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	2	1	0	0	1
瞼裂斑炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瞼板腺炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3
眼瞼浮腫	4	1	0	5	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
眼瞼そう痒症	3	1	0	4	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	3	0	0	0	0
眼瞼紅斑	1	1	0	2	2	0	0	2	1	1	0	2	1	1	0	2	1	0	0	1
眼瞼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4	2	0	0	2	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
眼瞼痙攣	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
眼瞼痛	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭陥凹	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
色視症	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数(つづき)

試験名	904試験							3-03試験												
	薬剤			0.03%		チモロール		0.01%			0.03%		ラタノプロスト							
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度			程度*		程度*		程度*			程度*		程度*							
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計				
	<全身障害及び投与局所様態>																			
滴下投与部位そう痒感	16	1	0	17	3	0	0	3	7	0	0	7	5	2	0	7	5	0	0	5
滴下投与部位刺激感	3	0	0	3	8	0	0	8	3	0	0	3	1	0	0	1	3	0	0	3
胸痛	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
倦怠感	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
適用部位腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<肝胆道系障害>																				
胆石症	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<感染症及び寄生虫症>																				
鼻炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
インフルエンザ	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
鼻咽頭炎	15	1	0	16	15	1	0	16	10	0	0	10	12	0	0	12	2	0	0	2
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数(つづき)

試験名	904試験								3-03試験											
	薬剤				チモロール				0.01%				0.03%				ラタノプロスト			
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度				程度*				程度*				程度*				程度*			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
<感染症及び寄生虫症>																				
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
胃腸炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<胃腸障害>																				
口唇水疱	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃不快感	2	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
上腹部痛	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
齶歯	4	0	0	4	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸管閉塞	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数(つづき)

試験名	904試験							3-03試験												
	薬剤				チモロール			0.01%				0.03%			ラタノプロスト					
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*				
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
	<胃腸障害>																			
便秘	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
<筋骨格系及び結合組織障害>																				
骨関節炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
背部痛	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	
筋痛	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	
変形性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
頸椎脊椎管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
<血管障害>																				
高血圧	2	0	0	2	3	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>																				
咳嗽	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	
咽喉頭疼痛	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
咽喉不快感	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
鼻茸	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	3	0	0	
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
咽頭乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数(つづき)

試験名	904試験												3-03試験											
	薬剤				チモロール				0.01%				0.03%				ラタノプロスト							
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*		
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
	<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>																							
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
<耳及び迷路障害>																								
耳鳴	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
耳漏	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<傷害、中毒及び処置合併症>																								
四肢損傷	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頸部損傷	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
骨亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
関節捻挫	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<心臓障害>																								
動悸	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
徐脈	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<神経系障害>																								
視野欠損	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1
頭痛	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	1

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数(つづき)

試験名	904試験												3-03試験											
	薬剤			0.03%			チモロール			0.01%			0.03%			ラタノプロスト								
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*		
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
	<神経系障害>																							
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		
<腎及び尿路障害>																								
尿管結石	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<精神障害>																								
不眠症	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<生殖系及び乳房障害>																								
子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1			
乳頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1			
<代謝及び栄養障害>																								
食欲不振	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
脱水	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<皮膚及び皮下組織障害>																								
多毛症	5	0	0	5	0	0	0	0	1	1	0	2	2	1	0	3	5	0	0	5				
そう痒症	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1	1	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-15 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の有害事象発現件数(つづき)

試験名	904試験												3-03試験											
	薬剤			0.03%			チモロール			0.01%			0.03%			ラタノプロスト								
有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*		
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
	<皮膚及び皮下組織障害>																							
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1		
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1		
口周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1		
<良性、悪性及び詳細不明の新生物(囊胞及びポリー)プを含む>																								
皮膚乳頭腫	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<臨床検査>																								
心電図異常	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈拍異常	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	243	18	0	261	106	2	1	109	131	11	0	142	133	18	0	151	99	3	0	102				

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-16 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の副作用発現件数

試験名	904試験								3-03試験								
	薬剤				チモロール				0.01%				0.03%				ラタノプロスト
副作用名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度				程度*				程度*				程度*				程度*
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度
	度	度	度	合計	度	度	度	合計	度	度	度	合計	度	度	度	合計	度
<眼障害>																	
睫毛の成長	29	1	0	30	1	0	0	1	24	2	0	26	23	5	0	28	14
睫毛剛毛化	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
睫毛乱生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0
結膜充血	42	6	0	48	6	0	0	6	28	3	0	31	25	6	0	31	13
眼瞼色素沈着	11	1	0	12	0	0	0	0	9	0	0	9	8	1	0	9	4
虹彩色素沈着	11	0	0	11	1	0	0	1	4	0	0	4	0	0	0	0	1
結膜浮腫	11	0	0	11	2	0	0	2	3	0	0	3	4	0	0	4	0
角膜びらん	8	0	0	8	4	0	0	4	3	0	0	3	2	0	0	2	0
角膜浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
点状角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	3	4
眼の異常感	7	0	0	7	2	0	0	2	3	0	0	3	5	0	0	5	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0
乾性角結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
眼脂	3	0	0	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
霧視	3	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
羞明	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
前房出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
視覚障害	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水晶体障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	1	0

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-16 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の副作用発現件数(つづき)

試験名	904試験								3-03試験							
	薬剤				チモロール				0.01%				0.03%			
副作用名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度				程度*				程度*				程度*			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
<眼障害>																
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	1	0	0	1
アレギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
瞼裂斑炎	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
瞼板腺炎	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
眼瞼浮腫	4	1	0	5	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
眼瞼そう痒症	1	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	0
眼瞼紅斑	0	1	0	1	2	0	0	2	1	1	0	2	1	1	0	1
眼瞼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4	2	0	0	2
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
<全身障害及び投与局所様態>																
滴下投与部位そう痒感	12	1	0	13	1	0	0	1	5	0	0	5	5	2	0	7
滴下投与部位刺激感	2	0	0	2	8	0	0	8	3	0	0	3	1	0	0	1
胸痛	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<感染症及び寄生虫症>																
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
<胃腸障害>																
口唇水疱	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃不快感	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

表 2.7.4-16 904 試験及び 3-03 試験における重症度分類別の副作用発現件数(つづき)

試験名	904試験							3-03試験												
	薬剤			チモロール			0.03%			0.01%			0.03%			ラタノプロスト				
副作用名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	重症度			程度*			程度*			程度*			程度*			程度*				
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>																				
咽喉不快感	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<耳及び迷路障害>																				
耳鳴	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<神経系障害>																				
浮動性めまい	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
<生殖系及び乳房障害>																				
子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
<皮膚及び皮下組織障害>																				
多毛症	5	0	0	5	0	0	0	0	1	1	0	2	2	1	0	3	5	0	0	
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
計	159	13	0	172	33	0	0	33	99	9	0	108	93	18	0	111	66	1	0	67

*軽度：通常の活動に支障とならない、中等度：通常の活動に支障を与える、高度：通常の活動を不可能にする

904 試験の重症度「高度」は 3-03 試験の重度に相当

③3-03 試験において、ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤で異なる安全性プロファイルを示している事象についての考察

第Ⅲ相試験（3-03 試験）において、ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤で異なる安全性プロファイルを示している事象として、ビマトプロスト点眼剤においてのみ 4 例以上認められた「結膜浮腫」、「角膜びらん」、「眼の異常感」、「眼瞼そう痒症」、「鼻咽頭炎」及び「血圧上昇」の 6 事象について、検討した。

表 2.7.4-15 に上記 6 事象のうち因果関係が否定された事象の程度、因果関係判定の根拠について示した。眼局所に発現した 4 事象のうち、「角膜びらん」及び「眼の異常感」の各 1 例を除き、すべて副作用と判定された。副作用と判定された事象は、いずれも軽度と判定されており、また本剤の継続投与により、症状が悪化することはなかったことから、治療上問題となるものではないと考えられた。

眼局所以外に発現した事象は、いずれも偶発的に発現したもので因果関係は否定された。ラタノプロスト点眼剤より高頻度に認められた鼻咽頭炎は、いずれも軽度の感冒症状であることが確認されており、投与継続中に回復したことから、器質的な要因であると考えられた。また、血圧上昇例については、4 例中 3 例が高血圧症を合併していたこと、一般薬理試験において、本薬の高濃度を静脈内に投与した際に血圧上昇が認められているものの、点眼での血中移行を考慮すると、本剤の血圧に及ぼす影響は極めて少ないと考えられた。

以上のことから、本剤においてのみ認められた上記 6 事象に関しても、十分な経過観察は必要であるものの、治療に支障を来たす可能性は少ないと考えられた。

表 2.7.4-15 ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤で異なる安全性プロファイルを示した有害事象のうち因果関係が否定された事象の程度、因果関係判定の根拠

事象名	濃度	薬剤番号	程度	因果関係判定の根拠（担当医師コメント）	
<眼障害>					
角膜びらん	0.01%	65-1	軽度	右眼のみ発現していること、また、治験薬投与を継続しても再発が認められなかつたことから関連なしとした。	
眼の異常感	0.01%	29-2	軽度	睫毛乱生により睫毛が眼球に触れることが原因であり、治験薬との因果関係なし。発現日当日に睫毛抜去を実施し、症状の回復を確認した。	
<感染症及び寄生虫症>					
鼻咽頭炎	0.01%	7-2	軽度	偶發的事象であり、治験薬との因果関係なし。	
		9-2	軽度	偶發的事象	
		33-2	軽度	治験中、偶然に発現したものであり、因果関係はないと考える。	
		43-1	軽度	治験期間中、偶然に風邪を発症したものと考える。	
		52-1	軽度	治験薬終了後に生じており、治験薬との因果関係はない。	
		58-3	軽度	偶發的な事象であり、治験薬との因果関係なし。	
		77-3	軽度	■投与開始 6 日後 ⁺ より鼻汁があり感冒と判断した。偶發的事象であるため治験薬との因果関係を関連なしとした。	
		139-1	軽度	治験中に偶發的に生じた事象であり、本治験薬との因果関係はないと考えられる。	
		147-1	軽度	被験者の訴えより一般的にみられる感染が原因と判断し治験薬との関連はなしと判断した。	
	0.03%	148-1	軽度	感染による偶發的な事象と考え、因果関係はなしと判断した。	
鼻咽頭炎		1-2	軽度	感染によるものと考え、関連なしとした。	
		19-1	軽度	偶發事象であり、因果関係なし。	
		25-3	軽度	感冒症状は被験者の訴えによる発症経過から感染によるものと判断し、治験薬との因果関係はないと考える。	
		26-2	軽度	鼻汁の感冒症状が ■投与開始 21 日後 ⁺ より出現した。治療薬は市販薬を ■発現当日 ⁺ から ■発現 4 日後 ⁺ まで使用した。感冒症状は被験者の訴えによる発症経過から感染によるものと判断し治験薬との因果関係はないと考える。また症状は軽微であり、被験者の安全性を考慮しても治験の継続には問題なかった。	
		30-1	軽度	ウィルス感染によるものであり、今回の点眼薬とは因果関係はないと思われる。約 2 週間で点眼継続のままで回復した。	
		52-3	軽度	偶發症であり治験薬との関連なし。	
		54-2	軽度	治験中に偶發したものと考える。	
		61-2	軽度	感冒は偶發的に発現した事象であるため治験薬との関連はないと判断した。	

+ : 新薬承認情報提供時に読み換えた。

表 2.7.4-15 ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤で異なる安全性プロファイルを示した有害事象のうち因果関係が否定された事象の程度、因果関係判定の根拠（つづき）

事象名	濃度	薬剤番号	程度	因果関係判定の根拠（担当医師コメント）
<感染症及び寄生虫症>				
鼻咽頭炎	0.03%	85-3	軽度	■ 投与開始 51 日後 ⁺ に咳、鼻汁を伴う感冒症状あり、被験者の判断にて市販の感冒薬（ジキニン顆粒）を 3 包服用した。翌日症状は消失した事を ■ 発現 7 日後 ⁺ の受診日に確認した。症状は一般的な感冒の経過を示しており、短期間で回復している。又、感冒をひきやすい時期である事から治験薬との関連はなしと判断した。
		85-3	軽度	■ 投与開始 65 日後 ⁺ に発熱を伴う感冒が出現したため、近医よりツムラ麻黄湯 3 包/日 6 日間服用、カロナール 1 回屯服を行った。■ 発現翌日 ⁺ には発熱なく、感冒症状も消失（■ 発現 5 日後 ⁺ ）したと ■ 発現 19 日後 ⁺ （投与終了翌日）の受診日には確認した。症状は一般的な感冒の経過を示し、短期間で回復している事、感冒をひきやすい時期である事から、治験薬との関連はなしと判断した。
		102-1	軽度	本事象は偶発的事象と考え、関連なしとした。
		132-1	軽度	感染症によるものと考え、関連なしとした。
..<臨床検査>				
血圧上昇	0.01% 0.03%	33-2	中等度	運動時をきっかけに発現していること。また、今まで無治療であるための症状の変化とも考えられ、因果関係はないと思われる。
		19-1	軽度	毎年季節の変わり目に起こる事象であるため、因果関係はないと判断した。
		44-2	軽度	合併症の高血圧による変動が考えられることと治験薬の点眼中であっても血圧が軽快していることから、治験薬との因果関係はないと判断した。
		76-2	軽度	治験開始後、血圧 140-150mmHg で良好であったため、被験者がノルバスク（2.5mg）の服用を止めたが、近医で血圧上昇（血圧 160mmHg 程度）を確認された。ノルバスク中断のための血圧上昇と思われる。

十：新薬承認情報提供時に読み換えた。

(4) 第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験）における安全性評価 5.3.5.2-1

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象として、0.03%ビマトプロスト点眼剤を1日1回52週間投与した時の安全性及び有効性を検討した。

3-01 試験における有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数を、表 2.7.4-16 に示した。

有害事象は136例中131例(96.3%)708件にみられ、そのうち中止例は16例（有害事象による同意撤回を含む）であった。重篤な有害事象は4例に発現し、うち1例は治験薬の投与を中止した。

5%以上の発現頻度を認めた有害事象は、睫毛の成長90例101件、結膜充血61例71件、鼻咽頭炎46例63件、眼瞼色素沈着42例44件、虹彩色素沈着29例30件、アレルギー性結膜炎29例32件、アレルギー性鼻炎17例18件、角膜びらん14例21件、滴下投与部位そう痒感13例14件、結膜出血12例15件、眼精疲労12例12件、眼の異常感11例12件、多毛症9例10件、背部痛8例9件、睫毛剛毛化8例8件、結膜炎7例8件、くぼんだ眼7例7件であった。なお、鼻咽頭炎、背部痛及びアレルギー性鼻炎が高頻度で発現したが、すべての症例で因果関係は否定された。その他、全身的な有害事象については、ほとんどの症例で因果関係が否定された。

副作用は136例中125例(91.9%)363件、うち副作用による中止例（副作用による同意撤回を含む）は11例であったが、重篤な副作用は認められなかった。また、本試験で死亡例は認められなかった。10%以上の高頻度に発現した副作用は、睫毛の成長90例101件、結膜充血61例71件、眼瞼色素沈着42例44件、虹彩色素沈着29例30件であった。

表 2.7.4-16 3-01 試験における有害事象

安全性解析対象例数	136			
因果関係分類	有害事象	副作用		
発現例数（発現率%）	131 (96.3)	125 (91.9)		
発現件数	708	363		
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数	件数	例数	件数
<眼障害>				
睫毛の成長	90	101	90	101
睫毛剛毛化	8	8	8	8
睫毛乱生	4	6	4	6
結膜充血	61	71	61	71
眼瞼色素沈着	42	44	42	44
虹彩色素沈着	29	30	29	30
結膜色素沈着	1	1	1	1
角膜びらん	14	21	6	10
角膜血管新生	1	1	1	1
点状角膜炎	4	9	3	4
角膜混濁	1	1	0	0
角膜炎	1	1	1	1
眼の異常感	11	12	4	5
眼乾燥	6	6	1	1
眼球乾燥	1	1	0	0
眼脂	2	2	1	1
霧視	2	3	2	3
結膜出血	12	15	4	6
光視症	1	1	0	0
視力低下	2	2	2	2
後嚢部混濁	1	1	0	0
白内障	3	3	1	1
流涙増加	1	1	0	0
眼痛	4	4	1	1
アレルギー性結膜炎	29	32	7	8
虹彩炎	2	2	1	1
眼内炎	1	1	0	0
結膜炎	7	8	3	3
瞼裂斑炎	2	3	0	0
瞼板腺炎	3	3	0	0
眼瞼そう痒症	2	2	2	2
眼瞼紅斑	5	6	5	6
眼瞼浮腫	2	2	1	1
眼瞼障害	5	5	5	5
くぼんだ眼	7	7	7	7

表 2.7.4-16 3-01 試験における有害事象（つづき）

因果関係分類 事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象		副作用	
	例数	件数	例数	件数
<眼障害>				
眼瞼下垂	1	1	1	1
眼瞼炎	2	2	2	2
霰粒腫	2	2	1	1
眼精疲労	12	12	2	2
糖尿病性網膜症	1	1	0	0
硝子体浮遊物	2	2	0	0
眼球運動失調	1	1	1	1
<全身障害及び投与局所様態>				
滴下投与部位そゝ痒感	13	14	10	10
滴下投与部位刺激感	4	4	3	3
発熱	1	1	0	0
末梢性浮腫	1	1	0	0
熱感	1	1	0	0
足のもつれ	1	1	0	0
無力症	1	1	0	0
適用部位腫瘍	1	1	0	0
注射部位腫瘍	1	1	0	0
<感染症及び寄生虫症>				
鼻炎	1	1	0	0
慢性副鼻腔炎	1	1	0	0
副鼻腔炎	1	2	0	0
単純ヘルペス	1	1	0	0
インフルエンザ	3	3	0	0
鼻咽頭炎	46	63	0	0
咽頭炎	1	1	0	0
扁桃炎	1	1	0	0
C型肝炎	1	1	0	0
足部白癬	1	1	0	0
胃腸炎	1	1	0	0
毛包炎	1	1	0	0
喉頭蓋炎	1	1	0	0
腎盂腎炎	1	1	0	0
帯状疱疹	1	1	0	0
肺炎	1	1	0	0
皮下組織膿瘍	1	1	0	0
膀胱炎	4	6	0	0
眼瞼毛包炎	1	1	0	0
感染性表皮囊胞	1	1	0	0

表 2.7.4-16 3-01 試験における有害事象（つづき）

因果関係分類	有害事象		副作用	
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数	件数	例数	件数
<感染症及び寄生虫症>				
せつ	1	1	0	0
<胃腸障害>				
胃不快感	4	4	0	0
胃炎	1	1	0	0
嘔吐	2	2	0	0
下痢	3	3	0	0
齶歯	2	2	0	0
歯痛	1	1	0	0
歯肉出血	1	1	0	0
痔核	1	1	0	0
腹痛	1	1	0	0
食中毒	2	2	0	0
心窩部不快感	1	2	0	0
腹部膨満	1	1	0	0
胃ポリープ	1	1	0	0
舌障害	1	1	0	0
口腔内不快感	1	1	0	0
<筋骨格系及び結合組織障害>				
背部痛	8	9	0	0
関節炎	1	1	0	0
関節周囲炎	1	1	0	0
腱鞘炎	1	1	0	0
滑液包炎	1	1	0	0
筋痙攣	1	1	0	0
筋骨格硬直	2	3	0	0
インピンジメント症候群	1	1	0	0
頸椎脊椎管狭窄症	1	1	0	0
椎間板突出	1	1	0	0
四肢痛	2	2	0	0
筋骨格痛	1	1	0	0
<血管障害>				
高血圧	3	3	1	1
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>				
咳嗽	3	4	0	0
咽喉頭疼痛	2	2	0	0
上気道の炎症	6	6	0	0
アレルギー性鼻炎	17	18	0	0
鼻漏	3	3	0	0
くしゃみ	1	1	0	0

表 2.7.4-16 3-01 試験における有害事象（つづき）

因果関係分類 事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象		副作用	
	例数	件数	例数	件数
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>				
喘息	1	1	0	0
<傷害、中毒及び処置合併症>				
挫傷	4	4	0	0
凍瘡	1	1	0	0
動物咬傷	1	1	0	0
眼内異物	2	2	0	0
<心臓障害>				
狭心症	2	2	1	1
心房細動	1	1	0	0
不整脈	1	1	0	0
心室性期外収縮	1	1	0	0
心弁膜疾患	1	1	0	0
<神経系障害>				
視野欠損	1	1	0	0
浮動性めまい	2	2	0	0
体立性めまい	1	1	0	0
頭痛	4	5	0	0
感覚鈍麻	1	1	0	0
意識消失	1	1	0	0
<腎及び尿路障害>				
尿路結石	1	1	0	0
腎結石症	1	1	0	0
水腎症	1	1	0	0
頻尿	1	1	0	0
<精神障害>				
不眠症	4	4	0	0
うつ病	1	1	0	0
心臓神経症	1	1	0	0
<生殖系及び乳頭障害>				
月経困難症	1	1	0	0
良性前立腺肥大症	1	1	0	0
閉経期症状	1	1	0	0
膀胱瘤	1	1	0	0
<代謝及び栄養障害>				
糖尿病	2	2	0	0
<皮膚及び皮下組織障害>				
多毛症	9	10	9	10
そう痒症	3	3	0	0

表 2.7.4-16 3-01 試験における有害事象（つづき）

因果関係分類 事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象		副作用	
	例数	件数	例数	件数
<皮膚及び皮下組織障害>				
湿疹	3	4	0	0
発疹	1	1	0	0
脂漏性皮膚炎	1	1	0	0
顔面腫脹	1	1	0	0
接触性皮膚炎	1	2	0	0
過角化	1	1	0	0
皮膚乾燥	1	1	0	0
皮膚囊腫	1	1	0	0
乾癬	1	1	0	0
<免疫系障害>				
家畜アレルギー	1	1	0	0
<良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）>				
眼瞼乳頭腫	1	1	0	0
<臨床検査>				
眼圧上昇	1	1	1	1

3-01 試験における重症度別の有害事象及び副作用の発現件数を、表 2.7.4-17 に示した。

有害事象の発現件数は、重度の事象として眼内炎、喉頭蓋炎が各 1 件、中等度は結膜充血 7 件、眼瞼色素沈着 6 件、インフルエンザ、睫毛の成長が各 3 件、虹彩色素沈着、虹彩炎、眼瞼紅斑、鼻咽頭炎が各 2 件、結膜出血、後嚢部混濁、アレルギー性結膜炎、結膜炎、眼瞼炎、食中毒、背部痛、腱鞘炎、心房細動、膀胱瘤、眼圧上昇が各 1 件みられ、その他はすべて軽度であった。なお、重度と判定された喉頭蓋炎が発現した症例は有害事象のため、また、眼内炎が発現した症例は併発した虹彩炎のために治験薬の投与を中止したが、0.03%ビマトプロスト点眼剤との因果関係は否定された。

副作用の発現件数は、中等度の事象として結膜充血 7 件、眼瞼色素沈着 6 件、睫毛の成長 3 件、虹彩色素沈着及び眼瞼紅斑が各 2 件、結膜出血、アレルギー性結膜炎、虹彩炎、結膜炎、眼瞼炎及び眼圧上昇が各 1 件であり、いずれも投与部位である眼部又は眼周囲部の局所に発現するものであった。本治験で重度の副作用は認められず、その他の副作用はすべて軽度なものであった。

表 2.7.4-17 3-01 試験における重症度分類別の有害事象発現件数

事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象			副作用			計	
	程度		計	程度		計		
	軽度	中等度		軽度	中等度			
<眼障害>								
睫毛の成長	98	3	0	101	98	3	0	101
睫毛剛毛化	8	0	0	8	8	0	0	8
睫毛乱生	6	0	0	6	6	0	0	6
結膜充血	64	7	0	71	64	7	0	71
眼瞼色素沈着	38	6	0	44	38	6	0	44
虹彩色素沈着	28	2	0	30	28	2	0	30
結膜色素沈着	1	0	0	1	1	0	0	1
角膜びらん	21	0	0	21	10	0	0	10
角膜血管新生	1	0	0	1	1	0	0	1
点状角膜炎	9	0	0	9	4	0	0	4
角膜混濁	1	0	0	1	0	0	0	0
角膜炎	1	0	0	1	1	0	0	1
眼の異常感	12	0	0	12	5	0	0	5
眼乾燥	6	0	0	6	1	0	0	1
眼球乾燥	1	0	0	1	0	0	0	0
眼脂	2	0	0	2	1	0	0	1
霧視	3	0	0	3	3	0	0	3
結膜出血	14	1	0	15	5	1	0	6
光視症	1	0	0	1	0	0	0	0
視力低下	2	0	0	2	2	0	0	2
後囊部混濁	0	1	0	1	0	0	0	0
白内障	3	0	0	3	1	0	0	1
流涙増加	1	0	0	1	0	0	0	0
眼痛	4	0	0	4	1	0	0	1
アレルギー性結膜炎	31	1	0	32	7	1	0	8
虹彩炎	0	2	0	2	0	1	0	1
眼内炎	0	0	1	1	0	0	0	0
結膜炎	7	1	0	8	2	1	0	3
瞼裂斑炎	3	0	0	3	0	0	0	0
瞼板腺炎	3	0	0	3	0	0	0	0
眼瞼そう痒症	2	0	0	2	2	0	0	2
眼瞼紅斑	4	2	0	6	4	2	0	6
眼瞼浮腫	2	0	0	2	1	0	0	1
眼瞼障害	5	0	0	5	5	0	0	5
くぼんだ眼	7	0	0	7	7	0	0	7
眼瞼下垂	1	0	0	1	1	0	0	1
眼瞼炎	1	1	0	2	1	1	0	2
霰粒腫	2	0	0	2	1	0	0	1

2.7
臨床概要

表 2.7.4-17 3-01 試験における重症度分類別の有害事象発現件数（つづき）

事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象			副作用			計	
	程度			計	程度			
	軽度	中等度	重度		軽度	中等度		
<眼障害>								
眼精疲労	12	0	0	12	2	0	0	
糖尿病性網膜症	1	0	0	1	0	0	0	
硝子体浮遊物	2	0	0	2	0	0	0	
眼球運動失調	1	0	0	1	1	0	0	
<全身障害及び投与局所様態>								
滴下投与部位そう痒感	14	0	0	14	10	0	0	
滴下投与部位刺激感	4	0	0	4	3	0	0	
発熱	1	0	0	1	0	0	0	
末梢性浮腫	1	0	0	1	0	0	0	
熱感	1	0	0	1	0	0	0	
足のもつれ	1	0	0	1	0	0	0	
異常感	1	0	0	1	0	0	0	
無力症	1	0	0	1	0	0	0	
適用部位腫瘍	1	0	0	1	0	0	0	
注射部位腫瘍	1	0	0	1	0	0	0	
<感染症及び寄生虫症>								
鼻炎	1	0	0	1	0	0	0	
慢性副鼻腔炎	1	0	0	1	0	0	0	
副鼻腔炎	2	0	0	2	0	0	0	
単純ヘルペス	1	0	0	1	0	0	0	
インフルエンザ	0	3	0	3	0	0	0	
鼻咽頭炎	61	2	0	63	0	0	0	
咽頭炎	1	0	0	1	0	0	0	
扁桃炎	1	0	0	1	0	0	0	
C型肝炎	1	0	0	1	0	0	0	
足部白癬	1	0	0	1	0	0	0	
胃腸炎	1	0	0	1	0	0	0	
毛包炎	1	0	0	1	0	0	0	
喉頭蓋炎	0	0	1	1	0	0	0	
腎盂腎炎	1	0	0	1	0	0	0	
帯状疱疹	1	0	0	1	0	0	0	
肺炎	1	0	0	1	0	0	0	
皮下組織膿瘍	1	0	0	1	0	0	0	
膀胱炎	6	0	0	6	0	0	0	
眼瞼毛包炎	1	0	0	1	0	0	0	
感染性表皮囊胞	1	0	0	1	0	0	0	
せつ	1	0	0	1	0	0	0	

表 2.7.4-17 3-01 試験における重症度分類別の有害事象発現件数（つづき）

事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象			副作用			計	
	程度			計	程度			
	軽度	中等度	重度		軽度	中等度		
<胃腸障害>								
胃不快感	4	0	0	4	0	0	0	
胃炎	1	0	0	1	0	0	0	
嘔吐	2	0	0	2	0	0	0	
下痢	3	0	0	3	0	0	0	
齶歯	2	0	0	2	0	0	0	
歯痛	1	0	0	1	0	0	0	
歯肉出血	1	0	0	1	0	0	0	
痔核	1	0	0	1	0	0	0	
腹痛	1	0	0	1	0	0	0	
食中毒	1	1	0	2	0	0	0	
心窓部不快感	2	0	0	2	0	0	0	
腹部膨満	1	0	0	1	0	0	0	
胃ポリープ	1	0	0	1	0	0	0	
舌障害	1	0	0	1	0	0	0	
口腔内不快感	1	0	0	1	0	0	0	
<筋骨格系及び結合組織障害>								
背部痛	8	1	0	9	0	0	0	
関節炎	1	0	0	1	0	0	0	
関節周囲炎	1	0	0	1	0	0	0	
腱鞘炎	0	1	0	1	0	0	0	
滑液包炎	1	0	0	1	0	0	0	
筋痙攣	1	0	0	1	0	0	0	
筋骨格硬直	3	0	0	3	0	0	0	
インピングメント症候群	1	0	0	1	0	0	0	
頸椎脊椎管狭窄症	1	0	0	1	0	0	0	
椎間板突出	1	0	0	1	0	0	0	
四肢痛	2	0	0	2	0	0	0	
筋骨格痛	1	0	0	1	0	0	0	
<血管障害>								
高血圧	3	0	0	3	1	0	0	
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>								
咳嗽	4	0	0	4	0	0	0	
咽喉頭疼痛	2	0	0	2	0	0	0	
上気道の炎症	6	0	0	6	0	0	0	
アレルギー性鼻炎	18	0	0	18	0	0	0	
鼻漏	3	0	0	3	0	0	0	
くしゃみ	1	0	0	1	0	0	0	
喘息	1	0	0	1	0	0	0	

2.7
臨床概要

表 2.7.4-17 3-01 試験における重症度分類別の有害事象発現件数（つづき）

事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象			副作用			計	
	程度			計	程度			
	軽度	中等度	重度		軽度	中等度		
<傷害、中毒及び処置合併症>								
挫傷	4	0	0	4	0	0	0	
凍瘡	1	0	0	1	0	0	0	
動物咬傷	1	0	0	1	0	0	0	
眼内異物	2	0	0	2	0	0	0	
<心臓障害>								
狭心症	2	0	0	2	1	0	0	
心房細動	0	1	0	1	0	0	0	
不整脈	1	0	0	1	0	0	0	
心室性期外収縮	1	0	0	1	0	0	0	
心弁膜疾患	1	0	0	1	0	0	0	
<神経系障害>								
視野欠損	1	0	0	1	0	0	0	
浮動性めまい	2	0	0	2	0	0	0	
体立性めまい	1	0	0	1	0	0	0	
頭痛	5	0	0	5	0	0	0	
感覺鈍麻	1	0	0	1	0	0	0	
意識消失	1	0	0	1	0	0	0	
<腎及び尿路障害>								
尿路結石	1	0	0	1	0	0	0	
腎結石症	1	0	0	1	0	0	0	
水腎症	1	0	0	1	0	0	0	
頻尿	1	0	0	1	0	0	0	
<精神障害>								
不眠症	4	0	0	4	0	0	0	
うつ病	1	0	0	1	0	0	0	
心臓神経症	1	0	0	1	0	0	0	
<生殖系及び乳頭障害>								
月経困難症	1	0	0	1	0	0	0	
良性前立腺肥大症	1	0	0	1	0	0	0	
閉経期症状	1	0	0	1	0	0	0	
膀胱癌	0	1	0	1	0	0	0	
<代謝及び栄養障害>								
糖尿病	2	0	0	2	0	0	0	
<皮膚及び皮下組織障害>								
多毛症	10	0	0	10	10	0	0	
そう痒症	3	0	0	3	0	0	0	
湿疹	4	0	0	4	0	0	0	
発疹	1	0	0	1	0	0	0	
脂漏性皮膚炎	1	0	0	1	0	0	0	

表 2.7.4-17 3-01 試験における重症度分類別の有害事象発現件数（つづき）

事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	有害事象			副作用			計	
	程度			計	程度			
	軽度	中等度	重度		軽度	中等度		
<皮膚及び皮下組織障害>								
顔面腫脹	1	0	0	1	0	0	0	
接触性皮膚炎	2	0	0	2	0	0	0	
過角化	1	0	0	1	0	0	0	
皮膚乾燥	1	0	0	1	0	0	0	
皮膚囊腫	1	0	0	1	0	0	0	
乾癬	1	0	0	1	0	0	0	
<免疫系障害>								
家塵アレルギー	1	0	0	1	0	0	0	
<良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）>								
眼瞼乳頭腫	1	0	0	1	0	0	0	
<臨床検査>								
眼圧上昇	0	1	0	1	0	1	0	
総計	669	38	2	709	337	26	0	
							363	

2.7
臨床概要

臨床検査値異常変動の一覧を表 2.7.4-18 に示した。因果関係の否定されなかつた異常変動としてグルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中血陽性、及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例 1 件に認められたのみであった。

表 2.7.4-18 3-01 試験における臨床検査値異常変動の発現例数及び発現件数

試験名	3-01 試験	
薬 剤	0.03%	
安全性解析対象例数	136	
因果関係分類	因果関係なし	因果関係あり
発現例数（発現率%）	32 (23.5)	2 (1.5)
発現件数	40	3
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	例数／件数	例数／件数
<臨床検査>		
血中トリグリセリド増加	15/15	0/0
グルタミルトランスフェラーゼ増加	6/6	1/1
尿中血陽性	4/4	1/1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2/2	0/0
血中ブドウ糖増加	2/2	0/0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/1	0/0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1/1	1/1
血中アルカリホスファターゼ増加	1/1	0/0
血中ビリルビン増加	1/1	0/0
抱合ビリルビン増加	1/1	0/0
リンパ球百分率減少	1/1	0/0
単球百分率減少	1/1	0/0
好中球百分率増加	1/1	0/0
白血球数減少	1/1	0/0
白血球数増加	1/1	0/0
尿中ブドウ糖	1/1	0/0

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1) 健康成人男子を対象とした試験

901 試験、902 試験のいずれの試験においても、結膜充血が高率に発現した。901 試験において結膜充血の発現した症例数は、全 54 例中 23 例（ビマトプロスト点眼剤では 22 例）で、0.01% ビマトプロスト点眼剤 3 例（25.0%）、0.03% ビマトプロスト点眼剤 11 例（91.7%）、0.1% ビマトプロスト点眼剤 8 例（66.7%）、プラセボ 1 例（5.6%）であった。その発現は用量依存的であったが、いずれも軽度で中等度以上の症例はなかった。また、902 試験においては全 21 例中ビマトプロスト点眼剤を投与した 18 例全例に結膜充血が発現したが、プラセボには認められなかつた（表 2.7.4-19）。なお、発現した有害事象の程度は、0.01% ビマトプロスト点眼剤でみられた裂傷 1 例 1 件、ほてり 1 例 1 件が中等度であったことを除き、いずれも軽度であった。

結膜充血は、非臨床試験でも一過性に認められている所見であり（2.6.6.3.4）、眼局所の病理組織学的評価では炎症を伴う変化ではないことが報告¹⁾されていることから、組織傷害を及ぼすものではないと考えられる。

表 2.7.4-19 901 試験及び 902 試験においてよく見られた
有害事象（結膜充血）の発現例数及び発現率

試験名	有害事象				副作用			
	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ	0.01%	0.03%	0.1%	プラセボ
901 試験	3/12 (25.0%)	11/12 (91.7%)	8/12 (66.7%)	1/18 (5.6%)	3/12 (25.0%)	11/12 (91.7%)	8/12 (66.7%)	0/18 (0%)
902 試験	6/6 (100%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)	0/3 (0%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)	0/3 (0%)

発現例数／評価対象例数（発現率）

2) 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした試験

903 試験、904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験において比較的よく見られる有害事象（いずれかの試験で 5% 以上の発現が認められた事象）は、睫毛の成長、睫毛剛毛化、多毛症、結膜充血、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、結膜浮腫、角膜びらん、眼の異常感、眼脂、結膜出血、アレルギー性結膜炎、結膜炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、涙液分泌低下、くぼんだ眼、眼精疲労、網膜出血、眼刺激、滴下投与部位そう痒感、滴下投与部位刺激感、発熱、鼻咽頭炎、口唇炎、背部痛、アレルギー性鼻炎、視野検査異常であった。

これらの事象の試験別・薬剤別の発現状況について、表 2.7.4-20 に示した。これらの有害事象のうち副作用と判定され、特に発現頻度が高かった事象は、睫毛の成長、睫毛剛毛化、多毛症、結膜充血、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、結膜浮腫、角膜びらん、眼の異常感、眼脂、アレルギー性結膜炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、くぼんだ眼、眼刺激、涙液分泌低下、滴下投与部位そう痒感、滴下投与部位刺激感であった（表 2.7.4-21）。

なお、同一の投与期間である 904 試験と 3-03 試験で角膜びらん、眼瞼浮腫及び虹彩色素沈着

2.7 臨床概要

の発現率に相違があった（発現例数 5 例以上かつ発現率 3 倍以上）。角膜びらん、眼瞼浮腫の発現率の相違については、両試験の既往歴や合併症などの背景因子による影響はないと考えられ、原因を特定することはできなかった。虹彩色素沈着は、PG 関連薬に特有の有害事象で不可逆的な変化であることから、前治療薬として PG 関連薬を使用した影響で虹彩色素沈着が発現している場合には、新たに投与された PG 関連薬の色素沈着に関連した有害事象が検出されにくくなると考えられる。904 試験では前治療薬として PG 関連薬を使用していた症例が少なかつたことから 0.03% ビマトプロスト点眼剤による虹彩色素沈着の発現率が高く、3-03 試験では、前治療薬の影響を受けて虹彩色素沈着が検出されにくい状態にあった可能性が考えられた。

表 2.7.4-20 903、904、3-03 及び 3-01 試験における薬剤別のよく見られた有害事象の
発現例数及び発現率

有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	903 試験				904 試験		3-03 試験			3-01 試験
	0.01% (n=18)	0.03% (n=20)	0.1% (n=17)	プラセボ (n=19)	0.03% (n=90)	チモロール (n=87)	0.01% (n=70)	0.03% (n=77)	ラタノプロスト (n=73)	0.03% (n=136)
睫毛の成長	1(5.6)	0	0	0	30(33.3)	1(1.1)	19(27.1)	24(31.2)	12(16.4)	90(66.2)
睫毛剛毛化	0	0	0	0	1(1.1)	1(1.1)	1(1.4)	1(1.3)	0	8(5.9)
多毛症	0	0	0	0	5(5.6)	0	2(2.9)	3(3.9)	5(6.8)	9(6.6)
結膜充血	5(27.8)	11(55.0)	14(82.4)	1(5.3)	45(50.0)	7(8.0)	30(42.9)	32(41.6)	15(20.5)	61(44.9)
眼瞼色素沈着	0	0	0	0	12(13.3)	0	9(12.9)	8(10.4)	4(5.5)	42(30.9)
虹彩色素沈着	0	0	0	0	11(12.2)	1(1.1)	3(4.3)	0	1(1.4)	29(21.3)
結膜浮腫	0	2(10.0)	4(23.5)	0	10(11.1)	4(4.6)	3(4.3)	4(5.2)	0	0
角膜びらん	3(16.7)	4(20.0)	0	4(21.1)	8(8.9)	5(5.7)	3(4.3)	1(1.3)	0	14(10.3)
眼の異常感	1(5.6)	0	0	1(5.3)	10(11.1)	5(5.7)	4(5.7)	4(5.2)	1(1.4)	11(8.1)
眼脂	0	0	2(11.8)	0	4(4.4)	4(4.6)	1(1.4)	0	1(1.4)	2(1.5)
結膜出血	0	0	0	0	2(2.2)	2(2.3)	1(1.4)	2(2.6)	0	12(8.8)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1(1.1)	1(1.1)	1(1.4)	0	5(6.8)	29(21.3)
結膜炎	0	0	0	0	0	1(1.1)	0	2(2.6)	1(1.4)	7(5.1)
眼瞼紅斑	0	1(5.0)	1(5.9)	0	2(2.2)	2(2.3)	2(2.9)	2(2.6)	1(1.4)	5(3.7)
眼瞼浮腫	0	1(5.0)	2(11.8)	0	5(5.6)	1(1.1)	1(1.4)	1(1.3)	0	2(1.5)
涙液分泌低下	4(22.2)	2(10.0)	3(17.6)	3(15.8)	0	0	0	0	0	0
くぼんだ眼	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(5.1)
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	1(1.3)	0	12(8.8)
網膜出血	0	0	1(5.9)	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	1(5.9)	0	0	0	1(1.4)	1(1.3)	0	0
滴下投与部位そうち感	1(5.6)	1(5.0)	2(11.8)	0	17(18.9)	3(3.4)	6(8.6)	6(7.8)	4(5.5)	13(9.6)
滴下投与部位刺激感	1(5.6)	0	0	0	3(3.3)	8(9.2)	3(4.3)	1(1.3)	3(4.1)	4(2.9)
発熱	0	1(5.0)	0	0	1(1.1)	0	0	1(1.3)	1(1.4)	1(0.7)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	15(16.7)	13(14.9)	10(14.3)	11(14.3)	2(2.7)	46(33.8)
口唇炎	0	0	1(5.9)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	1(1.1)	1(1.1)	0	1(1.3)	1(1.4)	8(5.9)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1(1.4)	1(1.3)	3(4.1)	17(12.5)
視野検査異常	0	0	1(5.9)	0	0	0	0	0	0	0

() : 発現率 (発現例数／評価対象例数×100) %

2.7
臨床概要

表 2.7.4-21 903、904、3-03 及び 3-01 試験における薬剤別のよく見られた副作用の
発現例数及び発現率

副作用名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	903 試験				904 試験		3-03 試験			3-01 試験
	0.01% (n=18)	0.03% (n=20)	0.1% (n=17)	プラセボ (n=19)	0.03% (n=90)	チモロール (n=87)	0.01% (n=70)	0.03% (n=77)	ラタノプロスト (n=73)	0.03% (n=136)
睫毛の成長	1(5.6)	0	0	0	30(33.3)	1(1.1)	19(27.1)	24(31.2)	12(16.4)	90(66.2)
睫毛剛毛化	0	0	0	0	1(1.1)	1(1.1)	1(1.4)	1(1.3)	0	8(5.9)
多毛症	0	0	0	0	5(5.6)	0	2(2.9)	3(3.9)	5(6.8)	9(6.6)
結膜充血	4(22.2)	11(55.0)	13(76.5)	1(5.3)	44(48.9)	6(6.9)	29(41.4)	31(40.3)	14(19.2)	61(44.9)
眼瞼色素沈着	0	0	0	0	12(13.3)	0	9(12.9)	8(10.4)	4(5.5)	42(30.9)
虹彩色素沈着	0	0	0	0	11(12.2)	1(1.1)	3(4.3)	0	1(1.4)	29(21.3)
結膜浮腫	0	2(10.0)	3(17.6)	0	10(11.1)	2(2.3)	3(4.3)	4(5.2)	0	0
角膜びらん	0	3(15.0)	0	3(15.8)	7(7.8)	3(3.4)	2(2.9)	1(1.3)	0	6(4.4)
眼の異常感	0	0	0	1(5.3)	7(7.8)	2(2.3)	3(4.3)	4(5.2)	0	4(2.9)
眼脂	0	0	1(5.9)	0	3(3.3)	1(1.1)	0	0	1(1.4)	1(0.7)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1(1.4)	0	1(1.4)	7(5.1)
眼瞼紅斑	0	1(5.0)	1(5.9)	0	1(1.1)	2(2.3)	2(2.9)	2(2.6)	1(1.4)	5(3.7)
眼瞼浮腫	0	1(5.0)	1(5.9)	0	5(5.6)	0	1(1.4)	1(1.3)	0	1(0.7)
くぼんだ眼	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(5.1)
眼刺激	0	0	1(5.9)	0	0	0	1(1.4)	1(1.3)	0	0
涙液分泌低下	2(11.1)	1(5.0)	1(5.9)	2(10.5)	0	0	0	0	0	0
滴下投与部位そう痒感	0	1(5.0)	0	0	13(14.4)	1(1.1)	4(5.7)	6(7.8)	4(5.5)	10(7.4)
滴下投与部位刺激感	1(5.6)	0	0	0	2(2.2)	8(9.2)	3(4.3)	1(1.3)	3(4.1)	3(2.2)

() : 発現率 (発現例数／評価対象例数×100) %

2.7.4.2.1.2 死亡

すべての治験において死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

901 試験、902 試験及び 903 試験において死亡以外にも重篤な有害事象は認められなかった。

904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験における死亡以外の重篤な有害事象について、表 2.7.4-22 に示した。

それぞれの試験において、治療のために病院又は診療所への入院又は入院・加療期間の延長が必要とされるもの、あるいは重篤であると認められたものは重篤な有害事象と判断されており、表に示した 7 例中 3 例が治験薬の投与が中止された。中止した症例、継続した症例とともにすべての症例において有害事象の回復が確認された。

なお、これらの重篤な有害事象についてはすべての症例で治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-22 904 試験、3-03 試験、及び 3-01 試験における重篤な有害事象

試験名	組番 (被験者識別番号)	薬剤	年齢	性別	有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	程度 ^{*1}	重篤度 (分類) ^{*2}	治療薬／処置の有無	発現までの日数	本剤の投与	回復までの日数	因果関係 ^{*3}	治験担当医師のコメント
904	28-06	チモロール	6■	女	腸管閉塞	高度	重篤 (3)	無／入院又は入院期間の延長	4 日	中止	3 日	4	当該有害事象は、原因は特定できないが、偶発症と考えられ、当該治験薬との因果関係を否定する。
3-03	2-2 (H-1-8)	ラタノプロスト	5■	女	糖尿病	中等度	重篤 (3)	アマリール錠、メルビン錠、グリコラン錠／食餌療法	10 日	継続	35 日	4	治験参加前より糖尿病の治療をしており HbA1c 10%とコントロール不良であった。また以前より血糖コントロール不良のため 2~3 年に 1 度糖尿病の教育入院をしていたという経緯があることから因果関係はないと判断した。なお、転帰、転帰日は血糖コントロールが良好となり退院となったため退院した ■ 発現 35 日後+を回復日とした。
	40-1 (H-19-1)	ラタノプロスト	5■	女	てんかん								

*1 : 3-03 試験及び 3-01 試験における重症度の程度「重度」は、901~904 試験における「高度」に相当

*2 : 1.死亡

2.死につながるおそれのあるもの

3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院・加療期間の延長が必要とされるもの

4.障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全）

5.障害につながるおそれのあるもの

6.上記 5 項目に準じて、重篤であると認められたもの

7.後世代における先天性異常の疾病又は異常

*3 : 1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

+ : 新薬承認情報提供時に読み換えた。

2.7
臨床概要

表 2.7.4-22 904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験における重篤な有害事象（つづき）

試験名	組番 (被験者識別番号)	薬剤	年齢	性別	有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	程度 ^{*1}	重篤度 (分類) ^{*2}	治療薬／ 処置の有無	発現まで の日数	本剤の 投与	回復まで の日数	因果関係 ^{*3}	治験担当医師の コメント
3-01	(L-7-4)	0.03%	6■	女	心臓神経症	軽度	重篤 (3)	アルダクトン A 錠 ／酸素療法	230 日	継続	16 日	4	合併症の心臓弁膜症に起因するものであり、治験薬投与継続も症状悪化認められないと認められため因果関係は否定される。
					眼内炎	重度	重篤 (3)	オルガドロン点眼液、ジクロード点眼液、クラビット錠、ダーゼン錠、ジフルカンカプセル、セルベックスカプセル、クラビット点眼液、トプラシン点眼液、ペストロン点眼液、プロラノン点眼液、リンデロン A 点眼液／硝子体手術（右眼）	265 日	継続	71 日	4	片眼性であること、また膀胱癌手術の発熱による体力低下に加え、点滴漏れが生じ、左前腕部発赤腫脹したこともあり、真菌性の眼内炎である可能性が高いことから関連なしとした。尚、薬物治療及び ■■■ 発現 37 日後 ⁺ に硝子体手術が実施され、視力については ■■■ 発現 24 日後 ⁺ に 0.9p、■■■ 発現 71 日後 ⁺ に 0.7p となった。 ■■■ 発現 71 日後 ⁺ の追跡調査で視野 stage0～1、眼底 C/D 比 0.6 とスクリーニング時と同程度であったため ■■■ 発現 71 日後 ⁺ 回復と判断した。
	(L-8-16)	0.03%	7■	女	膀胱癌	中等度	重篤 (3)	バクシダール、アーツェー錠「マルコ」、リカバリンカプセル、ベンザリン錠、ブルゼニド錠、ガスター注、ユナシン S 注、アタラックス P 注、プロポフオール、クロマイド錠、ブリンペラン注、アドナ注、トランサミン S 注、レブチラーゼ注、バントシン注、ネオラミンスリービー注、ガストローム顆粒、クラビット錠／膀胱癌根治術	181 日	継続	54 日	4	腹圧をかけすぎ、骨盤底がもろくなることが原因であり、手術によって完治しているため関連なしとした。

*1 : 3-03 試験及び 3-01 試験における重症度の程度「重度」は、901～904 試験における「高度」に相当

*2 : 1.死亡

2.死につながるおそれのあるもの

3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院・加療期間の延長が必要とされるもの

4.障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全）

5.障害につながるおそれのあるもの

6.上記 5 項目に準じて、重篤であると認められたもの

7.後世代における先天性異常の疾病又は異常

*3 : 1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

+ : 新薬承認情報提供時に読み換えた。

表 2.7.4-22 904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験における重篤な有害事象（つづき）

試験名	組番 (被験者識別番号)	薬剤	年齢	性別	有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	程度 ^{*1}	重篤度 (分類) ^{*2}	治療薬／ 処置の有無	発現まで の日数	本剤の 投与	回復まで の日数	因果 関係 ^{*3}	治験担当医師の コメント
3-01	(L-17-8)	0.03%	6■	女	副鼻腔炎	軽度	重篤 (3)	クラリス錠、ムコダイン錠、ソセゴン注、アタラックスP注、硫酸アトロピン注、フルマリン注、アドナ注、トランサミン注、ロキソニン錠、メイアクト錠、ムコトロン錠、イトリゾールカプセル、バセトシンカプセル、アレグラ、ムコスタ錠／内視鏡下鼻内副鼻腔手術(右)、鼻洗浄	42 日	継続	210 日	4	■ 投与開始 42 日後 ⁺ 他院耳鼻科にて本事象と診断され、1ヶ月間薬物治療にて経過観察した。のち手術を勧められ、■ 発現 56 日後 ⁺ 入院となり、同日手術施行。■ 発現 58 日後 ⁺ 退院し、以後処置及び薬物治療を継続し、■ 発現 210 日後 ⁺ 回復を確認した。本事象はウイルスや細菌によって起こる偶発的な事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。
	(L-19-4)	0.03%	6■	男	喉頭蓋炎	重度	重篤 (3)	サクシゾン注、フルマリンキット、ダラシン注、ネブライザー用吸入液(リンデロン注+ボスマシン液)、メイアクト錠、ダーゼン錠、ハチアズレ含嗽用顆粒、ソリタT3／無	186 日	中止	22 日	4	時間的相関、また病態から考えて何らかの感染により発症した可能性が高く、偶発的事象であると思われ、因果関係はなしと考える。

*1 : 3-03 試験及び 3-01 試験における重症度の程度「重度」は、901～904 試験における「高度」に相当

*2 : 1.死亡

2.死につながるおそれのあるもの

3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院・加療期間の延長が必要とされるもの

4.障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全）

5.障害につながるおそれのあるもの

6.上記 5 項目に準じて、重篤であると認められたもの

7.後世代における先天性異常の疾病又は異常

*3 : 1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

+ : 新薬承認情報提供時に読み換えた。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

有害事象（副作用）のため治験責任医師あるいは治験分担医師の判断で治験薬投与を中止した症例や被験者の同意撤回により治験薬投与を中止した症例は、903 試験 3 例、904 試験 5 例、3-03 試験 8 例、3-01 試験 16 例であった。当該中止例の一覧を表 2.7.4-23～表 2.7.4-26 に示した。

903 試験では、治験責任医師あるいは治験分担医師が有害事象により治験薬の投与を中止した症例が 1 例、有害事象による同意撤回で治験薬の投与を中止した症例は 2 例あったが、発現したのはいずれも 0.1%ビマトプロスト点眼剤であった。

904 試験では、治験責任医師あるいは治験分担医師が有害事象により治験薬の投与を中止した症例が 2 例、有害事象による同意撤回で治験薬の投与を中止した症例は 3 例あったが、発現したのはいずれも 0.03%ビマトプロスト点眼剤であった。

3-03 試験では、治験責任医師あるいは治験分担医師が有害事象により治験薬の投与を中止した症例が 5 例あった。その内訳は 0.03%ビマトプロスト点眼剤で 1 例、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 2 例、ラタノプロスト点眼剤で 2 例であった。また、有害事象による同意撤回で治験薬の投与を中止した症例は 3 例であった。その内訳は 0.03%ビマトプロスト点眼剤で 2 例、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 1 例であった。

3-01 試験では、治験責任医師あるいは治験分担医師が有害事象により治験薬（0.03%ビマトプロスト点眼剤）の投与を中止した症例は 10 例、有害事象による同意撤回で治験薬の投与を中止した症例は 6 例であった。

表 2.7.4-23 903 試験の有害事象による中止症例

薬剤	被験者識別番号	年齢	性別	有害事象 【MedDRA(Ver. 9.0)PT】	程度 *2	治療薬／処置の有無	発現までの日数	回復までの日数	因果関係*3	本剤投与の中止理由*4
0.1%	03-015	6■	女	結膜充血*1	中	0.1%フルメトロン点眼液	2 日	6 日	1	1
				結膜浮腫*1	中	0.1%フルメトロン点眼液	2 日	6 日	1	
				眼瞼紅斑	中	0.1%フルメトロン点眼液	3 日	5 日	1	
				眼瞼浮腫*1	軽	無	2 日	1 日	2	
	04-004	5■	男	結膜充血*1	中	無	2 日	8 日	1	1
	04-008	5■	男	結膜充血*1	中	プリビナ点眼液	1 日	7 日	1	3
				眼脂*1	軽	無	3 日	0 日	3	
				眼刺激*1	軽	無	3 日	0 日	3	

*1：治験薬投与中止の原因となった有害事象

*2：程度： 軽度：軽、 中等度：中、 高度：高（3-03 試験及び 3-01 試験で重度に相当）

*3：1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

*4：1.同意取得後に被験者から、同意を撤回した

2.同意取得後に当該試験の対象として不適切（選択基準からの逸脱及び除外基準に抵触）であることが判明した

3.有害事象の発現、症状悪化、合併症の発症又は増悪のため、治験責任医師又は治験分担医師から投与の中止が妥当と判断した

4.同意取得時から治験薬の投与終了までに被験者の眼圧が 1 回でも異常な高値（37mmHg 以上）又は異常低値（5mmHg 以下）を示した

5.その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を継続することが不適切であると判断した

6.その他；自由記載

2.7
臨床概要

表 2.7.4-24 904 試験の有害事象による中止症例

薬剤	被験者識別番号	年齢	性別	有害事象名 【MedDRA(Ver. 9.0)PT】	程度 *2	治療薬／処置の有無	発現までの日数	回復までの日数	因果関係*3	本剤投与の中止理由*4
0.03%	10-08	6■	男	結膜充血	軽	無／無	1 日	13 日	2	1
				滴下投与部位そう痒感	軽	無／無	1 日	5 日	2	
				浮動性めまい*1	中	カルナクリン®、セファドール®／治療	4 日	49 日	3	
				睫毛の成長	軽	無／無	14 日	126 日軽快	1	
	12-02	3■	男	結膜充血*1	中	無／無	2 日	32 日	1	1
				結膜浮腫*1	軽	無／無	20 日	14 日	1	
				白血球数増加	軽	無／無	20 日	14 日	3	
	19-02	3■	男	結膜充血*1	中	無／無	1 日	45 日	2	3
				眼瞼浮腫	中	無／無	3 日	43 日	2	
	23-04	5■	男	結膜充血*1	中	アイビナール点眼液／治療	1 日	13 日	1	3
				滴下投与部位そう痒感*1	中	無／無	1 日	4 日	1	
				結膜浮腫	軽	無／無	5 日	9 日	1	
	29-06	6■	女	眼瞼色素沈着*1	軽	ハイシー1000mg/4／治療	56 日	91 日軽快	3	1
				睫毛の成長*1	軽	無／無	56 日	91 日軽快	3	
				多毛症*1	軽	無／無	56 日	5 日未回復	3	

*1 : 治験薬投与中止の原因となった有害事象

*2 : 程度 : 軽度 : 軽、 中等度 : 中、 高度 : 高 (3-03 試験及び 3-01 試験で重度に相当)

*3 : 1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

*4 : 1.同意取得後に被験者から、同意を撤回した

2.同意取得後に当該治験の対象として不適切（選択基準からの逸脱及び除外基準に抵触）であることが判明した

3.有害事象の発現、症状悪化、合併症の発症又は増悪のため、治験責任医師又は治験分担医師から投与の中止が妥当と判断した

4.同意取得時から治験薬の投与終了までに被験者の眼圧が 1 回でも異常な高値 (37mmHg 以上) 又は異常低値 (5mmHg 以下) を示した

5.その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を継続することが不適切であると判断した

6.その他 ; 自由記載

表 2.7.4-25 3-03 試験の有害事象による中止症例

薬剤	組番 (被験者識別 番号)	年 齢	性 別	有害事象名 【MedDRA(Ver. 9.0)PT】	程 度 *2	治療薬／処置の有無	発現 まで の 日数	回復 まで の 日数	因果 関係*3	本剤投与の 中止理由*4
0.03%	26-2 (1529-5)	5■	男	眼瞼色素沈着* ¹	中	無／無	56 日	161 日	2	1
				鼻咽頭炎	軽	新ルルA 錠／無	21 日	9 日	4	
	71-2 (H-36-2)	7■	女	眼瞼紅斑* ¹	中	無／無	0 日	49 日	1	3
				滴下投与部位刺激感* ¹	軽	無／無	0 日	14 日	1	
				結膜充血* ¹	軽	無／無	0 日	49 日	1	
	88-1 (H-45-1)	5■	女	浮動性めまい* ¹	中	無／無	1 日	64 日	2	1
				結膜充血	中	無／無	1 日	78 日	2	
				眼の異常感	軽	無／無	1 日	57 日	2	
0.01%	38-2 (H-18-2)	4■	女	眼瞼色素沈着* ¹	軽	無／無	26 日	58 日	1	1
				結膜充血	軽	無／無	0 日	26 日	1	
	138-2 (H-54-02)	5■	女	結膜充血* ¹	中	無／無	1 日	11 日	1	3
	126-1 (H-27-4)	5■	女	眼刺激（熱感）* ¹	中	無／無	0 日	16 日	1	3
				眼刺激（ひりひり感）* ¹	中	無／無	0 日	16 日	1	
				結膜充血* ¹	中	無／無	1 日	230 日	1	
				滴下投与部位そう痒感* ¹	軽	無／無	10 日	123 日	3	
ラタノ プロスト	40-1 (H-19-1)	5■	女	てんかん* ¹	中	フランドルテープS、ア レビアチン注、デパケン R 錠、ホリゾン注／無	6 日	19 日	4	3
	47-3 (H-22-10)	8■	男	水晶体障害* ¹	軽	無／無	55 日	189 日	2	
				結膜充血	軽	無／無	55 日	2 日	1	
				睫毛の成長	軽	無／無	55 日	112 日	1	

*1 : 治験薬投与中止の原因となった有害事象

*2 : 程度 : 軽度 : 軽、 中等度 : 中、 重 : 重度 (903 試験及び 904 試験で高度に相当)

*3 : 1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

*4 : 1.同意取得後に被験者から、同意を撤回した

2.同意取得後に当該治験の対象として不適切（選択基準からの逸脱及び除外基準に抵触）であることが判明した

3.有害事象の発現、症状悪化、合併症の発症又は増悪のため、治験責任医師又は治験分担医師から投与の中止が妥当と判断した

4.同意取得時から治験薬の投与終了までに被験者の眼圧が 1 回でも異常な高値 (37mmHg 以上) 又は異常低値 (5mmHg 以下) を示した

5.その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を継続することが不適切であると判断した

6.その他 ; 自由記載

表 2.7.4-26 3-01 試験の有害事象による中止症例

薬剤	被験者識別番号	年齢	性別	有害事象 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】*1	程度 *2	治療薬／処置の有無	発現までの日数	回復までの日数	因果関係 *3	本剤投与の中止理由*4
0.03% (T04-04-02)	(T04-04-02)	7■	男	虹彩炎*1	中	無／無	11 日	3 日	2	3
				眼圧上昇*1	中	ダイアモックス錠、ミケラン点眼液、トルソプト点眼液／無	11 日	22 日	2	
	(L-8-6)	6■	女	不眠症*1	軽	アモバン／無	55 日	58 日	4	1
				鼻咽頭炎	軽	オピセゾールコデイン液、クラリス、ラデン錠、ガナトン、プリンペラン／無	81 日	10 日	4	
				睫毛の成長	軽	無／無	85 日	196 日	1	
	(L-8-9)	6■	女	眼瞼炎*1	中	ラクリミン点眼液、ノフロ点眼液、タリビッド眼軟膏、プレドニン眼軟膏／涙管通水（両眼）	16 日	159 日	3	3
				嘔吐	軽	バレオン／無	71 日	13 日	4	
				下痢	軽	ビオフェルミンR錠、バレオン／無	71 日	13 日	4	
				睫毛の成長	軽	無／無	84 日	338 日	1	
	(L-8-11)	7■	女	眼の異常感	軽	無／結膜異物除去（左眼）	10 日	1 日	4	1
				眼痛*1	軽	無／無	49 日	36 日	3	

*1：治験薬投与中止の原因となった有害事象

*2：程度： 軽度：軽、 中等度：中、 重：重度（903 試験及び 904 試験で高度に相当）

*3：1.明らかに関連あり、2.多分関連あり、3.関連あるかもしれない、4.関連なし

*4：1.同意取得後に被験者から、同意を撤回した

2.同意取得後に当該治験の対象として不適切（選択基準からの逸脱及び除外基準に抵触）であることが判明した

3.有害事象の発現、症状悪化、合併症の発症又は増悪のため、治験責任医師又は治験分担医師から投与の中止が妥当と判断した

4.同意取得時から治験薬の投与終了までに被験者の眼圧が 1 回でも異常な高値（37mmHg 以上）又は異常低値（5mmHg 以下）を示した

5.その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を継続することが不適切であると判断した

6.その他；自由記載

表 2.7.4-26 3-01 試験の有害事象による中止症例（つづき）

薬剤	被験者識別番号	年齢	性別	有害事象 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】 *1	程度 *2	治療薬／処置の有無	発現までの日数	回復までの日数	因果関係 *3	本剤投与の中止理由 *4
0.03% (L-8-16)	7■	女		鼻咽頭炎	軽	アスペリン錠、ムコダイン錠／無	49 日	1 日	4	3
				水腎症	軽	無／無	87 日	94 日	4	
				尿路結石	軽	アーツェー錠「マルコ」、リカバリンカプセル／無	87 日	94 日	4	
				膀胱瘤	中	バクシダール、アーツェー錠「マルコ」、リカバリンカプセル、ベンザリジン錠、ブルゼニド錠、ガスター注、ユナシン S 注、アタラックス P 注、プロポフォール、クロマイ膿錠、ブリンペラン注、アドナ注、トランサミン S 注、レブチラーゼ注、パントシン注、ネオラミンスリーピー注、ガストローム顆粒、クラビット錠／膀胱瘤根治術	181 日	54 日	4	
				眼精疲労	軽	サンコバ／無	112 日	56 日	4	
				虹彩色素沈着	軽	無／無	196 日	338 日	1	
				背部痛	軽	モーラステープ／無	228 日	143 日	4	
				発熱	軽	ホスミシン S 注／無	231 日	3 日	4	
				注射部位腫瘍	軽	ホスミシン S 注、クラビット錠、リバオール／無	232 日	20 日	4	
				硝子体浮遊物	軽	無／無	248 日	3 日	4	
				虹彩炎*1	中	プロナック点眼液、オルガドロン点眼液、ジクロード点眼液／無	265 日	8 日	4	
				眼内炎	重	オルガドロン点眼液、ジクロード点眼液、クラビット錠、ダーゼン錠、ジフルカンカプセル、セルベックスカプセル、クラビット点眼液、トブラシン点眼液、ベストロン点眼液、プロラノン点眼液、リンデロン A 点眼液／硝子体手術（右眼）	265 日	71 日	4	

*1：治験薬投与中止の原因となった有害事象

*2：程度：軽度：軽、中等度：中、高度：高度（3-03 試験及び 3-01 試験で重度に相当）

*3：1.明らかに関連あり、2.多分関連あり、3.関連あるかもしれない、4.関連なし

*4：1.同意取得後に被験者から、同意を撤回した

- 2.同意取得後に当該試験の対象として不適切（選択基準からの逸脱及び除外基準に抵触）であることが判明した
- 3.有害事象の発現、症状悪化、合併症の発症又は増悪のため、治験責任医師又は治験分担医師から投与の中止が妥当と判断した
- 4.同意取得時から治験薬の投与終了までに被験者の眼圧が 1 回でも異常な高値(37mmHg 以上)又は異常低値(5mmHg 以下)を示した
- 5.その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を継続することが不適切であると判断した
- 6.その他；自由記載

表 2.7.4-26 3-01 試験の有害事象による中止症例（つづき）

薬剤	被験者識別番号	年齢	性別	有害事象 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】*1	程度 *2	治療薬／処置の有無	発現までの日数	回復までの日数	因果関係*3	本剤投与の中止理由*4
0.03%	(L-9-5)	8■	女	結膜充血	軽	無／無	1日	42日	2	3
				鼻咽頭炎	軽	ゼオエース、フラベリック、アレバール、ビソルボン、メブチン／無	67日	3日	4	
				背部痛*1	中	ナブトロピン、キシロカイン、モーラステープ L／無	71日	71日	4	
	(L-10-5)	7■	女	結膜充血*1	中	無／無	1日	76日	1	2, 3
				流涙増加	軽	無／無	1日	2日	4	
				背部痛	軽	テルネリン錠、ハイベン錠、セルベックスカプセル、モーラステープ、スチックゼノール A／無	33日	21日	4	
	(L-10-6)	6■	男	結膜充血	中	無／無	12日	128日	2	3
				睫毛の成長	軽	無／無	57日	132日	1	
				眼の異常感	軽	無／無	75日	1日	4	
				角膜混濁*1	軽	クラビット点眼液、オドメール点眼液／無	84日	56日	4	
	(L-13-6)	4■	男	結膜充血	軽	無／無	28日	357日	1	1
				挫傷	軽	ロキソニン錠、ムコスタ錠／無	52日	14日	4	
				虹彩色素沈着*1	軽	無／無	84日	420日	1	
				睫毛の成長*1	軽	無／無	84日	420日	1	
				眼瞼色素沈着*1	軽	無／無	84日	420日	1	
	(L-14-4)	7■	男	鼻漏	軽	パプロン S錠／無	1日	5日	4	1
				結膜充血（右眼）	軽	無／無	84日	144日	1	
				結膜充血（左眼）	中	無／無	84日	144日	1	
				睫毛の成長*1	軽	無／睫毛抜去（右眼）	84日	168日	1	
				歯肉出血*1	軽	タジン／無	168日	60日	4	
	(L-14-5)	5■	男	睫毛の成長*1	軽	無／無	146日	99日	1	1
				眼瞼色素沈着*1	軽	無／無	167日	78日	1	

*1：治験薬投与中止の原因となった有害事象

*2：程度：軽度：軽、中等度：中、高：高度（3-03 試験及び 3-01 試験で重度に相当）

*3：1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

*4：1.同意取得後に被験者から、同意を撤回した

2.同意取得後に当該治験の対象として不適切（選択基準からの逸脱及び除外基準に抵触）であることが判明した

3.有害事象の発現、症状悪化、合併症の発症又は増悪のため、治験責任医師又は治験分担医師から投与の中止が妥当と判断した

4.同意取得時から治験薬の投与終了までに被験者の眼圧が 1 回でも異常な高値（37mmHg 以上）又は異常低値（5mmHg 以下）を示した

5.その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を継続することが不適切であると判断した

6.その他

表 2.7.4-26 3-01 試験の有害事象による中止症例（つづき）

薬剤	被験者識別番号	年齢	性別	有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】*1	程度*2	治療薬／処置の有無	発現までの日数	回復までの日数	因果関係*3	本剤投与の中止理由*4
0.03% (L-15-7)	6■	女		アレルギー性結膜炎	軽	リボスチン点眼液／無	0 日	406 日	3	1
				アレルギー性鼻炎	軽	無／無	1 日	47 日	4	
				インフルエンザ	中	タミフルカプセル、ジスロマック錠、プロチニ・セネガシロップ混合液、ピリナジン末／無	9 日	13 日	4	
				意識消失	軽	無／無	11 日	0 日	4	
				眼痛	軽	無／無	32 日	25 日	4	
				結膜色素沈着	軽	無／無	56 日	112 日	2	
				睫毛の成長*1	軽	無／無	98 日	154 日	2	
(L-17-4)	5■	男		結膜充血	軽	無／無	31 日	70 日	2	3
				眼瞼色素沈着*1	中	無／無	41 日	130 日	1	
(L-19-4)	6■	男		喉頭蓋炎*1	重	サクシゾン注、フルマリンキット、ダラシン注、ネブライザー用吸入液（リンデロン注＋ボスマシン液）、マイアクト錠、ダーゼン錠、ハチアズレ含嗽用顆粒、ソリタT3／無	186 日	22 日	4	3
				脂漏性皮膚炎	軽	ニゾラールローション／無	74 日	113 日	4	
				睫毛の成長	軽	無／無	77 日	461 日	1	
				角膜びらん	軽	無／睫毛抜去（両眼）	98 日	7 日	4	
				虹彩色素沈着	軽	無／無	105 日	433 日	1	
				角膜炎	軽	無／糸状物除去（左眼）	167 日	20 日	3	
				結膜炎*1	中	オフロキサシン点眼液、フルオメソロン点眼液、ネオメドロールEE軟膏／無	39 日	42 日	1	
(L-21-3)	8■	男		眼瞼色素沈着	中	無／無	46 日	35 日	1	3
				アレルギー性結膜炎*1	中	フルメトロン点眼液、クラビット点眼液／無	1 日	27 日	1	
(L-23-1)	7■	男								3

*1：治験薬投与中止の原因となった有害事象

*2：程度： 軽度：軽、 中等度：中、 高度：高度（3-03 試験及び3-01 試験で重度に相当）

*3：1.明確にあり、2.多分あり、3.可能性あり、4.関連なし

*4：1.同意取得後に被験者から、同意を撤回した

2.同意取得後に当該治験の対象として不適切（選択基準からの逸脱及び除外基準に抵触）であることが判明した

3.有害事象の発現、症状悪化、合併症の発症又は増悪のため、治験責任医師又は治験分担医師から投与の中止が妥当と判断した

4.同意取得時から治験薬の投与終了までに被験者の眼圧が1回でも異常な高値(37mmHg以上)又は異常低値(5mmHg以下)を示した

5.その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験を継続することが不適切であると判断した

6.その他

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

ビマトプロスト点眼剤の安全性を検討した臨床試験における有害事象を、適用部位である眼部に発現したものとそれ以外に発現したものに分類した。試験中に認められた副作用のほとんどは眼部に発現したものであり、眼部以外の器官に発現した副作用は少なかったため器官別大分類（SOC）ごとの集計は行わなかった。

眼部及び眼部以外に発現した有害事象は「2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象」に示した。

2.7.4.2.1.6 その他安全性に関する分析

1) 第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）と長期投与試験（3-01 試験）との安全性 プロファイルの比較

長期投与試験において新たに発現した有害事象と発現頻度が大きく増加した有害事象について考察した。

①長期投与試験で新たに発現した有害事象

第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）ではみられず、且つ長期投与試験（3-01 試験）で投与 12 週を越えて新たに発現した有害事象を表 2.7.4-27 及び 5.3.7-6（別表 1）に示した。

眼局所で新たに発現した有害事象は、角膜血管新生（軽度 1 例）、角膜炎（軽度 1 例）、眼球乾燥（軽度 1 例）、視力低下（軽度 2 例）、後囊部混濁（中等度 1 例）、白内障（軽度 3 例）、眼内炎（重度 1 例）、糖尿病性網膜症（軽度 1 例）、眼球運動失調（軽度 1 例）であった。これらの事象の転帰は、後囊部混濁 1 例及び白内障 3 例中 2 例が未回復であった以外は回復した。白内障 3 例中残り 1 例は白内障手術が施行されたため回復の取り扱いとなった。治療薬の投与を必要とした有害事象は、白内障の 3 例中 1 例、眼内炎 1 例であった。また、処置を必要とした有害事象は、角膜炎（糸状物除去）、白内障手術 3 例中 1 例（白内障手術）、眼内炎（硝子体手術）であった。これらの有害事象のうち、副作用は角膜血管新生（1 例）、角膜炎（1 例）、視力低下（2 例）、白内障（1 例）、眼球運動失調（1 例）であり、白内障は未回復であったが、角膜血管新生、角膜炎、眼球運動失調及び視力低下については、ビマトプロスト点眼剤の投与を中止することなく回復に至った。

次に長期投与試験において眼局所以外で新たに発現し、且つ投与 12 週を越えて発現した有害事象のうち、2 例以上発現した事象は食中毒（中等度 1 例、軽度 1 例）、狭心症（軽度 2 例）であり、これらの事象はすべて回復した。治療薬の投与を必要とした有害事象は、食中毒 2 例、狭心症 2 例中 1 例で、処置を必要としたものはなかった。これらの有害事象のうち、狭心症の 2 例中 1 例が副作用であった。本症例は、一時的な興奮が原因で合併症の高血圧症が引き金となったとも考えられたが、治験薬投与期間中に発現したことから治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。本症例はビマトプロスト点眼剤の投与を継続しながら回復に至った。その他の有害事象についてはすべてビマトプロスト点眼剤との因果関係は否定された。

長期投与試験で新たに発現した有害事象については、発現例数が少なく、投与期間との相関

を明らかにすることはできなかった。

2.7
臨床概要

表 2.7.4-27 3-01 長期試験で新たに発現した有害事象

安全性解析対象例数		136			
因果関係分類		有害事象		副作用	
事象名【MedDRA(Ver. 9.0) PT】	発現までの日数	例数	件数	例数	件数
<眼障害>					
角膜血管新生	280	1	1	1	1
角膜炎	167	1	1	1	1
眼球乾燥	308	1	1	0	0
視力低下	308, 364	2	2	2	2
後囊部混濁	193	1	1	0	0
白内障	308, 364, 371*	3	3	1	1
眼内炎	265	1	1	0	0
糖尿病性網膜症	140	1	1	0	0
眼球運動失調	86	1	1	1	1
<全身障害及び投与局所様態>					
熱感	121	1	1	0	0
足のもつれ	128	1	1	0	0
適用部位腫瘍	249	1	1	0	0
注射部位腫瘍	232	1	1	0	0
<感染症及び寄生虫症>					
単純ヘルペス	145	1	1	0	0
C型肝炎	168	1	1	0	0
喉頭蓋炎	186	1	1	0	0
腎盂腎炎	259	1	1	0	0
帯状疱疹	265	1	1	0	0
肺炎	135	1	1	0	0
皮下組織膿瘍	154	1	1	0	0
眼瞼毛包炎	224	1	1	0	0
感染性表皮囊胞	118	1	1	0	0
せつ	240	1	1	0	0
<胃腸障害>					
歯肉出血	168	1	1	0	0
痔核	220	1	1	0	0
食中毒	290, 170	2	2	0	0
心窩部不快感	164, 242	1	2	0	0
腹部膨満	255	1	1	0	0
胃ポリープ	363	1	1	0	0
口腔内不快感	140	1	1	0	0
<筋骨格系及び結合組織障害>					
関節炎	181	1	1	0	0
関節周囲炎	102	1	1	0	0

*副作用として扱われている1症例の発現までの日数

表 2.7.4-27 3-01 長期試験で新たに発現した有害事象（つづき）

因果関係分類		有害事象		副作用	
事象名【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	発現までの日数	例数	件数	例数	件数
<筋骨格系及び結合組織障害>					
滑液包炎	185	1	1	0	0
筋痙攣	184	1	1	0	0
インピンジメント症候群	102	1	1	0	0
椎間板突出	238	1	1	0	0
筋骨格痛	273	1	1	0	0
<傷害、中毒及び処置合併症>					
動物咬傷	220	1	1	0	0
<心臓障害>					
狭心症	263*, 359	2	2	1	1
心房細動	255	1	1	0	0
不整脈	204	1	1	0	0
心室性期外収縮	364	1	1	0	0
心弁膜疾患	297	1	1	0	0
<神経系障害>					
体立性めまい	121	1	1	0	0
感覺鈍麻	106	1	1	0	0
<腎及び尿路障害>					
尿路結石	87	1	1	0	0
腎結石症	337	1	1	0	0
水腎症	87	1	1	0	0
頻尿	216	1	1	0	0
<精神障害>					
うつ病	328	1	1	0	0
心臓神経症	230	1	1	0	0
<生殖系及び乳頭障害>					
良性前立腺肥大症	176	1	1	0	0
閉経期症状	161	1	1	0	0
膀胱癌	181	1	1	0	0
<皮膚及び皮下組織障害>					
発疹	97	1	1	0	0
接触性皮膚炎	285, 285	1	2	0	0
皮膚乾燥	333	1	1	0	0
乾癬	357	1	1	0	0
<免疫系障害>					
家塵アレルギー	291	1	1	0	0
<良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）>					
眼瞼乳頭腫	226	1	1	0	0

*副作用として扱われている1症例の発現までの日数

② 長期投与で発現頻度が大きく増加した有害事象

第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）と比較して長期投与試験（3-01 試験）で発現頻度が大きく増加した有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4-28、表 2.7.4-29 に、その有害事象及び副作用の詳細を 5.3.7-6（別表 2）に示した。長期投与試験で発現頻度が大きく増加した有害事象は、睫毛の成長、睫毛剛毛化、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、角膜びらん、結膜出血、アレルギー性結膜炎、結膜炎、くぼんだ眼、眼精疲労、鼻咽頭炎、背部痛、アレルギー性鼻炎であった。これらの有害事象のうち、発現頻度が大きく増加した副作用は睫毛の成長、睫毛剛毛化、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、アレルギー性結膜炎、くぼんだ眼であった。

眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着は投与 12 週以降徐々に頻度が増加しており、メラニンの蓄積に伴い増加したと考えられた。睫毛の成長、睫毛の剛毛化も同様に投与 12 週以降徐々に頻度が増加した。これらの事象の発現機序は毛胞周囲の細胞外マトリクスのリモデリングを生じさせることにより、毛母細胞の分化決定やアポトーシス抑制を導くこと²⁾、毛胞発育に関与する接着分子 ICAM-1 の産生を亢進させること³⁾が示唆されている。アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎は比較的投与早期に発現していること、花粉症の好発期に一致していることから、長期投与に起因するものではないと考えられた。また、角膜びらん、結膜出血、結膜炎、くぼんだ眼、眼精疲労、鼻咽頭炎、背部痛については発現頻度が増加しているものの、ほとんどが軽度であった。特に視機能に影響を及ぼすと考えられる角膜びらんについては、長期投与に伴って重症化せず、投与期間中に回復していることから、長期投与に起因する可能性は低いと考えられた。長期投与試験で発現頻度が増加した有害事象の重症度は、中等度が散見されるものの、ほとんどが軽度で、第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）とほぼ同様の傾向がみられた。

有害事象の転帰については、虹彩色素沈着は、第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）と長期投与試験で違いはなかったが、眼瞼色素沈着の回復件数は第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）に比べて長期投与試験では少なく、長期投与に伴うメラニンの蓄積が関与しているものと考えられた。睫毛の成長は、長期投与試験と第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）で違いはみられず、睫毛剛毛化については、第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）での発現件数が少ないとため、長期投与試験との比較はできなかった。

また、長期投与試験で発現した有害事象に対する薬物治療や処置については第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）と違いはみられなかった。

表 2.7.4-28 第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）と比較して長期投与試験（3-01 試験）で
発現頻度が増加した有害事象の発現例数及び発現率

有害事象名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	904 試験	3-03 試験	3-01 試験
	0.03% (n=90)	0.01% (n=70)	0.03% (n=77)
睫毛の成長	30(33.3)	19(27.1)	24(31.2)
睫毛剛毛化	1(1.1)	1(1.4)	1(1.3)
眼瞼色素沈着	12(13.3)	9(12.9)	8(10.4)
虹彩色素沈着	11(12.2)	3(4.3)	0
角膜びらん	8(8.9)	3(4.3)	1(1.3)
結膜出血	2(2.2)	1(1.4)	2(2.6)
アレルギー性結膜炎	1(1.1)	1(1.4)	0
結膜炎	0	0	2(2.6)
くぼんだ眼	0	0	0
眼精疲労	0	0	1(1.3)
鼻咽頭炎	15(16.7)	10(14.3)	11(14.3)
背部痛	1(1.1)	0	1(1.3)
アレルギー性鼻炎	0	1(1.4)	1(1.3)
			17(12.5)

() : 発現率 (発現例数／評価対象例数×100) %

表 2.7.4-29 第Ⅲ相試験（904 試験、3-03 試験）と比較して長期投与試験（3-01 試験）で
発現頻度が増加した副作用の発現例数及び発現率

副作用名 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	904 試験	3-03 試験	3-01 試験	
	0.03% (n=90)	0.01% (n=70)	0.03% (n=77)	0.03% (n=136)
睫毛の成長	30(33.3)	19(27.1)	24(31.2)	90(66.2)
睫毛剛毛化	1(1.1)	1(1.4)	1(1.3)	8(5.9)
眼瞼色素沈着	12(13.3)	9(12.9)	8(10.4)	42(30.9)
虹彩色素沈着	11(12.2)	3(4.3)	0	29(21.3)
アレルギー性結膜炎	0	1(1.4)	0	7(5.1)
くぼんだ眼	0	0	0	7(5.1)

() : 発現率 (発現例数／評価対象例数×100) %

2) 長期投与試験（3-01 試験）における結膜充血発現例の重症度、発現時期、処置内容、転帰（発現期間）についての分析

長期投与試験において、結膜充血が発現するまでの重症度別の投与期間を表 2.7.4-30 に、転帰を表 2.7.4-31 に、また結膜充血の一覧を 5.3.7-6（別表 3）に示した。長期試験では 136 例中 61 例（44.9%）71 件の結膜充血が発現した。重症度については 71 件中、重度なものではなく、中等度が 7 件発現した以外はすべて軽度であった。投与翌日までに 39/71 件（54.9%）の結膜充血がみられ、その後 42 日目までに延べ 56/71 件（78.9%）が発現した。処置内容としては、6 例の被験者に対して非ステロイド性抗炎症点眼剤（プロナック点眼液、ニフラン点眼液）が処方され、また合併症の睫毛乱生の関与も否定できない被験者 1 例に対して睫毛抜去が行われた。ビマトプロスト点眼剤の投与終了（中止）から回復までの日数については、本剤投与中に 71 件中 25 件（35.2%）が回復に至り、投与終了後 15～168 日の間に 71 件中 67 件（94.4%）が回復に至った。最終的に 3 例の未回復症例を除いて、本剤の投与中、あるいは投与終了後に症状は回復に至った（71 件中 68 件）。未回復 3 例中 2 例は、本剤の投与終了後に、同じ副作用を発現することが報告されているラタノプロスト点眼剤に切り替えられたことが回復に至らなかった理由の可能性があると担当医師は判断した。

表 2.7.4-30 結膜充血発現までの投与日数（件数）

発現までの投与日数	重症度			合計
	軽度	中等度	重度	
0～1 日	34	5	0	39
2～7 日（～1 週）	2	0	0	2
8～14 日（～2 週）	1	1	0	2
15～28 日（～4 週）	8	0	0	8
29～42 日（～6 週）	5	0	0	5
43～56 日（～8 週）	0	0	0	0
57～84 日（～12 週）	1	1	0	2
85～168 日（～24 週）	4	0	0	4
169～252 日（～36 週）	2	0	0	2
253～336 日（～48 週）	6	0	0	6
337～364 日（～52 週）	1	0	0	1

表 2.7.4-31 結膜充血の転帰（件数）

回復・軽快までの日数	重症度			合計
	軽度	中等度	重度	
点眼継続中	24	1	0	25
投与終了後の日数	0～1日	2	0	0
	2～7日（～1週間）	0	0	0
	8～14日（～2週間）	0	0	0
	15～21日（～3週間）	3	0	3
	22～28日（～4週間）	3	1	4
	29～42日（～6週間）	13	3	16
	43～56日（～8週間）	0	1	0
	57～84日（～12週間）	8	1	9
	85～168日（～24週間）	7	0	7
	169～252日（～36週間）	0	0	0
253～336日（～48週間）		1	0	1
337～364日（～52週間）		0	0	0
症状不変		3	0	3

3) 長期投与試験（3-01 試験）における有害事象（結膜充血、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛の成長）発現例の観察時期別（12、28、52 週）の重症度の推移

長期投与試験における結膜充血、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、睫毛の成長の発現例数・発現頻度を観察期間別・重症度別に表 2.7.4-32～表 2.7.4-35 に示した。観察期間 12 週、28 週、52 週は、それぞれ 0～12 週+1 週、0～28 週+1 週、0～52 週+2 週とし、それぞれの観察期間に発現した有害事象の件数を重症度別に示した。なお、それぞれの投与期間中に同一症例で複数回が発現した症例については、全て累積し、投与期間を跨って未回復の場合は 1 件とした。なお、いずれの事象も重症化する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-32 結膜充血

	観察時期（週）		
	0～12	0～28	0～52
評価症例数	136 例		
発現例（累積%）	55 例 (40.4%) 59 件	57 例 (41.9%) 62 件	61 例 (44.9%) 71 件
重症度	軽度	52 件	55 件
	中等度	7 件	7 件
	重度	0 件	0 件

件数：累積件数

表 2.7.4-33 眼瞼色素沈着

	観察時期（週）		
	0～12	0～28	0～52
評価症例数	136 例		
発現例（累積%）	12 例 (8.8%) 13 件	29 例 (21.3%) 31 件	42 例 (30.9%) 44 件
重症度	軽度	9 件	25 件
	中等度	4 件	6 件
	重度	0 件	0 件

件数：累積件数

表 2.7.4-34 虹彩色素沈着

	観察時期（週）		
	0～12	0～28	0～52
評価症例数	136 例		
発現例（累積%）	4 例 (2.9%) 4 件	18 例 (13.2%) 19 件	29 例 (21.3%) 30 件
重症度	軽度	3 件	17 件
	中等度	1 件	2 件
	重度	0 件	0 件

件数：累積件数

表 2.7.4-35 睫毛の成長

	観察時期（週）			
	0～12	0～28	0～52	
評価症例数	136 例			
発現例（累積%）	59 例 (43.4%) 66 件	84 例 (61.8%) 94 件	90 例 (66.2%) 101 件	
重症度	軽度 中等度 重度	64 件 2 件 0 件	91 件 3 件 0 件	98 件 3 件 0 件

件数：累積件数

4) 長期投与試験（3-01 試験）で発現したアレルギー性結膜炎の発現時期と花粉症好発期との関係

長期投与試験でアレルギー性結膜炎が発現した症例について、5.3.7-6（別表4）の処置経過「発現日」欄に実際に症状が発現した時期を発現日順に、また「合併症」又は「担当医のコメント欄」にアレルギー素因の可能性を示唆する事項を下線で示した。アレルギー素因の有無については、合併症としてアレルギー性疾患（アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎）を有している場合、あるいは担当医師のコメントにアレルギー素因に関する記載がある場合を「アレルギー素因あり」と判断した。これらのアレルギー性結膜炎の発症時期別・素因別の発現例数を表2.7.4-36に示した。

アレルギー性結膜炎は136例中29例（21.3%）に発現した。そのうち、25例（86.2%）がスギ及びヒノキ花粉症の好発時期である1～5月に発現しており、25例中23例（92.0%）はアレルギー素因を有していた。なお、アレルギー性結膜炎の発現が花粉症の時期と重なった25例のうち、13例は5月までに、10例は7月までに回復した。一方、花粉症の好発期以外（6～12月）にアレルギー性結膜炎が認められたのは29例中4例（13.8%）であり、そのうち2例がアレルギー素因を有していた。

以上のことより、長期試験でアレルギー性結膜炎を発現した患者のほとんどがアレルギー素因を有し、花粉症の好発時期に重なって発現している症例が多いことから、本剤を長期に投与したことにより発現したものではないと推測された。

表 2.7.4-36 発症時期別・素因別の発現例数

	好発期	好発期以外	計
発現例数	25 例*	4 例	29 例
素因あり	23 例	2 例	
素因なし	2 例	2 例	

* : 25例中2例は好発期以外にも発現したが、例数には示していない。

5) ラタノプロスト点眼剤の副作用（既報）との比較

0.03%ビマトプロスト点眼剤で見られた副作用を、国内既承認薬であるラタノプロスト点眼剤の長期使用時の安全性と比較するために、ラタノプロスト点眼剤の公表文献等を基に以下に考察した。

表 2.7.4-37 に国内で報告されているラタノプロスト点眼剤の副作用発現頻度を示した。製造販売承認前に実施された 1 年間（52 週間）長期投与試験におけるラタノプロスト点眼剤の副作用は、119 例中 49 例 64 件に発現し、主な副作用は結膜充血 22.7%、虹彩色素沈着 8.4%、眼そう痒感 6.7% であった⁴⁾。

製造販売後に実施された臨床研究では、虹彩色素沈着（24.6～56.5%）、眼瞼色素沈着（5.9～40.4%）、睫毛の異常（睫毛の成長、剛毛化等、12.6～50.5%）及び多毛（10.1～77.0%）が新たな副作用として検出されるようになり、またその発現頻度は、ラタノプロスト治験時にみられた副作用の頻度よりも高頻度であることが推測された⁵⁻⁹⁾。また、2000-2004 年に実施された 3 年間長期投与試験¹⁰⁾では、158 例中 132 例（83.5%）に副作用が発現し、虹彩色素沈着（42.4%）、睫毛の成長（32.9%）、（眼瞼部）多毛（27.2%）、眼瞼色素沈着（24.1%）、点状角膜炎（15.2%）、結膜充血（15.2%）の順で発現率が高かったと報告されている。これらの報告から、ラタノプロスト点眼剤で高頻度に発現する副作用としては、結膜充血、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着、睫毛の異常等が挙げられた。

虹彩色素沈着は、投与期間に依存してその発現頻度が高くなる¹⁰⁾が、海外で実施された 3 年間投与の試験においても 33.4%（127/380 例）に認められており、日本での発現頻度（42.4%）と比較して、発現頻度が低くなっているものの、その発現頻度に違いはないと考えられている¹¹⁾。なお、虹彩色素沈着は、それにより二次的障害が惹起されることを示す徵候は認められていなかつたことから、美容的な副作用であり、臨床的に問題となることはないと考えられている。眼瞼色素沈着や睫毛の異常の発現頻度について海外データと比較した報告はなく、その発現頻度の違いは明らかではないが、点眼後濡れタオル又は洗顔をすることなどでその発現頻度が下がることが報告されており、眼瞼色素沈着と睫毛の異常は、点眼剤使用時の処置を施すことと、それらの発現を回避できると考えられている¹²⁾。

以上のことから、ラタノプロスト点眼剤で認められる副作用は、いずれも臨床上問題となるものではないと考えられている。

ビマトプロスト点眼剤の比較的よく認められる有害事象の発現頻度について、近年報告されているラタノプロスト点眼剤の副作用発現頻度と比較すると、虹彩色素沈着と多毛症については、ラタノプロスト点眼剤の方がビマトプロスト点眼剤より発現頻度は高く、睫毛成長及び結膜充血については、ビマトプロスト点眼剤の方が発現頻度は高いと考えられた。

しかしながら、眼瞼色素沈着と睫毛成長については、ラタノプロスト点眼剤使用時と同様の処置により、それらの発現頻度を下げることは可能であることから、臨床上問題とならないと考えられる。結膜充血についても、炎症を伴うものではなく、眼瞼色素沈着及び睫毛成長と同様に美容上の問題ではあるが、臨床上問題とならないと考えられる。

以上のことから、日本人で認められたビマトプロスト点眼剤の副作用は、国内で報告されているラタノプロスト点眼剤の副作用（種類、発現頻度）と比較して、大きく変わるものではないと考えられた。なお、結膜充血等の発現頻度はビマトプロスト点眼剤の方が高いものの、炎症を伴うものではないことから、臨床上問題にならないと考えられた。また、国内で認められた副作用のうち、色素沈着及び睫毛異常の発現頻度は、国内で報告されているラタノプロスト

点眼剤と比較して大きく変わるものではなかった。

表 2.7.4-37 国内におけるラタノプロスト点眼剤の副作用報告

著者 (試験実施時期)	三嶋 弘 ⁴⁾ (1993-1995)	山田 西之 ⁵⁾ (1999)	小川 一郎 ⁶⁾ (1999-2000)	Chiba T ⁷⁾ (1999-2000)	原 岳 ⁸⁾ (1999-2000)	井上 賢治 ⁹⁾ (2002-2003)	3-01 試験 (参考)	
投与期間	52 週	49-238 日	10-14 カ月	12 カ月	6 カ月以上	6 カ月	52 週	
		単剤治療		併用治療			単剤治療	
対象患者数	119 症例	321 症例	276 症例	75 症例	112 症例	101 症例	136 症例	
副作用 の発現率	虹彩色素沈着	8.4%	0	24.6%	56.5%	51.6% (12 カ月)	31.7%	21.3%
	眼瞼色素沈着	0	40.4%*1	26.4%	0	0	5.9%	30.9%
	睫毛異常	0	0	12.6%*3	46.2%	0	0	0
	睫毛延長(成長)	0	0	0	0	0	50.5%	66.2%
	睫毛剛毛化	0	0	0	0	0	28.7%	5.9%
	多毛症	0	77.0%*2	0	0	0	0	6.6%
	産毛多毛(増加)	0	0	10.1%	0	0	37.6%	0
	結膜充血	22.7%	0	0	0	0	0	44.9%
	眼そう痒感	6.7%	0	0	0	0	0	0

文献 5)は眼瞼の色調変化と多毛について、文献 7)は虹彩色素沈着と睫毛異常について、文献 8)は虹彩色素沈着のみについてそれぞれ検討された。

*1：眼瞼の色調変化として評価。

*2：眼瞼の産毛が濃く、太く又は長くなった症例を示す。

*3：睫毛が濃く、太く又は長くなった症例を示す。

6) 国内試験におけるプロスタグラジン特有の有害事象に対する処置の比較

国内 903、904、3-03 及び 3-01 試験において有害事象として報告された結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着に対して処置が必要とされた症例の発現頻度及び処置内容を以下にまとめた。

[結膜充血に対する処置]

有害事象として報告された結膜充血に対して処置が必要とされた症例について、試験ごと、投与群ごとに表 2.7.4-38 に示した。

903 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 27.8% (5/18) に結膜充血が認められたが、処置の有無が不明の 1 例を除く 4 例に処置は施されなかった。0.03%ビマトプロスト点眼剤で 55.0% (11/20) に結膜充血が認められたが、すべて処置は必要とされなかった。一方、0.1%ビマトプロスト点眼剤では 82.4% (14/17) に認められ、21.4% (3/14) に治療薬が使用され、また 21.4% (3/14) は本剤の投与が中止された。14.3% (2/14) は本剤の投与が中止され、治療薬が使用された。

904 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 50.0% (45/90) に結膜充血が認められ、処置を行われた症例は 11.1% (5/45) で、その内訳は治験薬の中止に至った症例は 6.7% (3/45) で、うち 1 例は治療薬が使用された症例であった。その他、治療薬が使用された症例が 4.4% (2/45) であった。0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）では 8.0% (7/87) に結膜充血が認められ、14.3% (1/7) に治療薬が使用された。

3-03 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 42.9% (30/70) に結膜充血が認められ、3.3% (1/30) は睫毛を抜去され、6.7% (2/30) は本剤の投与が中止された。0.03%ビマトプロスト点眼剤では 41.6% (32/77) に結膜充血が認められ、3.1% (1/32) は本剤の投与が中止された。ラタノプロスト点眼剤では 20.5% (15/73) に結膜充血が認められ、6.7% (1/15) が結膜異物除去の処置を受けた。

3-01 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 44.9% (61/136) に結膜充血が認められ、1.6% (1/61) は睫毛を抜去され、9.8% (6/61) に治療薬が使用され、また 3.3% (2/61) は本剤の投与が中止された。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による結膜充血に対し、処置を必要とした割合は 0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤では同程度であったが、0.1%ビマトプロスト点眼剤では多い傾向がみられた。処置内容には濃度による明らかな違いはみられなかった。ビマトプロスト点眼剤においては、チモロール点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも結膜充血が高頻度に発現したが、処置を必要とした症例の割合に差はなかった。

表 2.7.4-38 国内臨床試験における結膜充血（有害事象）に対する処置の一覧

薬剤	処置	試験名（投与期間）				計
		903 試験 (14 日)	904 試験 (12 週)	3-03 試験 (12 週)	3-01 試験 (52 週)	
0.01%	睫毛抜去	0	—	1 (3.3%)	—	1 (2.9%)
	治療薬投与	0	—	0	—	0
	結膜異物除去	0	—	0	—	0
	治験薬中止	0	—	2 (6.7%)	—	2 (5.7%)
	なし	4 (80.0%)	—	27 (90.0%)	—	31 (88.6%)
	不明	1 (20.0%) ^{*2}	—	0	—	1 (2.9%)
	計 ^{*1}	5/18 (27.8%)	—	30/70 (42.9%)	—	35/88 (39.8%)
0.03%	睫毛抜去	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	治療薬投与	0	3 (6.7%)	0	6 (9.8%)	9 (6.0%)
	結膜異物除去	0	0	0	0	0
	治験薬中止	0	3 ^{*4} (6.7%)	1 (3.1%)	2 (3.3%)	6 ^{*4} (4.0%)
	なし	11 (100%)	40 (88.9%)	31 (96.9%)	52 (85.2%)	134 (89.9%)
	計 ^{*1}	11/20 (55.0%)	45/90 (50.0%)	32/77 (41.6%)	61/136 (44.9%)	149/323 (46.1%)
0.1%	睫毛抜去	0	—	—	—	0
	治療薬投与	3 (21.4%)	—	—	—	3 (21.4%)
	結膜異物除去	0	—	—	—	0
	治験薬中止	3 ^{*3} (21.4%)	—	—	—	3 ^{*3} (21.4%)
	なし	10 (71.4%)	—	—	—	10 (71.4%)
	計 ^{*1}	14/17 (82.4%)	—	—	—	14/17 (82.4%)
チモロール	睫毛抜去	—	0	—	—	0
	治療薬投与	—	1 (14.3%)	—	—	1 (14.3%)
	結膜異物除去	—	0	—	—	0
	治験薬中止	—	0	—	—	0
	なし	—	6 (85.7%)	—	—	6 (85.7%)
	計 ^{*1}	—	7/87 (8.0%)	—	—	7/87 (8.0%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*1：例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

*2：1 例処置不明

*3：治療薬投与症例と 2 例重複

*4：治療薬投与症例と 1 例重複

2.7
臨床概要

表 2.7.4-38 国内臨床試験における結膜充血（有害事象）に対する処置の一覧（つづき）

薬剤	処置	試験名（投与期間）				計
		903 試験 (14 日)	904 試験 (12 週)	3-03 試験 (12 週)	3-01 試験 (52 週)	
ラタノプロスト	睫毛抜去	–	–	0	–	0
	治療薬投与	–	–	0	–	0
	結膜異物除去	–	–	1 (6.7%)	–	1 (6.7%)
	治験薬中止	–	–	0	–	0
	なし	–	–	14 (93.3%)	–	14 (93.3%)
	計 ^{*1}	–	–	15/73 (20.5%)	–	15/73 (20.5%)
プラセボ	睫毛抜去	0	–	–	–	0
	治療薬投与	0	–	–	–	0
	結膜異物除去	0	–	–	–	0
	治験薬中止	0	–	–	–	0
	なし	1 (100%)	–	–	–	1 (100%)
	計 ^{*1}	1/19 (5.3%)	–	–	–	1/19 (5.3%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*1：例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

〔睫毛の成長〕

有害事象として報告された睫毛の成長に対して処置が必要とされた症例について、試験ごと、投与群ごとに表 2.7.4-39 に示した。

903 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 5.6% (1/18) に睫毛の成長が認められたが、処置は必要とされず回復した。0.03%ビマトプロスト点眼剤及び 0.1%ビマトプロスト点眼剤では睫毛の成長は発現しなかった。

904 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 33.3% (30/90) に睫毛の成長が認められたが、すべて処置は必要としなかった。チモロール点眼剤では 1.1% (1/87) に睫毛の成長が認められ、処置は必要としなかった。

3-03 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 27.1% (19/70) に睫毛の成長が認められ、5.3% (1/19) に睫毛抜去が行われた。0.03%ビマトプロスト点眼剤では 31.2% (24/77) に睫毛の成長が認められ、8.3% (2/24) に睫毛抜去が行われた。ラタノプロスト点眼剤では 16.4% (12/73) に睫毛の成長が認められたが、すべて処置は必要とされなかった。

3-01 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 66.2% (90/136) に睫毛の成長が認められ、12.2% (11/90) に睫毛抜去が行われ、3.3% (3/90) は本剤の投与が中止された。そのうちの 1.1% (1/90) は、睫毛抜去の処置が行われるとともに、本剤の投与が中止された症例であった。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による睫毛の成長に対し、処置を必要とした割合は 0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤とともに同程度であり、処置内容に関しては濃度による明らかな違いはみられなかった。しかし、ビマトプロスト点眼剤においては、チモロール点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも睫毛の成長の頻度は高く、症例数としては少ないものの睫毛抜去を必要とした症例が認められた。

2.7
臨床概要

表 2.7.4-39 国内臨床試験における睫毛の成長（有害事象）に対する処置の一覧

薬剤	処置	試験名（投与期間）				計
		903 試験 (14 日)	904 試験 (12 週)	3-03 試験 (12 週)	3-01 試験 (52 週)	
0.01%	睫毛拔去	0	—	1 (5.3%)	—	1 (5.0%)
	治験薬中止	0	—	0	—	0
	なし	1 (100%)	—	18 (94.7%)	—	19 (95.0%)
	計 ^{*1}	1/18 (5.6%)	—	19/70 (27.1%)	—	20/88 (22.7%)
0.03%	睫毛拔去	0	0	2 (8.3%)	11 (12.2%)	13 (9.0%)
	治験薬中止	0	0	0	3 ^{*2} (3.3%)	3 ^{*2} (2.1%)
	なし	0	30 (100%)	22 (91.7%)	77 (85.6%)	129 (89.6%)
	計 ^{*1}	0/20 (0%)	30/90 (33.3%)	24/77 (31.2%)	90/136 (66.2%)	144/323 (44.6%)
0.1%	睫毛拔去	0	—	—	—	0
	治験薬中止	0	—	—	—	0
	なし	0	—	—	—	0
	計 ^{*1}	0/17 (0%)	—	—	—	0/17 (0%)
チモロール	睫毛拔去	—	0	—	—	0
	治験薬中止	—	0	—	—	0
	なし	—	1 (100%)	—	—	1 (100%)
	計 ^{*1}	—	1/87 (1.1%)	—	—	1/87 (1.1%)
ラタノプロスト	睫毛拔去	—	—	0	—	0
	治験薬中止	—	—	0	—	0
	なし	—	—	12 (100%)	—	12 (100%)
	計 ^{*1}	—	—	12/73 (16.4%)	—	12/73 (16.4%)
プラセボ	睫毛拔去	0	—	—	—	0
	治験薬中止	0	—	—	—	0
	なし	0	—	—	—	0
	計 ^{*1}	0/19 (0%)	—	—	—	0/19 (0%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*1：例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

*2：睫毛拔去症例と1例重複

〔眼瞼色素沈着〕

有害事象として報告された眼瞼色素沈着に対して処置が必要とされた症例について、試験ごと、投与群ごとに表 2.7.4-40 に示した。

903 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び0.1%ビマトプロスト点眼剤のいずれにおいても眼瞼色素沈着は発現しなかった。

904 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 13.3% (12/90) に眼瞼色素沈着が認められ、8.3% (1/12) に治療薬が使用された。チモロール点眼剤では眼瞼色素沈着は発現しなかった。

3-03 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 12.9% (9/70) に眼瞼色素沈着が認められ、11.1% (1/9) で本剤の投与が中止された。0.03%ビマトプロスト点眼剤では 10.4% (8/77) に眼瞼色素沈着が認められ、12.5% (1/8) で本剤の投与が中止された。ラタノプロスト点眼剤では 5.5% (4/73) に眼瞼色素沈着が認められたが、すべて処置は必要とされなかった。

3-01 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 30.9% (42/136) に眼瞼色素沈着が認められ、7.1% (3/42) で本剤の投与が中止された。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による眼瞼色素沈着に対し、処置を必要とした割合は 0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤ともに同程度で、処置内容には濃度による明らかな違いはみられなかった。しかし、ビマトプロスト点眼剤においては、チモロール点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも眼瞼色素沈着の発現頻度は高く、症例数は少ないものの治療薬の投与又は治験薬の投与中止を必要とした症例が認められた。

2.7
臨床概要

表 2.7.4-40 国内臨床試験における眼瞼色素沈着（有害事象）に対する処置の一覧

薬剤	処置	試験名（投与期間）				計
		903 試験 (14 日)	904 試験 (12 週)	3-03 試験 (12 週)	3-01 試験 (52 週)	
0.01%	治療薬投与	0	—	0	—	0
	治験薬中止	0	—	1 (11.1%)	—	1 (11.1%)
	なし	0	—	8 (88.9%)	—	8 (88.9%)
	計 ^{*1}	0/18 (0%)	—	9/70 (12.9%)	—	9/88 (10.2%)
0.03%	治療薬投与	0	1(8.3%)	0	0	1 (1.6%)
	治験薬中止	0	0	1 (12.5%)	3 (7.1%)	4 (6.5%)
	なし	0	11 (91.7%)	7 (87.5%)	39 (92.9%)	57 (91.9%)
	計 ^{*1}	0/20 (0%)	12/90 (13.3%)	8/77 (10.4%)	42/136 (30.9%)	62/323 (19.2%)
0.1%	治療薬投与	0	—	—	—	0
	治験薬中止	0	—	—	—	0
	なし	0	—	—	—	0
	計 ^{*1}	0/17 (0%)	—	—	—	0/17 (0%)
チモロール	治療薬投与	—	0	—	—	0
	治験薬中止	—	0	—	—	0
	なし	—	0	—	—	0
	計 ^{*1}	—	0/87 (0%)	—	—	0/87 (0%)
ラタノプロスト	治療薬投与	—	—	0	—	0
	治験薬中止	—	—	0	—	0
	なし	—	—	4 (100%)	—	4 (100%)
	計 ^{*1}	—	—	4/73 (5.5%)	—	4/73 (5.5%)
プラセボ	治療薬投与	0	—	—	—	0
	治験薬中止	0	—	—	—	0
	なし	0	—	—	—	0
	計 ^{*1}	0/19 (0%)	—	—	—	0/19 (0%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*1：例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

〔虹彩色素沈着〕

有害事象として報告された虹彩色素沈着に対して処置が必要とされた症例について、試験ごと、投与群ごとに表 2.7.4-41 に示した。

903 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び0.1%ビマトプロスト点眼剤のいずれにおいても虹彩色素沈着は発現しなかった。

904 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤及びチモロール点眼剤でそれぞれ 12.2% (11/90) 及び 1.1% (1/87) に虹彩色素沈着が認められたが、すべて処置は必要とされず、また本剤の投与が中止された症例はみられなかった。

3-03 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤でそれぞれ 4.3% (3/70) 及び 1.4% (1/73) に虹彩色素沈着が認められたが、すべて処置は必要とされず、また本剤の投与が中止された症例はみられなかった。0.03%ビマトプロスト点眼剤に虹彩色素沈着は発現しなかった。

3-01 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 21.3% (29/136) に虹彩色素沈着が認められたが、すべて処置は必要とされず、また本剤の投与が中止された症例はみられなかった。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤、チモロール点眼剤及びラタノプロスト点眼剤のいずれの薬剤においても、虹彩色素沈着への処置を必要とした症例は認められなかった。

2.7
臨床概要

表 2.7.4-41 国内臨床試験における虹彩色素沈着（有害事象）に対する処置の一覧

薬剤	処置	試験名（投与期間）				計
		903 試験 (14 日)	904 試験 (12 週)	3-03 試験 (12 週)	3-01 試験 (52 週)	
0.01%	あり	0	—	0	—	0
	なし	0	—	3 (100%)	—	3 (100%)
	計 ^{*1}	0/18 (0%)	—	3/70 (4.3%)	—	3/88 (3.4%)
0.03%	あり	0	0	0	0	0
	なし	0	11 (100%)	0	29 (100%)	40 (100%)
	計 ^{*1}	0/20 (0%)	11/90 (12.2%)	0//77 (0%)	29/136 (21.3%)	40/323 (12.4%)
0.1%	あり	0	—	—	—	0
	なし	0	—	—	—	0
	計 ^{*1}	0/17 (0%)	—	—	—	0/17 (0%)
チモロール	あり	—	0	—	—	0
	なし	—	1 (100%)	—	—	1 (100%)
	計 ^{*1}	—	1/87 (1.1%)	—	—	1/87 (1.1%)
ラタノプロスト	あり	—	—	0	—	0
	なし	—	—	1 (100%)	—	1 (100%)
	計 ^{*1}	—	—	1/73 (1.4%)	—	1/73 (1.4%)
プラセボ	あり	0	—	—	—	0
	なし	0	—	—	—	0
	計 ^{*1}	0/19 (0%)	—	—	—	0/19 (0%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*1：例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

2.7.4.2.1.7 国内外での安全性の比較

1) 推奨用法・用量に関する安全性の比較

①国内外の臨床試験（第Ⅱ相試験）の比較 5.3.5.1-1, 5.3.5.1-5

国内で実施した臨床試験（903 試験）と海外で実施した日系人を対象とした臨床試験（024 試験）に関して、ビマトプロスト点眼剤の安全性の比較を行った。903 試験及び 024 試験における有害事象発現例数及び発現件数の一覧を表 2.7.4-42、903 試験及び 024 試験における副作用発現例数及び発現件数の一覧を表 2.7.4-43 に示した。

903 試験における有害事象は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 18 例中 9 例（50.0%）、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 20 例中 14 例（70.0%）、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 17 例中 17 例（100%）及びプラセボで 19 例中 5 例（26.3%）に認められた。また、有害事象の発現頻度について、Fisher 直接確率法で検定を行った結果、群間で統計学的に有意差があった ($P<0.0001$)。さらに、発現頻度について、Cochran-Armitage 傾向性検定を実施した結果、統計学的に有意差が認められ、用量依存的であることが示された ($P<0.0001$)。

副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 18 例中 6 例（33.3%）、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 20 例中 13 例（65.0%）、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 17 例中 14 例（82.4%）、プラセボで 19 例中 4 例（21.1%）に認められた。また、副作用の発現頻度について、Fisher 直接確率法で検定を行った結果、3 群間に有意差が認められた ($P=0.0005$)。さらに、発現頻度について、Cochran-Armitage 傾向性検定を実施した結果、統計学的に有意差が認められ、用量依存的であることが示された ($P<0.0001$)。

024 試験における有害事象は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 38 例中 3 例（7.9%）、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 35 例中 8 例（22.9%）及びプラセボで 38 例中 1 例（2.6%）に認められた。ビマトプロスト点眼剤で多く報告された有害事象は結膜充血及び眼瞼紅斑であった。結膜充血及び眼瞼紅斑は、統計学的に有意な群間差が認められ、発現率は 0.03%ビマトプロスト点眼剤の方がプラセボよりも高かった。

副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 38 例中 3 例（7.9%）、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 35 例中 7 例（20.0%）に副作用が認められたが、プラセボ点眼剤では副作用は認められなかつた。副作用の発現頻度はプラセボに比べ 0.03%ビマトプロスト点眼剤の方が高かつたが ($P=0.004$)、0.01%ビマトプロスト点眼剤とプラセボ、0.03%ビマトプロスト点眼剤と 0.01%ビマトプロスト点眼剤の間には有意な差は認められなかつた ($P=0.240$ 、 $P=0.179$)。また、結膜充血と眼瞼紅斑においても群間比較で有意差が認められた ($P=0.011$ 、 $P=0.030$)。これらの事象についてさらに個々の群間比較を行った結果、結膜充血の発現率はプラセボに比べ 0.03%ビマトプロスト点眼剤の方が有意に高かつた ($P=0.010$)。

024 試験の有害事象及び副作用発現率は 903 試験に比べて低く、この結果は、米国及び日本で実施した他の試験に比べても低い結果であった。903 試験及び 024 試験のいずれにおいても安全性評価に関連する観察・検査項目はほぼ同じであり、特に結膜充血については、評価を統一するためにグレーディングの標準写真を使用しており、有害事象の評価方法について相違はないと考えられた。また、各試験の患者背景において、年齢分布以外に違いは認められず、年

2.7 臨床概要

齢についても明らかな因子と考えにくいことから 903 試験と 024 試験の有害事象の発現頻度に相違が認められた原因を特定することはできなかった。

以上の結果より、024 試験、903 試験で副作用として認められた事象には類似性が見られ、両試験ともに濃度依存的に副作用の発現頻度が増加する傾向が窺われた。また、両試験で多く発現した結膜充血の発現率は 0.01%ビマトプロスト点眼剤の方が 0.03%ビマトプロスト点眼剤よりも低かった。

表 2.7.4-42 903 試験及び 024 試験における有害事象発現例数及び発現率

有害事象名 【MedDRA(Ver. 9.0) PT】	903 試験				024 試験		
	0.01% (n=18)	0.03% (n=20)	0.1% (n=17)	プラセボ (n=19)	0.01% (n=38)	0.03% (n=35)	プラセボ (n=38)
全体	9(50.0%)	14(70.0%)	17(100%)	5(26.3%)	3(7.9%)	8(22.9%)	1(2.6%)
<眼障害>							
結膜充血	5(27.8%)	11(55.0%)	14(82.4%)	1(5.3%)	2(5.3%)	7(20.0%)	0(0%)
角膜びらん	3(16.7%)	4(20.0%)	0(0%)	4(21.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
涙液分泌低下	4(22.2%)	2(10.0%)	3(17.6%)	3(15.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
結膜浮腫	0(0%)	2(10.0%)	4(23.5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼瞼浮腫	0(0%)	1(5.0%)	2(11.8%)	0(0%)	0(0%)	1(2.9%)	0(0%)
眼瞼紅斑	0(0%)	1(5.0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	3(8.6%)	0(0%)
眼の異常感	1(5.6%)	0(0%)	0(0%)	1(5.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼脂	0(0%)	0(0%)	2(11.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
睫毛の成長	1(5.6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
網膜出血	0(0%)	0(0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼刺激	0(0%)	0(0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼そう痒症	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.9%)	0(0%)
眼の異物感	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.9%)	0(0%)
虹彩炎	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	0(0%)	0(0%)
<全身障害及び投与局所様態>							
滴下投与部位そう痒感	1(5.6%)	1(5.0%)	2(11.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
滴下投与部位刺激感	1(5.6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
発熱	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

表 2.7.4-42 903 試験及び 024 試験における有害事象発現例数及び発現率（つづき）

有害事象名 【MedDRA(Ver. 9.0) PT】	903 試験				024 試験		
	0.01% (n=18)	0.03% (n=20)	0.1% (n=17)	プラセボ (n=19)	0.01% (n=38)	0.03% (n=35)	プラセボ (n=38)
<胃腸障害>							
口唇炎	0(0%)	0(0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<神経系障害>							
頭痛	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)
<腎及び尿路障害>							
頻尿	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)
<臨床検査>							
視野検査異常	0(0%)	0(0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼圧上昇	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	0(0%)	0(0%)

表 2.7.4-43 903 試験及び 024 試験における副作用発現例数及び発現率

副作用名 【MedDRA(Ver. 9.0) PT】	903 試験				024 試験		
	0.01% (n=18)	0.03% (n=20)	0.1% (n=17)	プラセボ (n=19)	0.01% (n=38)	0.03% (n=35)	プラセボ (n=38)
全体	6(33.3%)	13(65.0%)	14(82.4%)	4(21.1%)	3(7.9%)	7(20.0%)	0(0%)
<眼障害>							
結膜充血	4(22.2%)	11(55.0%)	13(76.5)	1(5.3%)	2(5.3%)	6(17.1%)	0(0%)
角膜びらん	0(0%)	3(15.0%)	0(0%)	3(15.8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
涙液分泌低下	2(11.1%)	1(5.0%)	1(5.9%)	2(10.5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
結膜浮腫	0(0%)	2(10.0%)	3(17.6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼瞼浮腫	0(0%)	1(5.0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	1(2.9%)	0(0%)
眼瞼紅斑	0(0%)	1(5.0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	3(8.6%)	0(0%)
眼の異常感	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼脂	0(0%)	0(0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
睫毛の成長	1(5.6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼刺激	0(0%)	0(0%)	1(5.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
眼そゝ痒症	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.9%)	0(0%)
眼の異物感	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.9%)	0(0%)
虹彩炎	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	0(0%)	0(0%)
<全身障害及び投与局所様態>							
滴下投与部位そゝ痒感	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
滴下投与部位刺激感	1(5.6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<臨床検査>							
眼圧上昇	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	0(0%)	0(0%)

②プロスタグランジン特有の有害事象（結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着）についての国内外の臨床試験の比較

..... 5.3.5.1-1, 5.3.5.1-3, 5.3.5.1-4, 5.3.5.1-5
国内 903 試験（第 II 相試験）、海外 024 試験（米国在住日本人を対象とした第 II 相試験）、海外 002 試験（第 II 相試験）及び国内 3-03 試験（第 III 相試験）におけるプラセボ、0.01%ビマトプロスト点眼剤、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び 0.1%ビマトプロスト点眼剤で認められた結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着について、程度分類、発現までの投与日数及び転帰に関して、以下にまとめた。

〔結膜充血〕

各試験において有害事象として報告された結膜充血の程度分類別の発現状況を表 2.7.4-44 に、副作用を表 2.7.4-45 に示した。また、これらの発現までの投与日数を表 2.7.4-46（有害事象）及び表 2.7.4-47（副作用）に、転帰を表 2.7.4-48（有害事象）及び表 2.7.4-49（副作用）に示した。

発現頻度及び程度について〔表 2.7.4-44、表 2.7.4-45〕

0.01%ビマトプロスト点眼剤の 903、024、3-03 及び 002 試験における結膜充血（有害事象）の発現頻度はそれぞれ 27.8% (5/18)、5.3% (2/38)、42.9% (30/70) 及び 15.0% (3/20) であり、ほとんどが軽度と判定され、重度と判定されたものはなかった。

0.03%ビマトプロスト点眼剤の 903、024、3-03 及び 002 試験における発現頻度はそれぞれ 55.0% (11/20)、20.0% (7/35)、41.6% (32/77) 及び 5.0% (1/20) であり、ほとんどが軽度と判定され、重度と判定されたものはなかった。

0.1%ビマトプロスト点眼剤では、国内 903 試験において 82.4% (14/17) に結膜充血が有害事象として認められ、このうち軽度と判定されたものが 58.8% (10/17) と最も多く、次いで中等度と判定されたものが 23.5% (4/17) であり、重度と判定されたものはなかった。

プラセボでは、903 試験において 5.3% (1/19) に発現し、軽度と判定されたが、024 及び 002 試験においては発現しなかった。

国内 903 試験では 0.1%ビマトプロスト点眼剤、0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤の順に、米国在住日本人を対象とした海外 024 試験では 0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤の順に多く認められたが、国内 3-03 試験では 0.03%ビマトプロスト点眼剤及び 0.01%ビマトプロスト点眼剤の発現頻度はほぼ同程度であり、海外 002 試験では 0.03%ビマトプロスト点眼剤に比べ 0.01%ビマトプロスト点眼剤に多く認められた。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による結膜充血は国内外のいずれの試験においても軽度と判定されたものが多くみられた。異なる結果がみられる試験（海外 002 試験）もあるが、ほとんどの試験（国内 903 及び 3-03 試験、海外 024 試験）において 0.03%ビマトプロスト点眼剤の発現頻度は 0.01%ビマトプロスト点眼剤と比較して同程度か高い頻度を示した。なお、副作用と判定された結膜充血の発現頻度及び程度は、有害事象と比較して大きな違いはなかった。

発現時期について [表 2.7.4-46、表 2.7.4-47]

国内 903 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤では投与 7 日以内に全例（それぞれ 4 例及び 11 例）、0.1%ビマトプロスト点眼剤で投与 14 日以内に全 14 例、またプラセボでは投与開始日に結膜充血（有害事象）が発現した。

米国在住日本人を対象とした海外 024 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤では投与 7 日以内に全 2 例が発現し、0.03%ビマトプロスト点眼剤で投与 14 日以内に全 7 例が発現した。

国内 3-03 試験では、最も多く発現がみられた時期は 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 8～14 日 [46.7% (14/30)]、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 0～7 日 [37.5% (12/32)] であった。0.01%ビマトプロスト点眼剤では投与 14 日以内に 70.0% (21/30) が、また投与 28 日以内に 86.7% (26/30) が発現した。0.03%ビマトプロスト点眼剤では投与 14 日以内に 65.6% (21/32) が、また投与 28 日以内に 90.6% (29/32) 例が発現した。

海外 002 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤で投与 7 日以内にいずれも全例（それぞれ 3 例及び 1 例）が発現した。

以上の結果より、国内外いずれの試験においてもビマトプロスト点眼剤による結膜充血の発現時期に濃度による明らかな違いはみられなかった。国内 3-03 試験では、投与期間が異なることから投与後期での発現がみられたが、投与 14 日後までに比較的多く発現する傾向は国内外でほぼ同様であった。

なお、副作用と判定された結膜充血の発現までの投与日数は、有害事象と比較して大きな違いはなかった。

転帰について [表 2.7.4-48、表 2.7.4-49]

国内 903 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤では発現から 28 日以内に全 4 例、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び 0.1%ビマトプロスト点眼剤で発現から 56 日以内に全例（それぞれ 11 例及び 14 例）、またプラセボでは発現から 22 日後に結膜充血（有害事象）が回復した。

米国在住日本人を対象とした海外 024 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤では全 2 例が投与期間中には回復しなかった。0.03%ビマトプロスト点眼剤で 42.9% (3/7) が発現から 14 日以内に回復し、57.1% (4/7) が投与期間中には回復しなかった。

国内 3-03 試験では、転帰時期で最も多かったのは 0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤とともに 85～168 日であった〔それぞれ 26.7% (8/30) 及び 43.8% (14/32)〕。0.01%ビマトプロスト点眼剤の 6.7% (2/30) が未回復であった。

海外 002 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤では発現から 15～28 日の間に全 3 例が回復した。0.03%ビマトプロスト点眼剤の 1 例が発現から 15～28 日の間に回復した。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による結膜充血は、国内外のいずれの試験においても、回復時期に濃度による明らかな違いはみられなかった。なお、副作用と判定された結膜充血の転帰は、有害事象と比較して大きな違いはなかった。

表 2.7.4-44 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における結膜充血（有害事象）の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				0.1%				プラセボ				
	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	
日本人	903 試験	5(27.8%)	0	0	5(27.8%)	11(55.0%)	0	0	11(55.0%)	10(58.8%)	4(23.5%)	0	14(82.4%)	1(5.3%)	0	0	1(5.3%)
	024 試験	2(5.3%)	0	0	2(5.3%)	4(11.4%)	3(8.6%)	0	7(20.0%)	—	—	—	0	0	0	0	
	3-03 試験	27(38.6%)	3(4.3%)	0	30(42.9%)	26(33.8%)	6(7.8%)	0	32(41.6%)	—	—	—	—	—	—	—	
	計	34(27.0%)	3(2.4%)	0	37(29.4%)	41(31.1%)	9(6.8%)	0	50(37.9%)	10(58.8%)	4(23.5%)	0	14(82.4%)	1(1.8%)	0	0	1(1.8%)
外国人	002 試験	1(5.0%)	2(10.0%)	0	3(15.0%)	1(5.0%)	0	0	1(5.0%)	—	—	—	0	0	0	0	

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=18、024 試験；n=38、3-03 試験；n=70、日本人計；n=126、002 試験；n=20

0.03%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=20、024 試験；n=35、3-03 試験；n=77、日本人計；n=132、002 試験；n=20

0.1%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=17

プラセボ：903 試験；n=19、024 試験；n=38、日本人計；n=57、002 試験；n=20

表 2.7.4-45 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における結膜充血（副作用）の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				0.1%				プラセボ				
	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	
日本人	903 試験	4(22.2%)	0	0	4(22.2%)	11(55.0%)	0	0	11(55.0%)	10(58.8%)	3(17.6%)	0	13(76.5%)	1(5.3%)	0	0	1(5.3%)
	024 試験	2(5.3%)	0	0	2(5.3%)	3(8.6%)	3(8.6%)	0	6(17.1%)	—	—	—	0	0	0	0	
	3-03 試験	26(37.1%)	3(4.3%)	0	29(41.4%)	25(32.5%)	6(7.8%)	0	31(40.3%)	—	—	—	—	—	—	—	
	計	32(25.4%)	3(2.4%)	0	35(27.8%)	39(29.5%)	9(6.8%)	0	48(36.4%)	10(58.8%)	3(17.6%)	0	13(76.5%)	1(1.8%)	0	0	1(1.8%)
外国人	002 試験	1(5.0%)	2(10.0%)	0	3(15.0%)	1(5.0%)	0	0	1(5.0%)	—	—	—	0	0	0	0	

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=18、024 試験；n=38、3-03 試験；n=70、日本人計；n=126、002 試験；n=20

0.03%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=20、024 試験；n=35、3-03 試験；n=77、日本人計；n=132、002 試験；n=20

0.1%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=17

プラセボ：903 試験；n=19、024 試験；n=38、日本人計；n=57、002 試験；n=20

表 2.7.4-46 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における結膜充血（有害事象）の発現までの投与日数（例数）

発現までの 投与日数	0.01%					0.03%					0.1%	プラセボ				
	日本人				外国人	日本人				外国人	日本人	日本人			外国人	
	903 試験 ^{※2} (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)	
0～7 日 (～1 週)	4(100%)	2(100%)	7(23.3%)	13(36.1%)	3(100%)	11(100%)	6(85.7%)	12(37.5%)	29(58.0%)	1(100%)	13(92.9%)	1(100%)	0	1(100%)	0	
8～14 日 (～2 週)	0	0	14(46.7%)	14(38.9%)	0	0	1(14.3%)	9(28.1%)	10(20.0%)	0	1(7.1%)	0	0	0	0	
15～21 日 (～3 週)	0	—	3(10.0%)	3(8.3%)	0	0	—	2(6.3%)	2(4.0%)	0	0	0	—	—	0	
22～28 日 (～4 週)	—	—	2(6.7%)	2(5.6%)	0	—	—	6(18.8%)	6(12.0%)	0	—	—	—	—	0	
29～56 日 (～8 週)	—	—	3(10.0%)	3(8.3%)	0	—	—	2(6.3%)	2(4.0%)	0	—	—	—	—	0	
57～84 日 (～12 週)	—	—	1(3.3%)	1(2.8%)	—	—	—	1(3.1%)	1(2.0%)	—	—	—	—	—	—	
85 日以降	—	—	0	0	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—	—	
計 ^{※1}	4(22.2%)	2(5.3%)	30(42.9%)	36(28.6%)	3(15.0%)	11(55.0%)	7(20.0%)	32(41.6%)	50(37.9%)	1(5.0%)	14(82.4%)	1(5.3%)	0	1(1.8%)	0	

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※1 : () 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

※2 : 1 例は、発現までの投与日数が不明のため当該表には記載していない。

表 2.7.4-47 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における結膜充血（副作用）の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%					0.03%					0.1%	プラセボ			
	日本人				外国人	日本人				外国人	日本人	日本人			外国人
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)
0～7 日 (～1 週)	4(100%)	2(100%)	7(24.1%)	13(37.1%)	3(100%)	11(100%)	5(83.3%)	12(38.7%)	28(58.3%)	1(100%)	13(100%)	1(100%)	0	1(100%)	0
8～14 日 (～2 週)	0	0	14(48.3%)	14(40.0%)	0	0	1(16.7%)	9(29.0%)	10(20.8%)	0	0	0	0	0	0
15～21 日 (～3 週)	0	—	2(6.9%)	2(5.7%)	0	0	—	2(6.5%)	2(4.2%)	0	—	0	—	—	0
22～28 日 (～4 週)	—	—	2(6.9%)	2(5.7%)	0	—	—	6(19.4%)	6(12.5%)	0	—	—	—	—	0
29～56 日 (～8 週)	—	—	3(10.3%)	3(8.6%)	0	—	—	1(3.2%)	1(2.1%)	0	—	—	—	—	0
57～84 日 (～12 週)	—	—	1(3.4%)	1(2.9%)	—	—	—	1(3.2%)	1(2.1%)	—	—	—	—	—	—
85 日以降	—	—	0	0	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—	—
計*	4(22.2%)	2(5.3%)	29(41.4%)	35(27.8%)	3(15.0%)	11(55.0%)	6(17.1%)	31(40.3%)	48(36.4%)	1(5.0%)	13(76.5%)	1(5.3%)	0	1(1.8%)	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※ : () 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

表 2.7.4-48 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における結膜充血（有害事象）の転帰（例数）

回復・軽快 までの日数	0.01%				0.03%				0.1%		プラセボ				
	日本人			外国人	日本人			外国人	日本人	日本人			外国人		
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=35)	024 試験 (n=77)	3-03 試験 (n=132)	計 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)	
0～7 日 (～1 週)	2(50.0%)	0	0	2(5.6%)	0	2(18.2%)	2(28.6%)	1(3.1%)	5(10.0%)	0	5(35.7%)	0	0	0	
8～14 日 (～2 週)	1(25.0%)	0	3(10.0%)	4(11.1%)	0	3(27.3%)	1(14.3%)	2(6.3%)	6(12.0%)	0	4(28.6%)	0	0	0	
15～28 日 (～4 週)	1(25.0%)	0	2(6.7%)	3(8.3%)	3(100%)	5(45.5%)	0	1(3.1%)	6(12.0%)	1(100%)	4(28.6%)	1(100%)	0	1(100%)	0
29～56 日 (～8 週)	0	0	4(13.3%)	4(11.1%)	0	1(9.1%)	0	4(12.5%)	5(10.0%)	0	1(7.1%)	0	0	0	0
57～84 日 (～12 週)	0	0	7(23.3%)	7(19.4%)	0	0	0	8(25.0%)	8(16.0%)	0	0	0	0	0	0
85～168 日 (～24 週)	0	0	8(26.7%)	8(22.2%)	0	0	0	14(43.8%)	14(28.0%)	0	0	0	0	0	0
169 日以降	0	0	4(13.3%)	4(11.1%)	0	0	0	2(6.3%)	2(4.0%)	0	0	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	0	2(100.0%)	2(6.7%)	4(11.1%)	0	0	4(57.1%)	0	4(8.0%)	0	0	0	0	0	0
計 ^{※2}	4(22.2%)	2(5.3%)	30(42.9%)	36(28.6%)	3(15.0%)	11(55.0%)	7(20.0%)	32(41.6%)	50(37.9%)	1(5.0%)	14(82.4%)	1(5.3%)	0	1(1.8%)	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：() 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

※3：1 例は、回復または軽快までの日数が不明のため当該表には記載していない。

表 2.7.4-49 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における結膜充血（副作用）の転帰（例数）

回復・軽快 までの日数	0.01%					0.03%					0.1%	プラセボ			
	日本人				外国人	日本人				外国人	日本人	日本人			外国人
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)
0～7 日 (~1 週)	2(50.0%)	0	0	2(5.7%)	0	2(18.2%)	1(16.7%)	0	3(6.8%)	0	4(30.8%)	0	0	0	0
8～14 日 (~2 週)	1(25.0%)	0	3(10.3%)	4(11.4%)	0	3(27.3%)	1(16.7%)	2(6.5%)	6(13.6%)	0	4(30.8%)	0	0	0	0
15～28 日 (~4 週)	1(25.0%)	0	2(6.9%)	3(8.6%)	3(100%)	5(45.5%)	0	1(3.2%)	6(13.6%)	1(100.0%)	4(30.8%)	1(100%)	0	1(100%)	0
29～56 日 (~8 週)	0	0	4(13.8%)	4(11.4%)	0	1(9.1%)	0	4(12.9%)	5(11.4%)	0	1(7.7%)	0	0	0	0
57～84 日 (~12 週)	0	0	6(20.7%)	6(17.1%)	0	0	0	8(25.8%)	8(18.2%)	0	0	0	0	0	0
85～168 日 (~24 週)	0	0	8(27.6%)	8(22.9%)	0	0	0	14(45.2%)	14(31.8%)	0	0	0	0	0	0
169 日以降	0	0	4(13.8%)	4(11.4%)	0	0	0	2(6.5%)	2(4.5%)	0	0	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	0	2(100%)	2(6.9%)	4(11.4%)	0	0	4(66.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0
計 ^{※2}	4(22.2%)	2(5.3%)	29(41.4%)	35(27.8%)	3(15.0%)	11(55.0%)	6(17.1%)	31(40.3%)	44(33.3%)	1(5.0%)	13(76.5%)	1(5.3%)	0(0.0%)	1(1.8%)	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：() 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

[睫毛の成長]

各試験において有害事象として報告された睫毛の成長の程度分類別の発現状況を表 2.7.4-50 に示した。また、これらの発現までの投与日数を表 2.7.4-51 に、転帰を表 2.7.4-52 に示した。なお、各試験において報告された有害事象はすべて副作用と判定されたため、有害事象及び副作用を一つの表として示した。

発現頻度及び程度について〔表 2.7.4-50〕

国内 903 試験において、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 5.6% (1/18) に睫毛の成長が発現し、軽度と判定された。0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.1%ビマトプロスト点眼剤及びプラセボでは睫毛の成長の発現がみられなかった。

海外 024 試験(米国在住日本人対象)及び海外 002 試験では睫毛の成長の発現がみられなかつた。

国内 3-03 試験では 0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤での発現頻度はそれぞれ 27.1% (19/70) 及び 31.2% (24/77) であり、ほとんどが軽度と判定され、重度と判定されたものはなかった。

以上の結果より、国内外の第 II 相試験では 903 試験の 1 例を除き睫毛の成長はみられず、国内 3-03 試験における発現頻度及び程度は、濃度による明らかな違いはみられなかった。

発現時期について〔表 2.7.4-51〕

国内 903 試験において 0.01%ビマトプロスト点眼剤で睫毛の成長が発現した 1 例の発現時期は投与 14 日後であった。

国内 3-03 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤とともに全例が投与 22 日以降に発現した。最も多く発現がみられた時期はいずれも 57~84 日であったた〔それぞれ 47.4% (9/19) 及び 45.8% (11/24) 〕。

以上の結果より、国内外の第 II 相試験では 903 試験の 1 例を除き睫毛の成長はみられず、国内 3-03 試験における発現時期に濃度による明らかな違いはみられなかった。

転帰について〔表 2.7.4-52〕

国内 903 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤で発現した 1 例は発現から 4 日後に回復した。

国内 3-03 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤では 57 日以降に 57.9% (11/19) が、0.03%ビマトプロスト点眼剤では発現から 29 日以降に 54.2% (13/24) が回復した。未回復症例はそれぞれ 42.1% (8/19) 及び 45.8% (11/24) であった。

以上の結果より、国内外の第 II 相試験では 903 試験の 1 例を除き睫毛の成長はみられず、国内 3-03 試験における回復時期に濃度による明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.4-50 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における睫毛の成長の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				0.1%				プラセボ			
	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
日本人	903 試験	1(5.6%)	0	0	1(5.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	024 試験	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0
	3-03 試験	17(24.3%)	2(2.9%)	0	19(27.1%)	21(27.3%)	3(3.9%)	0	24(31.2%)	—	—	—	—	—	—	—
	計	18(14.3%)	2(1.6%)	0	20(15.9%)	21(15.9%)	3(2.3%)	0	24(18.2%)	0	0	0	0	0	0	0
外国人	002 試験	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=18、024 試験；n=38、3-03 試験；n=70、日本人計；n=126、002 試験；n=20

0.03%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=20、024 試験；n=35、3-03 試験；n=77、日本人計；n=132、002 試験；n=20

0.1%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=17

プラセボ：903 試験；n=19、024 試験；n=38、日本人計；n=57、002 試験；n=20

表 2.7.4-51 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における睫毛の成長の発現までの投与日数（例数）

発現までの 投与日数	0.01%					0.03%					0.1%	プラセボ			
	日本人				外国人	日本人				外国人	日本人	日本人			外国人
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)
0～7 日 (~1 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8～14 日 (~2 週)	1(100%)	0	0	1(5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15～21 日 (~3 週)	—	—	0	0	—	—	0	0	0	0	—	—	—	—	0
22～28 日 (~4 週)	—	—	2(10.5%)	2(10.0%)	0	—	—	5(20.8%)	5(20.8%)	0	—	—	—	—	0
29～56 日 (~8 週)	—	—	6(31.6%)	6(30.0%)	0	—	—	3(12.5%)	3(12.5%)	0	—	—	—	—	0
57～84 日 (~12 週)	—	—	9(47.4%)	9(45.0%)	—	—	—	11(45.8%)	11(45.8%)	—	—	—	—	—	—
85 日以降	—	—	2(10.5%)	2(10.0%)	—	—	—	5(20.8%)	5(20.8%)	—	—	—	—	—	—
計*	1(5.6%)	0	19(27.1%)	20(15.9%)	0	0	0	24(31.2%)	24(18.2%)	0	0	0	0	0	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

* : () 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

表 2.7.4-52 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における睫毛の成長の転帰（例数）

回復・軽快までの日数	0.01%					0.03%					0.1%	プラセボ			
	日本人				外国人	日本人				外国人	日本人	日本人			外国人
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)
0～7 日 (~1 週)	1(100%)	0	0	1(5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8～14 日 (~2 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15～28 日 (~4 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29～56 日 (~8 週)	0	0	0	0	0	0	0	3(12.5%)	3(12.5%)	0	0	0	0	0	0
57～84 日 (~12 週)	0	0	1(5.3%)	1(5.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85～168 日 (~24 週)	0	0	4(21.1%)	4(20.0%)	0	0	0	8(33.3%)	8(33.3%)	0	0	0	0	0	0
169 日以降	0	0	6(31.6%)	6(30.0%)	0	0	0	2(8.3%)	2(8.3%)	0	0	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	0	0	8(42.1%)	8(40.0%)	0	0	0	11(45.8%)	11(45.8%)	0	0	0	0	0	0
計 ^{※2}	1(5.6%)	0	19(27.1%)	20(15.9%)	0	0	0	24(31.2%)	24(18.2%)	0	0	0	0	0	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※1：追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：() 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

〔眼瞼色素沈着〕

各試験における眼瞼色素沈着の程度分類別の発現状況を表 2.7.4-53 に示した。また、これらの発現までの投与日数を表 2.7.4-54 に、転帰を表 2.7.4-55 に示した。なお、各試験において報告された有害事象はすべて副作用と判定されたため、有害事象及び副作用を一つの表として示した。

国内 903 試験、米国在住日本人を対象とした海外 024 試験及び海外 002 試験では眼瞼色素沈着の発現がみられなかった。

国内 3-03 試験では 0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤の発現頻度はそれぞれ 12.9% (9/70) 及び 10.4% (8/77) であり、0.03%ビマトプロスト点眼剤の中等度 1 例 (1.3%) を除くすべてが軽度と判定され、重度と判定されたものはなかった。

0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤ともに全例が投与 22 日以降に発現した。

0.01%ビマトプロスト点眼剤及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤ともに発現から 57 日以降にそれぞれ 66.7% (6/9) 及び 100% (8/8) が回復した。0.01%ビマトプロスト点眼剤の未回復症例は 33.3% (3/9) であった。

以上の結果より、国内外の第 II 相試験では眼瞼色素沈着はみられず、国内 3-03 試験における発現頻度、程度、発現時期及び転帰に濃度による明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.4-53 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における眼瞼色素沈着の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				0.1%				プラセボ			
	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
日本人	903 試験	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	024 試験	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0
	3-03 試験	9(12.9%)	0	0	9(12.9%)	7(9.1%)	1(1.3%)	0	8(10.4%)	—	—	—	—	—	—	—
	計	9(7.1%)	0	0	9(7.1%)	7(5.3%)	1(0.8%)	0	8(6.1%)	0	0	0	0	0	0	0
外国人	002 試験	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=18、024 試験；n=38、3-03 試験；n=70、日本人計；n=126、002 試験；n=20

0.03%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=20、024 試験；n=35、3-03 試験；n=77、日本人計；n=132、002 試験；n=20

0.1%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=17

プラセボ：903 試験；n=19、024 試験；n=38、日本人計；n=57、002 試験；n=20

表 2.7.4-54 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における眼瞼色素沈着の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%				0.03%				0.1%	プラセボ				
	日本人			外国人	日本人			外国人	日本人	日本人			外国人	
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)
0～7 日 (～1 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8～14 日 (～2 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15～21 日 (～3 週)	0	—	0	0	0	0	—	0	0	0	—	0	—	0
22～28 日 (～4 週)	—	—	2(22.2%)	2(22.2%)	0	—	—	1(12.5%)	1(12.5%)	0	—	—	—	0
29～56 日 (～8 週)	—	—	2(22.2%)	2(22.2%)	0	—	—	5(62.5%)	5(62.5%)	0	—	—	—	0
57～84 日 (～12 週)	—	—	4(44.4%)	4(44.4%)	—	—	—	2(25.0%)	2(25.0%)	—	—	—	—	—
85 日以降	—	—	1(11.1%)	1(11.1%)	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—
計*	0	0	9(12.9%)	9(7.1%)	0	0	0	8(10.4%)	8(6.1%)	0	0	0	0	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※ : () 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

表 2.7.4-55 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における眼瞼色素沈着の転帰（例数）

回復・軽快 までの日数	0.01%				0.03%				0.1%	プラセボ					
	日本人			外国人	日本人			外国人	日本人	日本人		外国人			
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)
0～7 日 (~1 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8～14 日 (~2 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15～28 日 (~4 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29～56 日 (~8 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57～84 日 (~12 週)	0	0	2(22.2%)	2(22.2%)	0	0	0	1(12.5%)	1(12.5%)	0	0	0	0	0	0
85～168 日 (~24 週)	0	0	3(33.3%)	3(33.3%)	0	0	0	5(62.5%)	5(62.5%)	0	0	0	0	0	0
169 日以降	0	0	1(11.1%)	1(11.1%)	0	0	0	2(25.0%)	2(25.0%)	0	0	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	0	0	3(33.3%)	3(33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計 ^{※2}	0	0	9(12.9%)	9(7.1%)	0	0	0	8(10.4%)	8(6.1%)	0	0	0	0	0	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※1：追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：() 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

〔虹彩色素沈着〕

各試験における虹彩色素沈着の程度分類別の発現状況を表 2.7.4-56 に示した。また、これらの発現までの投与日数を表 2.7.4-57 に、転帰を表 2.7.4-58 に示した。なお、各試験において報告された有害事象はすべて副作用と判定されたため、有害事象及び副作用を一つの表として示した。

国内 903 試験、米国在住日本人を対象とした海外 024 試験及び海外 002 試験では虹彩色素沈着の発現がみられなかった。

国内 3-03 試験では 0.01% ビマトプロスト点眼剤では 4.3% (3/70) に認められ、すべて軽度と判定された。このうち 2 例は発現から 169 日以降に軽快したが、1 例 (33.3%) が未回復であった。0.03% ビマトプロスト点眼剤では虹彩色素沈着の発現がみられなかった。

以上の結果より、国内 3-03 試験の 0.01% ビマトプロスト点眼剤における 3 例を除く他の試験では虹彩色素沈着の発現がみられなかったため、用量間及び国内外の差異を検討することはできなかった。

表 2.7.4-56 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における虹彩色素沈着の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				0.1%				プラセボ			
	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
日本人	903 試験	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	024 試験	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0
	3-03 試験	3(4.3%)	0	0	3(4.3%)	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	計	3(2.4%)	0	0	3(2.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外国人	002 試験	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	0	0	0	0

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=18、024 試験；n=38、3-03 試験；n=70、日本人計；n=126、002 試験；n=20

0.03%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=20、024 試験；n=35、3-03 試験；n=77、日本人計；n=132、002 試験；n=20

0.1%ビマトプロスト点眼剤：903 試験；n=17

プラセボ：903 試験；n=19、024 試験；n=38、日本人計；n=57、002 試験；n=20

表 2.7.4-57 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における虹彩色素沈着の発現までの投与日数（例数）

発現までの 投与日数	0.01%					0.03%					0.1%	プラセボ			
	日本人				外国人	日本人				外国人	日本人	日本人		外国人	
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)
0～7 日 (～1 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8～14 日 (～2 週)	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15～21 日 (～3 週)	0	—	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—	—	—	0
22～28 日 (～4 週)	—	—	0	0	0	—	—	0	0	0	—	—	—	—	0
29～56 日 (～8 週)	—	—	1(33.3%)	1(33.3%)	0	—	—	0	0	0	—	—	—	—	0
57～84 日 (～12 週)	—	—	1(33.3%)	1(33.3%)	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—	—
85 日以降	—	—	0	0	—	—	—	0	0	—	—	—	—	—	—
計*	0	0	3(4.3%)	3(2.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

*: () 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

表 2.7.4-58 ビマトプロスト点眼剤の海外及び国内臨床試験における虹彩色素沈着の転帰（例数）

回復・軽快までの日数	0.01%					0.03%					0.1%	プラセボ			
	日本人				外国人	日本人				外国人	日本人	日本人			外国人
	903 試験 (n=18)	024 試験 (n=38)	3-03 試験 (n=70)	計 (n=126)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=20)	024 試験 (n=35)	3-03 試験 (n=77)	計 (n=132)	002 試験 (n=20)	903 試験 (n=17)	903 試験 (n=19)	024 試験 (n=38)	計 (n=57)	002 試験 (n=20)
0～7 日 (~1 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8～14 日 (~2 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15～28 日 (~4 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29～56 日 (~8 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57～84 日 (~12 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85～168 日 (~24 週)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
169 日以降	0	0	2(66.7%)	2(66.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計 ^{※2}	0	0	3(4.3%)	3(2.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

() 内は発生例数あたりの割合を示す。

※1：追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：() 内は安全性解析対象例数あたりの発現率を示す。

③プロスタグランジン特有の有害事象（結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着）についてのラタノプロストとの比較

..... 5.3.5.1-3, 5.3.5.1-10, 5.3.5.1-13, 5.3.5.1-14

0.005%ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）を比較対照として実施された国内3-03試験（3ヵ月投与）、海外010（3ヵ月投与）、019（6ヵ月投与）、016（1ヵ月投与）試験において発現した結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着について、程度分類、発現までの投与日数及び転帰に関して、以下にまとめた。

〔結膜充血〕

各試験において有害事象として報告された結膜充血の程度分類別の発現例数を表2.7.4-59に、副作用を表2.7.4-60に示した。また、これらの発現までの投与日数を表2.7.4-61（有害事象）及び表2.7.4-62（副作用）に、転帰を表2.7.4-63（有害事象）及び表2.7.4-64（副作用）に示した。

発現頻度及び程度について〔表2.7.4-59、表2.7.4-60〕

国内3-03試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で41.6%（32/77例）に結膜充血が有害事象として認められ、このうち軽度と判定されたものが33.8%（26/77例）と最も多く、次いで中等度と判定されたものが7.8%（6/77例）であり、重度と判定されたものはなかった。0.01%ビマトプロスト点眼剤においても0.03%ビマトプロスト点眼剤と同程度の42.9%（30/70例）に認められ、このうち軽度と判定されたものは38.6%（27/70例）、中等度4.3%（3/70例）、重度0%であり、程度別発現頻度において0.03%ビマトプロスト点眼剤と同様の傾向を示した。

0.03%ビマトプロスト点眼剤の海外010、019及び016試験における発現頻度はそれぞれ37.8%（45/119例）、44.4%（59/133例）及び42.1%（16/38例）と国内3-03試験と同程度であり、いずれの試験においても軽度と判定されたものが最も多く、次いで中等度、重度の順に認められた。

一方、ラタノプロスト点眼剤の発現頻度は、国内3-03試験では20.5%（15/73例）、海外010、019及び016試験ではそれぞれ15.9%（18/113例）、20.6%（28/136例）及び15.8%（6/38例）であり、いずれの試験においても0.03%ビマトプロスト点眼剤に比べて発現頻度が低く、そのほとんどが軽度と判定された。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による結膜充血の発現頻度及び程度は、濃度による明らかな違いはみられなかった。また0.03%ビマトプロスト点眼剤は国内外のいずれの試験においてもラタノプロスト点眼剤より発現頻度は高く、程度についても中等度、重度症例が多い傾向がみられた。なお、副作用と判定された結膜充血の発現頻度及び程度は、有害事象と比較して違いはなかった。

発現時期について〔表2.7.4-61、表2.7.4-62〕

国内3-03試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び0.01%ビマトプロスト点眼剤とともに有害事象として報告された結膜充血のほとんどが投与28日以内に〔それぞれ90.6%（29/32例）

及び 86.7% (26/30 例)] 発現した。一方、ラタノプロスト点眼剤の投与後 28 日までの発現頻度は、73.3% (11/15 例) であり、ビマトプロスト点眼剤の方がラタノプロスト点眼剤と比較して早期に発現する傾向がみられた。

海外試験においては、0.03%ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の投与 28 日以内の結膜充血の発現頻度は、010 試験ではそれぞれ 75.6% (34/45 例) 及び 72.2% (13/18 例) 、019 試験ではそれぞれ 81.4% (48/59 例) 及び 71.4% (20/28 例) と、国内 3-03 試験と同様に 0.03% ビマトプロスト点眼剤の方がラタノプロスト点眼剤と比較して早期に発現する傾向がみられた。なお、投与期間が 1 カ月の 016 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の投与 28 日以内の結膜充血の発現頻度はそれぞれ 93.8% (15/16 例) 及び 100% (6/6 例) であった。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による結膜充血の発現時期に濃度による明らかな違いはみられず、ラタノプロスト点眼剤より早期に発現する傾向がみられたが、いずれの薬剤も結膜充血のほとんどが投与後 28 日以内に認められた。なお、副作用と判定された結膜充血の発現までの投与日数は、有害事象と比較して違いはなかった。

転帰について [表 2.7.4-63、表 2.7.4-64]

国内 3-03 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤における結膜充血（有害事象）の未回復症例はそれぞれ 0% (0/32 例) 、6.7% (2/30 例) 及び 0% (0/15 例) であった。

海外試験において、019 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤の投与期間中未回復症例 [47.5% (28/59 例)] はラタノプロスト点眼剤 28.6% (8/28 例) に比べ多くみられたが、010 試験ではそれぞれ 66.7% (30/45 例) 及び 77.8% (14/18 例) 、016 試験ではそれぞれ 81.3% (13/16 例) 及び 83.3% (5/6 例) と両薬剤間の回復時期に違いはみられなかった。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による結膜充血の回復時期に濃度による違いはなく、ラタノプロスト点眼剤と比較しても回復傾向に違いはないと考えられた。なお、副作用と判定された結膜充血の転帰は、有害事象と比較して違いはなかった。

表 2.7.4-59 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における結膜充血（有害事象）の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				ラタノプロスト			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
国内	3-03 試験	27(38.6%)	3(4.3%)	0	30(42.9%)	26(33.8%)	6(7.8%)	0	32(41.6%)	14(19.2%)	1(1.4%)	0
海外	010 試験	—	—	—	—	31(26.1%)	12(10.1%)	2(1.7%)	45(37.8%)	16(14.2%)	2(1.8%)	0
	019 試験	—	—	—	—	43(32.3%)	14(10.5%)	2(1.5%)	59(44.4%)	26(19.1%)	1(0.7%)	1(0.7%)
	016 試験	—	—	—	—	15(39.5%)	1(2.6%)	0	16(42.1%)	6(15.8%)	0	0
	計	—	—	—	—	89(30.7%)	27(9.3%)	4(1.4%)	120(41.4%)	48(16.7%)	3(1.0%)	1(0.3%)
												52(18.1%)

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=70

0.03%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=77、010 試験；n=119、019 試験；n=133、016 試験；n=38、海外試験計；n=290

ラタノプロスト点眼剤：3-03 試験；n=73、010 試験；n=113、019 試験；n=136、016 試験；n=38、海外試験計；n=287

表 2.7.4-60 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における結膜充血（副作用）の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				ラタノプロスト			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
国内	3-03 試験	26(37.1%)	3(4.3%)	0	29(41.4%)	25(32.5%)	6(7.8%)	0	31(40.3%)	13(17.8%)	1(1.4%)	0
海外	010 試験	—	—	—	—	30(25.2%)	11(9.2%)	2(1.7%)	43(36.1%)	14(12.4%)	2(1.8%)	0
	019 試験	—	—	—	—	41(30.8%)	14(10.5%)	2(1.5%)	57(42.9%)	22(16.2%)	1(0.7%)	1(0.7%)
	016 試験	—	—	—	—	14(36.8%)	1(2.6%)	0	15(39.5%)	6(15.8%)	0	0
	計	—	—	—	—	85(29.3%)	26(9.0%)	4(1.4%)	115(39.7%)	42(14.6%)	3(1.0%)	1(0.3%)
												46(16.0%)

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=70

0.03%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=77、010 試験；n=119、019 試験；n=133、016 試験；n=38、海外試験計；n=290

ラタノプロスト点眼剤：3-03 試験；n=73、010 試験；n=113、019 試験；n=136、016 試験；n=38、海外試験計；n=287

表 2.7.4-61 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における結膜充血（有害事象）の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%	0.03%					ラタノプロスト				
	国内	国内	海外			国内	海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0～28 日（～4 週）	26(86.7%)	29(90.6%)	34(75.6%)	48(81.4%)	15(93.8%)	97(80.8%)	11(73.3%)	13(72.2%)	20(71.4%)	6(100%)	39(75.0%)
29～84 日（～12 週）	4(13.3%)	3(9.4%)	11(24.4%)	4(6.8%)	1(6.3%)	16(13.3%)	4(26.7%)	4(22.2%)	3(10.7%)	0	7(13.5%)
85 日以降	0	0	0	7(11.9%)	—	7(5.8%)	0	1(5.6%)	5(17.9%)	—	6(11.5%)
計*	30(42.9%)	32(41.6%)	45(37.8%)	59(44.4%)	16(42.1%)	120(41.4%)	15(20.5%)	18(15.9%)	28(20.6%)	6(15.8%)	52(18.1%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

表 2.7.4-62 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における結膜充血（副作用）の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%	0.03%					ラタノプロスト				
	国内	国内	海外			国内	海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0～28 日（～4 週）	25(86.2%)	29(93.5%)	32(74.4%)	48(84.2%)	14(93.3%)	94(81.7%)	10(71.4%)	11(68.8%)	17(70.8%)	6(100%)	34(73.9%)
29～84 日（～12 週）	4(13.8%)	2(6.5%)	11(25.6%)	3(5.3%)	1(6.7%)	15(13.0%)	4(28.6%)	4(25.0%)	2(8.3%)	0	6(13.0%)
85 日以降	0	0	0	6(10.5%)	—	6(5.2%)	0	1(6.3%)	5(20.8%)	—	6(13.0%)
計*	29(41.4%)	31(40.3%)	43(36.1%)	57(42.9%)	15(39.5%)	115(39.7%)	14(19.2%)	16(14.2%)	24(17.6%)	6(15.8%)	46(16.0%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

表 2.7.4-63 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における結膜充血（有害事象）の転帰（例数）

回復・軽快までの日数	0.01%		0.03%				ラタノプロスト				
	国内		海外		国内		海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0～28 日	5(16.7%)	4(12.5%)	9(20.0%)	15(25.4%)	3(18.8%)	27(22.5%)	6(40.0%)	2(11.1%)	5(17.9%)	1(16.7%)	8(15.4%)
29～84 日	11(36.7%)	12(37.5%)	4(8.9%)	2(3.4%)	0	6(5.0%)	6(40.0%)	1(5.6%)	5(17.9%)	0	6(11.5%)
85 日以降	12(40.0%)	16(50.0%)	2(4.4%)	14(23.7%)	0	16(13.3%)	3(20.0%)	1(5.6%)	10(35.7%)	0	11(21.2%)
未回復 ^{※1}	2(6.7%)	0	30(66.7%)	28(47.5%)	13(81.3%)	71(59.2%)	0	14(77.8%)	8(28.6%)	5(83.3%)	27(51.9%)
計 ^{※2}	30(42.9%)	32(41.6%)	45(37.8%)	59(44.4%)	16(42.1%)	120(41.4%)	15(20.5%)	18(15.9%)	28(20.6%)	6(15.8%)	52(18.1%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

2.7
臨床概要

表 2.7.4-64 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における結膜充血（副作用）の転帰（例数）

回復・軽快までの日数	0.01%		0.03%				ラタノプロスト				
	国内		海外		国内		海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0～28 日	5(17.2%)	3(9.7%)	8(18.6%)	15(26.3%)	3(20.0%)	26(22.6%)	5(35.7%)	1(6.3%)	2(8.3%)	1(16.7%)	4(8.7%)
29～84 日	10(34.5%)	12(38.7%)	4(9.3%)	2(3.5%)	0	6(5.2%)	6(42.9%)	1(6.3%)	5(20.8%)	0	6(13.0%)
85 日以降	12(41.4%)	16(51.6%)	2(4.7%)	14(24.6%)	0	16(13.9%)	3(21.4%)	1(6.3%)	10(41.7%)	0	11(23.9%)
未回復 ^{※1}	2(6.9%)	0	29(67.4%)	26(45.6%)	12(80.0%)	67(58.3%)	0	13(81.3%)	7(29.2%)	5(83.3%)	25(54.3%)
計 ^{※2}	29(41.4%)	31(40.3%)	43(36.1%)	57(42.9%)	15(39.5%)	115(39.7%)	14(19.2%)	16(14.2%)	24(17.6%)	6(15.8%)	46(16.0%)

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

[睫毛の成長]

各試験において有害事象として報告された睫毛の成長の程度分類別の発現状況を表 2.7.4-65 に、副作用を表 2.7.4-66 に示した。また、これらの発現までの投与日数を表 2.7.4-67 (有害事象) 及び表 2.7.4-68 (副作用) に、転帰を表 2.7.4-69 (有害事象) 及び表 2.7.4-70 (副作用) に示した。

発現頻度及び程度について [表 2.7.4-65、表 2.7.4-66]

国内 3-03 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 31.2% (24/77 例) に睫毛の成長が有害事象として認められ、このうち軽度と判定されたものが 27.3% (21/77 例) と最も多く、次いで中等度と判定されたものが 3.9% (3/77 例) であり、重度と判定されたものはなかった。0.01%ビマトプロスト点眼剤においても 0.03%ビマトプロスト点眼剤と同程度の 27.1% (19/70 例) に認められ、このうち軽度と判定されたものは 24.3% (17/70 例) 、中等度 2.9% (2/70 例) 、重度 0% であり、程度別発現頻度において 0.03%ビマトプロスト点眼剤と同様の傾向を示した。

投与期間が 1 カ月の海外 016 試験では 0.03%ビマトプロスト点眼剤による睫毛の成長は認められなかった。0.03%ビマトプロスト点眼剤の海外 010 及び 019 試験における発現頻度はそれぞれ 2.5% (3/119 例) 及び 10.5% (14/133 例) であり、いずれの試験においても国内 3-03 試験に比べて発現頻度が低く、軽度又は中等度と判定された。

一方、ラタノプロスト点眼剤の発現頻度は、国内 3-03 試験では 16.4% (12/73 例) に認められ、すべて軽度と判定されましたが、海外 010、019 及び 016 試験ではいずれの試験においても認められなかった。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による睫毛の成長の発現頻度及び程度について、濃度による明らかな違いはみられなかった。また 0.03%ビマトプロスト点眼剤は国内外のいずれの試験においてもラタノプロスト点眼剤より発現頻度が高く、軽度及び中等度症例が認められた。なお、副作用と判定された睫毛の成長の発現頻度及び程度は、有害事象と比較して大きな違いはなかった。

発現時期について [表 2.7.4-67、表 2.7.4-68]

国内 3-03 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び 0.01%ビマトプロスト点眼剤のいずれにおいても有害事象として報告された睫毛の成長は投与 29~84 日に最も多く発現し [それぞれ 58.3% (14/24 例) 及び 78.9% (15/19 例)] 、投与 0~28 日ではそれぞれ 20.8% (5/24 例) 及び 10.5% (2/19 例) 、投与 85 日以降においてもそれぞれ 20.8% (5/24 例) 及び 10.5% (2/19 例) 認められた。一方、ラタノプロスト点眼剤の 12 例はすべて、投与 84 日後までに発現した [投与 0~28 日 ; 33.3% (4/12 例) 、投与 29~84 日 ; 66.7% (8/12 例)] 。

海外 010 試験における 0.03%ビマトプロストの 3 例はすべて、投与 29~84 日に発現した。海外 019 試験でも 0.03%ビマトプロストの 14 例はすべて、投与 29 日以降に発現が認められ [投与 29~84 日 ; 35.7% (5/14 例) 、投与 85 日以降 ; 64.3% (9/14 例)] 、投与 85 日以降に多く発現しました。海外試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤にのみ睫毛の成長が認められ、薬剤

2.7 臨床概要

間での発現時期の比較は行えなかった。

以上の結果より、国内試験において、ビマトプロスト点眼剤による睫毛の成長の発現時期に濃度による違いはみられず、ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤との薬剤による違いはないと考えられた。なお、副作用と判定された睫毛の成長の発現までの投与日数は、有害事象と比較して大きな違いはなかった。

転帰について [表 2.7.4-69、表 2.7.4-70]

国内 3-03 試験において、睫毛の成長（有害事象）が回復した症例はすべて発現後 29 日以降であったが、0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤における未回復症例はそれぞれ 45.8%（11/24 例）、42.1%（8/19 例）及び 33.3%（4/12 例）と、ビマトプロスト点眼剤にやや多い傾向がみられた。

海外 010 及び 019 試験において認められた睫毛の成長は 019 試験の 1 例を除き、投与期間中に回復はみられなかった。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による睫毛の成長の未回復症例は、ビマトプロスト点眼剤に多い傾向がみられたものの、睫毛の成長の回復時期にビマトプロスト点眼剤の濃度による違い及びビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤との薬剤による大きな違いはないと考えられた。なお、副作用と判定された睫毛の成長の転帰は、有害事象の転記と比較して大きな違いはなかった。

表 2.7.4-65 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における睫毛の成長（有害事象）の程度分類別発現例数

試験名		0.01%				0.03%				ラタノプロスト			
		軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
国内	3-03 試験	17(24.3%)	2(2.9%)	0	19(27.1%)	21(27.3%)	3(3.9%)	0	24(31.2%)	12(16.4%)	0	0	12(16.4%)
海外	010 試験	—	—	—	—	1(0.8%)	2(1.7%)	0	3(2.5%)	0	0	0	0
	019 試験	—	—	—	—	10(7.5%)	4(3.0%)	0	14(10.5%)	0	0	0	0
	016 試験	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	—	—	—	—	11(3.8%)	6(2.1%)	0	17(5.9%)	0	0	0	0

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=70

0.03%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=77、010 試験；n=119、019 試験；n=133、016 試験；n=38、海外試験計；n=290

ラタノプロスト点眼剤：3-03 試験；n=73、010 試験；n=113、019 試験；n=136、016 試験；n=38、海外試験計；n=287

表 2.7.4-66 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における睫毛の成長（副作用）の程度分類別発現例数

試験名		0.01%				0.03%				ラタノプロスト			
		軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
国内	3-03 試験	17(24.3%)	2(2.9%)	0	19(27.1%)	21(27.3%)	3(3.9%)	0	24(31.2%)	12(16.4%)	0	0	12(16.4%)
海外	010 試験	—	—	—	—	1(0.8%)	2(1.7%)	0	3(2.5%)	0	0	0	0
	019 試験	—	—	—	—	9(6.8%)	4(3.0%)	0	13(9.8%)	0	0	0	0
	016 試験	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	—	—	—	—	10(3.4%)	6(2.1%)	0	16(5.5%)	0	0	0	0

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=70

0.03%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=77、010 試験；n=119、019 試験；n=133、016 試験；n=38、海外試験計；n=290

ラタノプロスト点眼剤：3-03 試験；n=73、010 試験；n=113、019 試験；n=136、016 試験；n=38、海外試験計；n=287

表 2.7.4-67 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における睫毛の成長（有害事象）の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%	0.03%					ラタノプロスト				
	国内	国内	海外			国内	海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0～28 日（～4 週）	2(10.5%)	5(20.8%)	0	0	0	0	4(33.3%)	0	0	0	0
29～84 日（～12 週）	15(78.9%)	14(58.3%)	3(100%)	5(35.7%)	0	8(47.1%)	8(66.7%)	0	0	0	0
85 日以降	2(10.5%)	5(20.8%)	0	9(64.3%)	—	9(52.9%)	0	0	0	—	0
計*	19(27.1%)	24(31.2%)	3(2.5%)	14(10.5%)	0	17(5.9%)	12(16.4%)	0	0	0	0

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

表 2.7.4-68 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における睫毛の成長（副作用）の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%	0.03%					ラタノプロスト				
	国内	国内	海外			国内	海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0～28 日（～4 週）	2(10.5%)	5(20.8%)	0	0	0	0	4(33.3%)	0	0	0	0
29～84 日（～12 週）	15(78.9%)	14(58.3%)	3(100%)	5(38.5%)	0	8(50.0%)	8(66.7%)	0	0	0	0
85 日以降	2(10.5%)	5(20.8%)	0	8(61.5%)	—	8(50.0%)	0	0	0	—	0
計*	19(27.1%)	24(31.2%)	3(2.5%)	13(9.8%)	0	16(5.5%)	12(16.4%)	0	0	0	0

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

表 2.7.4-69 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における睫毛の成長（有害事象）の転帰（例数）

回復・軽快までの日数	0.01%	0.03%				ラタノプロスト					
	国内	国内	海外			国内	海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0~28 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29~84 日	1(5.3%)	3(12.5%)	0	0	0	0	1(8.3%)	0	0	0	0
85 日以降	10(52.6%)	10(41.7%)	0	1(7.1%)	0	1(5.9%)	7(58.3%)	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	8(42.1%)	11(45.8%)	3(100%)	13(92.9%)	0	16(94.1%)	4(33.3%)	0	0	0	0
計 ^{※2}	19(27.1%)	24(31.2%)	3(2.5%)	14(10.5%)	0	17(5.9%)	12(16.4%)	0	0	0	0

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

表 2.7.4-70 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における睫毛の成長（副作用）の転帰（例数）

回復・軽快までの日数	0.01%	0.03%				ラタノプロスト					
	国内	国内	海外			国内	海外				
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0~28 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29~84 日	1(5.3%)	3(12.5%)	0	0	0	0	1(8.3%)	0	0	0	0
85 日以降	10(52.6%)	10(41.7%)	0	1((7.7%)	0	1(6.3%)	7(58.3%)	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	8(42.1%)	11(45.8%)	3(100%)	12(92.3%)	0	15(93.8%)	4(33.3%)	0	0	0	0
計 ^{※2}	19(27.1%)	24(31.2%)	3(2.5%)	13(9.8%)	0	16(5.5%)	12(16.4%)	0	0	0	0

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

〔眼瞼色素沈着〕

各試験における眼瞼色素沈着の程度分類別の発現状況を表 2.7.4-71 に示した。また、これらの発現までの投与日数を表 2.7.4-72 に、転帰を表 2.7.4-73 に示した。なお、各試験において報告された有害事象はすべて副作用と判定されているので、有害事象及び副作用を一つの表として示した。

発現頻度及び程度について〔表 2.7.4-71〕

国内 3-03 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 10.4% (8/77 例) に眼瞼色素沈着が認められ、このうち軽度と判定されたものが 9.1% (7/77 例) と最も多く、次いで中等度と判定されたものが 1.3% (1/77 例) であり、重度と判定されたものはなかった。0.01%ビマトプロスト点眼剤においても 0.03%ビマトプロスト点眼剤と同程度の 12.9% (9/70 例) に認められ、すべて軽度と判定された。

投与期間が 1 カ月の海外 016 試験では 0.03%ビマトプロスト点眼剤による眼瞼色素沈着は認められなかった。0.03%ビマトプロスト点眼剤の海外 010 及び 019 試験における発現頻度はそれぞれ 2.5% (3/119 例) 及び 2.3% (3/133 例) であり、いずれの試験においても国内 3-03 試験に比べて発現頻度が低く、すべて軽度と判定された。

一方、ラタノプロスト点眼剤の発現頻度は、国内 3-03 試験では 5.5% (4/73 例) に認められ、すべて軽度と判定されたが、海外 010、019 及び 016 試験ではいずれの試験においても認められなかった。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤による眼瞼色素沈着の発現頻度及び程度について、濃度による明らかな違いはみられなかった。また 0.03%ビマトプロスト点眼剤は国内外のいずれの試験においてもラタノプロスト点眼剤より発現頻度が高い傾向がみられたが、程度については薬剤間に大きな違いはみられなかった。

発現時期について〔表 2.7.4-72〕

国内 3-03 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤及び 0.01%ビマトプロスト点眼剤のいずれにおいても眼瞼色素沈着は投与 29～84 日に最も多く発現し〔それぞれ 87.5% (7/8 例) 及び 66.7% (6/9 例) 〕、投与 0～28 日ではそれぞれ 12.5% (1/8 例) 及び 22.2% (2/9 例) 、投与 85 日以降においては 0.01%ビマトプロスト点眼剤に 11.1% (1/9 例) 認められたが、0.03%ビマトプロスト点眼剤には認められなかった。一方、ラタノプロスト点眼剤の 4 例はすべて、投与 29～84 日に発現した。

海外 010 試験では 0.03%ビマトプロストの 3 例すべて、投与 29 日以降に発現が認められ〔投与 29～84 日 ; 33.3% (1/3 例) 、投与 85 日以降 ; 66.7% (2/3 例) 〕、019 試験の 3 例はすべて投与 29～84 日に発現した。海外試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤にのみ眼瞼色素沈着が認められ、薬剤間での発現時期の比較は行えなかった。

以上の結果より、国内試験において、ビマトプロスト点眼剤による眼瞼色素沈着の発現時期に濃度による明らかな違いはみられず、ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤との薬

剤による違いはないと考えられた。

転帰について [表 2.7.4-73]

国内 3-03 試験において、眼瞼色素沈着が回復した症例はすべて投与終了 29 日以降だったが、未回復症例が 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 33.3% (3/9 例) に認められた。

海外 010 及び 019 試験において認められた眼瞼色素沈着はいずれも投与期間中には回復しなかつた。

以上の結果より、ビマトプロスト点眼剤において眼瞼色素沈着の未回復症例がみられたものの、眼瞼色素沈着の回復時期にビマトプロスト点眼剤の濃度及びビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤との薬剤による違いはないと考えられた。

表 2.7.4-71 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における眼瞼色素沈着の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				ラタノプロスト			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
国内	3-03 試験	9(12.9%)	0	0	9(12.9%)	7(9.1%)	1(1.3%)	0	8(10.4%)	4(5.5%)	0	4(5.5%)
海外	010 試験	—	—	—	—	3(2.5%)	0	0	3(2.5%)	0	0	0
	019 試験	—	—	—	—	3(2.3%)	0	0	3(2.3%)	0	0	0
	016 試験	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0	0
	計	—	—	—	—	6(2.1%)	0	0	6(2.1%)	0	0	0

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=70

0.03%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=77、010 試験；n=119、019 試験；n=133、016 試験；n=38、海外試験計；n=290

ラタノプロスト点眼剤：3-03 試験；n=73、010 試験；n=113、019 試験；n=136、016 試験；n=38、海外試験計；n=287

表 2.7.4-72 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における眼瞼色素沈着（有害事象／副作用）の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%		0.03%					ラタノプロスト				
	国内	国内	海外				国内	海外				
			3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)
0～28 日（～4 週）	2(22.2%)	1(12.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29～84 日（～12 週）	6(66.7%)	7(87.5%)	1(33.3%)	3(100%)	0	4(66.7%)	4(100%)	0	0	0	0	0
85 日以降	1(11.1%)	0	2(66.7%)	0	—	2(33.3%)	0	0	0	0	0	0
計*	9(12.9%)	8(10.4%)	3(2.5%)	3(2.3%)	0	6(2.1%)	4(5.5%)	0	0	0	0	0

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

表 2.7.4-73 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における眼瞼色素沈着（有害事象／副作用）の転帰（例数）

回復・軽快 までの日数	0.01%		0.03%				ラタノプロスト					
	国内		国内		海外			国内		海外		
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)	
0～28 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29～84 日	2(22.2%)	1(12.5%)	0	0	0	0	1(25.0%)	0	0	0	0	
85 日以降	4(44.4%)	7(87.5%)	0	0	0	0	3(75.0%)	0	0	0	0	
未回復 ^{※1}	3(33.3%)	0	3(100%)	3(100%)	0	6(100%)	0	0	0	0	0	
計 ^{※2}	9(12.9%)	8(10.4%)	3(2.5%)	3(2.3%)	0	6(2.1%)	4(5.5%)	0	0	0	0	

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

[虹彩色素沈着]

各試験における虹彩色素沈着の程度分類別の発現状況を表 2.7.4-74 に示した。また、これらの発現までの投与日数を表 2.7.4-75 に、転帰を表 2.7.4-76 に示した。なお、各試験において報告された有害事象はすべて副作用と判定されているので、有害事象及び副作用を一つの表として示した。

発現頻度及び程度について [表 2.7.4-74]

海外 010 及び 016 試験では虹彩色素沈着が認められなかった。国内 3-03 試験では、0.03%ビマトプロスト点眼剤で虹彩色素沈着は認められず、0.01%ビマトプロスト点眼剤に 4.3% (3/70 例)、ラタノプロスト点眼剤に 1.4% (1/73 例) が認められ、いずれも軽度と判定された。海外 019 試験ではラタノプロスト点眼剤に虹彩色素沈着は認められず、0.03%ビマトプロスト点眼剤に中等度の虹彩色素沈着が 0.8% (1/133 例) 認められた。発現例数が少なく、詳細に比較することはできなかつたが、ビマトプロスト点眼剤の濃度による違い及びビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤との薬剤による大きな違いはないと考えられた。

発現時期について [表 2.7.4-75]

国内 3-03 試験では、0.01%ビマトプロスト点眼剤に認められた虹彩色素沈着は投与 0~28 日に 33.3% (1/3 例)、投与 29~84 日に 66.7% (2/3 例) が発現した。ラタノプロスト点眼剤における 1 例は投与 29~84 日に発現した。発現例数が少なく、詳細に比較することはできなかつたが、ビマトプロスト点眼剤の濃度による違い及びビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤との薬剤による大きな違いはないと考えられた。

転帰について [表 2.7.4-76]

国内 3-03 試験において、0.01%ビマトプロスト点眼剤に認められた虹彩色素沈着は 66.7% (2/3 例) が投与終了 85 日以降に回復したが、33.3% (1/3 例) が未回復であった。ラタノプロスト点眼剤における 1 例は 85 日以降に回復した。海外 019 試験において認められた虹彩色素沈着は投与期間中には回復しなかつた。発現例数が少なく、詳細に比較することはできなかつたが、ビマトプロスト点眼剤の濃度による違い及びビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤との薬剤による大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4-74 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における虹彩色素沈着（有害事象／副作用）の程度分類別発現例数

試験名	0.01%				0.03%				ラタノプロスト			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
国内	3-03 試験	3(4.3%)	0	0	3(4.3%)	0	0	0	1(1.4%)	0	0	1(1.4%)
海外	010 試験	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0	0
	019 試験	—	—	—	—	0	1(0.8%)	0	1(0.8%)	0	0	0
	016 試験	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0	0
	計	—	—	—	—	0	1(0.3%)	0	1(0.3%)	0	0	0

数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

0.01%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=70

0.03%ビマトプロスト点眼剤：3-03 試験；n=77、010 試験；n=119、019 試験；n=133、016 試験；n=38、海外試験計；n=290

ラタノプロスト点眼剤：3-03 試験；n=73、010 試験；n=113、019 試験；n=136、016 試験；n=38、海外試験計；n=287

表 2.7.4-75 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における虹彩色素沈着（有害事象／副作用）の発現までの投与日数（例数）

発現までの投与日数	0.01%		0.03%					ラタノプロスト				
	国内	国内	海外				国内	海外				
			3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)
0～28 日（～4 週）	1(33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29～84 日（～12 週）	2(66.7%)	0	0	0	0	0	1(100%)	0	0	0	0	0
85 日以降	0	0	0	1(100%)	—	1(100%)	0	0	0	—	0	0
計*	3(4.3%)	0	0	1(0.8%)	0	1(0.3%)	1(1.4%)	0	0	0	0	0

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

*数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

表 2.7.4-76 ビマトプロスト点眼剤の国内及び海外臨床試験における虹彩色素沈着（有害事象／副作用）の転帰（例数）

回復・軽快までの日数	0.01%		0.03%				ラタノプロスト				
	国内		国内		海外			国内		海外	
	3-03 試験 (n=70)	3-03 試験 (n=77)	010 試験 (n=119)	019 試験 (n=133)	016 試験 (n=38)	計 (n=290)	3-03 試験 (n=73)	010 試験 (n=113)	019 試験 (n=136)	016 試験 (n=38)	計 (n=287)
0～28 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29～84 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85 日以降	2(66.7%)	0	0	0	0	0	1(100%)	0	0	0	0
未回復 ^{※1}	1(33.3%)	0	0	1(100%)	0	1(100%)	0	0	0	0	0
計 ^{※2}	3(4.3%)	0	0	1(0.8%)	0	1(0.3%)	1(1.4%)	0	0	0	0

数値は例数（発生例数あたりの割合）を示す。

※1：海外試験においては投与終了時まで、国内試験においては追跡調査終了時までの未回復症例数を表す。

※2：数値は例数（安全性解析対象例数あたりの発現率）を示す。

[まとめ]

国内 3-03 試験においてプロスタグラジン関連薬特有の副作用である結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着の発現頻度は、有害事象及び副作用のいずれにおいてもビマトプロストの濃度に関係なくほぼ同程度であった。また、各事象の重症度、発現時期及び回復傾向も両濃度間で違いは認められなかった。また、0.01%及び 0.03%ビマトプロスト点眼剤における 4 事象の発現頻度はラタノプロスト点眼剤と比べて高い傾向が同様に認められたが、回復性に関しては両薬剤間で大きな違いは認められなかった。

以上のように、プロスタグラジン関連薬特有の有害事象において、0.01%ビマトプロスト点眼剤と 0.03%ビマトプロスト点眼剤の安全性プロファイルはほぼ同程度であることから、安全性の観点からは 0.01%ビマトプロスト点眼剤あるいは 0.03%ビマトプロスト点眼剤のどちらを選択しても妥当と考える。なお、副作用の発現頻度は、いずれの濃度もラタノプロスト点眼剤と比べて高いものの、回復性に関しては両薬剤間で大きな違いはなく、また、臨床上の重篤な副作用を引き起こす可能性は少ないと考えられることから、安全性の観点から 0.03%濃度を推奨用量とすることに問題ないと考える。

2) 長期投与時の安全性の国内外比較

0.03%ビマトプロスト点眼剤を 1 年間点眼したときの安全性を検討した国内試験（長期投与試験：3-01 試験）及び海外試験（米国で実施された 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤との第Ⅲ相比較試験：008、009 試験）と米国アラガン社で自発報告を中心まとめられた PSUR (Periodic Safety Update Report : 2005 年 3 月～2006 年 2 月) において、因果関係が否定できなかった結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着の発現例数及び頻度について表 2.7.4-77 にまとめた。

国内 3-01 試験において、特に高頻度で発現した副作用は、睫毛の成長及び結膜充血であった。また、米国で実施された海外 008 及び 009 試験においても、睫毛の成長及び結膜充血が高頻度で発現した。その他の事象（眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着）に関しては、睫毛の成長及び結膜充血よりも発現頻度は低く、この傾向は国内外でほとんど同じであった。また、PSUR データに関しても、副作用の報告数は少ないものの、同様な傾向を示した。

事象ごとに国内外で比較すると、結膜充血に関しては、国内 3-01 試験では 136 例中 61 例 (44.9%) に発現し、海外 008、009 試験では 240 例中 88 例 (36.7%) 及び 234 例中 124 例 (53.0%) に発現し、国内外でほぼ同様な発現頻度であった。

睫毛の成長に関しては、国内 3-01 試験で 136 例中 90 例 (66.2%) に発現し、海外 008、009 試験では 240 例中 87 例 (36.3%)、234 例中 115 例 (49.1%) に発現し、国内試験で発現頻度が高い傾向がみられた。ビマトプロストによる睫毛の成長及び多毛症の発現の作用機序は明確にはなっていないが、同様な副作用を発現することが知られているラタノプロストにおいて毛胞周囲の細胞外マトリクスのリモデリングを生じさせることにより、毛母細胞の分化決定やアポトーシス抑制を導くこと、毛胞発育に関する接着分子 ICAM-1 の産生を亢進させることにより発毛を促進する可能性が示唆されている。細胞外マトリクスのリモデリングを促進させる作用を有するビマトプロストも、同様な機序で発毛を促進させることが推測されている (CTD 2.6.6.9、5))。しかしながら、これらの機序についての民族差は明らかとなっておらず、国内外

2.7 臨床概要

での発現頻度の差異の理由は明らかにできなかった。

また、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着に関しては、国内 3-01 試験で 136 例中 42 例 (30.9%) 及び 29 例 (21.3%) に発現したのに対して、海外 008、009 試験では 240 例中 13 例 (5.4%) 及び 3 例 (1.3%)、234 例中 13 例 (5.6%) 及び 4 例 (1.7%) に発現し、国内試験で発現頻度が高い傾向がみられた。0.03%ビマトプロスト点眼剤で発現する色素沈着の作用機序は、メラノサイトの増殖ではなく、メラニン産生の増加によるものであることが示唆されている (CTD 2.6.6.9、3))。メラニン産生にはチロシナーゼが関与しており、チロシナーゼの活性すなわちメラニン産生能に民族差があることが報告されている。日本人は米国人よりもメラニン色素を多く有している人種であり、メラニン産生能が高いことから、色素沈着の発現頻度が高くなったと考えられる。

表 2.7.4-77 0.03%ビマトプロスト点眼剤の国内試験（3-01 試験）、海外試験（008、009 試験）、PSUR における副作用（結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着）の比較

	3-01 試験	008 試験	009 試験	PSUR*
実施国	日本	米国	米国	米国、EU、その他
投与期間	1 年	1 年	1 年	不明
症例数	136	240	234	推定 846,929～3,387,716
副作用名【MedDRA (Ver.9.0) PT】				
合計	125 (91.9%)	185 (77.1%)	200 (85.5%)	268
結膜充血	61 (44.9%)	88 (36.7%)	124 (53.0%)	61
睫毛の成長	90 (66.2%)	87 (36.3%)	115 (49.1%)	12
眼瞼色素沈着	42 (30.9%)	13 (5.4%)	13 (5.6%)	1
虹彩色素沈着	29 (21.3%)	3 (1.3%)	4 (1.7%)	3

発現例数（発現率）

* : 2005 年 3 月～2006 年 2 月の米国アラガン社の PSUR データ

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象については、それぞれ当該治験の治験総括報告書に記述した（表 2.7.4-78）。

表 2.7.4-78 その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

試験番号	組番 ^{*1}	薬剤	有害事象 【MedDRA (Ver. 9.0) PT】	程度 ^{*2}	重篤度 (分類 ^{*3})	第 5 部	
						資料番号	章番号
904	28-06	チモロール	腸管閉塞	高度	重篤 (3)	5.3.5.1-2	12.3.2
3-03	2-2 (H-1-8)	ラタノプロスト	糖尿病	中等度	重篤 (3)	5.3.5.1-3	12.3.2
	40-1 (H-19-1)	ラタノプロスト	てんかん	中等度	重篤 (6)	5.3.5.1-3	12.3.2
3-01	(L-7-4)	0.03%	心臓神経症	軽度	重篤 (3)	5.3.5.2-1	12.3.2
	(L-8-16)	0.03%	眼内炎	重度	重篤 (3)	5.3.5.2-1	12.3.2
			膀胱瘤	中等度	重篤 (3)	5.3.5.2-1	12.3.2
	(L-17-8)	0.03%	副鼻腔炎	軽度	重篤 (3)	5.3.5.2-1	12.3.2
	(L-19-4)	0.03%	喉頭蓋炎	重度	重篤 (3)	5.3.5.2-1	12.3.2

*1 : () 内は被験者識別番号

*2 : 3-03 試験及び 3-01 試験における重症度の程度「重度」は、901～904 試験における「高度」に相当

*3 :

1.死亡

2.死につながるおそれのあるもの

3.治療のために病院又は診療所への入院又は入院・加療期間の延長が必要とされるもの

4.障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全）

5.障害につながるおそれのあるもの

6.上記 5 項目に準じて、重篤であると認められたもの

7.後世代における先天性異常の疾病又は異常

2.7.4.3 臨床検査値の評価

901 試験、902 試験、903 試験及び 904 試験では、ビマトプロスト点眼剤が投与された 199 例において因果関係が否定できない異常変動として、血中ビリルビン增加、抱合ビリルビン增加が同一症例 1 例に各 1 件、血中カリウム增加 1 例 1 件、血中クレアチニンホスホキナーゼ增加 3 例 3 件、白血球数增加、尿中血陽性が各 2 例 2 件みられた。3-01 試験ではビマトプロスト点眼剤が投与された 136 例においては、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中血陽性が各 1 例 1 件みられた。いずれの事象も投薬終了後、基準値範囲内となり臨床上問題ない程度にまで回復した。また、904 試験でのチモロール点眼剤では 87 例において、血小板数減少、血中アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加が各 1 例 1 件認められたが、すべて軽度であった。(表 2.7.6.1-8、表 2.7.6.2-7、表 2.7.6.3-26、表 2.7.6.4-19、表 2.7.6.6-37 参照)。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

ビマトプロスト点眼剤の臨床試験における生理学的検査（血圧及び脈拍数）の結果を以下に示す。

2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数

1) 健康成人男子を対象とした試験

901 試験及び 902 試験において、投与前後における血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数を比較した結果、いずれの検査値も投与前後で有意な変動は認められず、臨床的に異常な変動を示した例も見られなかった。

2) 原発開放隅角緑内障及び高眼圧の患者を対象とした試験

(1) 第Ⅱ相試験

903 試験において、投与前後における血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数を比較した結果、いずれの検査値も投与前後で有意な変動は認められず、臨床的に異常な変動を示した例も見られなかった。

(2) 第Ⅲ相試験

①904 試験

904 試験において、投与前後における血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数を比較した。

その結果、ビマトプロスト点眼剤の投与 12 週間後において収縮期血圧及び拡張期血圧に有意な下降が認められた。しかしながら、変動幅は小さく、臨床上問題となるものではなかった。

脈拍数はビマトプロスト点眼剤では投与前後で有意な変化は認められなかった。一方、チモロール点眼剤は投与前後で有意な低下が認められ、ビマトプロスト点眼剤との間に有意な差が認められた。

②3-01 試験

3-01 試験において、投与開始前後における血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数を比較した。

その結果、収縮期血圧及び拡張期血圧に有意な低下が認められた。しかしながら、変動幅は小さく、臨床上問題となるものではなかった。脈拍数において投与 4 週間後に有意な増加がみられたものの、他の時点では認められず、臨床上問題となるものではなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

性別、年齢（高齢者、非高齢者の別）、眼合併症の有無、眼以外の合併症の有無の4つの因子ごとに国内臨床試験（903試験、904試験、3-03試験、3-01試験）で認められたすべての副作用及び有害事象の発現頻度について、層別集計を行い、内因性要因の影響について検討した。

[性別]

表2.7.4-79（2.7.4.7付録参照）に性別の副作用発現例数及び発現率の一覧表を示した。

男女間の副作用発現頻度について検討した結果、結膜充血の発現頻度に対して、一部の試験で性別による違いが窺われたが、各試験を併合した結果においては性別による大きな違いはみられないことから、結膜充血が性別により大きく異なる傾向を示す事象とは考えられなかった。なお、結膜充血以外の副作用については、いずれも男女間の発現頻度に大きな違いはみられなかった。また、有害事象の発現頻度についても検討を行い、結膜充血の発現頻度について、副作用と同様の結果が得られた。なお、結膜充血以外の有害事象については、いずれも男女間の発現頻度に大きな違いはみられなかった（表2.7.4-80 2.7.4.7付録参照）。

[年齢]

表2.7.4-81（2.7.4.7付録参照）に年齢別の副作用発現例数及び発現率の一覧表を示した。

高齢者・非高齢者間の副作用発現頻度について検討した結果、虹彩色素沈着の発現頻度は、高齢者で高い傾向がみられたが、虹彩色素沈着の発現症例が少なかったことから、虹彩色素沈着の発現が年齢によって大きく異なる傾向を示す事象であるかについては、明らかにすることはできなかった。なお、虹彩色素沈着以外の副作用については、いずれも高齢者・非高齢者間の発現頻度に大きな違いはみられなかった。また、有害事象の発現頻度についても検討を行い、虹彩色素沈着の発現頻度について、副作用と同様の結果が得られた。なお、虹彩色素沈着以外の有害事象については、いずれも高齢者・非高齢者間の発現頻度に大きな違いはみられなかった（表2.7.4-82 2.7.4.7付録参照）。

[眼合併症]

表2.7.4-83（2.7.4.7付録参照）に眼合併症別の副作用発現例数及び発現率の一覧表を示した。

眼合併症の有無による副作用発現頻度について検討した結果、いずれの副作用についても眼合併症の有無による発現頻度に大きな違いはなかった。また、有害事象の発現頻度についても副作用と同様の検討を行ったが、いずれの有害事象についても眼合併症の有無による発現頻度に大きな違いはみられなかった（表2.7.4-84 2.7.4.7付録参照）。

[眼以外の合併症]

表2.7.4-85（2.7.4.7付録参照）に眼以外の合併症別の副作用発現例数及び発現率の一覧表を示した。

眼以外の合併症の有無による副作用発現頻度について検討した結果、虹彩色素沈着の発現頻度が眼以外の合併症ありで高い傾向がみられた。しかし、虹彩色素沈着の発現症例が少なかったことから、虹彩色素沈着の発現が眼以外の合併症の有無によって大きく異なる傾向を示す事象であるかについては、明らかにすることはできなかった。また、虹彩色素沈着以外

の副作用については、いずれも眼以外の合併症の有無による発現頻度に大きな違いはみられなかった。また、有害事象の発現頻度についても検討を行い、虹彩色素沈着の発現頻度において、副作用と同様の結果が得られた。なお、虹彩色素沈着以外の有害事象については、いずれも眼以外の合併症の有無による発現頻度に大きな違いはみられなかった（表 2.7.4-86 2.7.4.7 付録参照）。

2.7.4.5.2 外因性要因

1) ビマトプロスト点眼剤の特徴的な副作用に対する前治療薬の有無別の発現頻度

外因性要因の検討にあたって、外因性因子としては、の有無を、副作用としては、ビマトプロスト点眼剤に特徴的にみられる「結膜充血」、「眼瞼色素沈着」、「虹彩色素沈着」、「睫毛の成長」の4つの事象についてそれぞれ検討した。

[前治療薬の有無別の結膜充血の発現頻度]

表2.7.4-87に3-03試験(0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤、参考データ；ラタノプロスト点眼剤)、表2.7.4-88に3-01試験(0.03%ビマトプロスト点眼剤)、表2.7.4-89に903試験(0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤、0.1%ビマトプロスト点眼剤、参考データ；プラセボ)、表2.7.4-90に904試験(0.03%ビマトプロスト点眼剤、参考データ；チモロール点眼剤)、表2.7.4-91に0.03%ビマトプロスト点眼剤(3-03試験、3-01試験、903試験、904試験を併合)及び0.01%ビマトプロスト点眼剤(3-03試験、903試験を併合)について、対象となる試験を併合した前治療薬の有無別の発現頻度を示した(他の事象についても同様)。

0.03%及び0.01%ビマトプロスト点眼剤(0.1%は総症例数が少ないので検討から除外した)の個々の試験の集計結果では、「結膜充血」の発現頻度に違いがみられた。しかし、各試験を併合した結果では、0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤ともに発現頻度に大きな違いはみられなかった。

表2.7.4-87 3-03試験における前治療薬の有無別の副作用(結膜充血)発現例数及び発現率

項目	0.03%			0.01%			ラタノプロスト			
	副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計	
前治療薬	有	30 (44.1)	38	68	25 (41.0)	36	61	13 (21.3)	48	61
	無	1 (11.1)	8	9	4 (44.4)	5	9	1 (8.3)	11	12

() は副作用の発現率%

表2.7.4-88 3-01試験における前治療薬の有無別の副作用(結膜充血)発現例数及び発現率

項目	0.03%			
	副作用有	無	計	
前治療薬	有	53 (42.7)	71	124
	無	8 (66.7)	4	12

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-89 903試験における前治療薬の有無別の副作用（結膜充血）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%			0.1%			プラセボ		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	6 (75.0)	2	8	2 (22.2)	7	9	8 (72.7)	3	11	0 (0)	11	11
	無	5 (41.7)	7	12	2 (22.2)	7	9	5 (83.3)	1	6	1 (12.5)	7	8

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-90 904試験における前治療薬の有無別の
副作用（結膜充血）発現例数及び発現率

項目		0.03%			チモロール		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	23 (46.9)	26	49	2 (5.4)	35	37
	無	21 (51.2)	20	41	4 (8.0)	46	50

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-91 各試験の併合による前治療薬の有無別の
副作用（結膜充血）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	112 (45.0)	137	249	27 (38.6)	43	70
	無	35 (47.3)	39	74	6 (33.3)	12	18

() は副作用の発現率%

2.7
臨床概要

[前治療薬の有無別の眼瞼色素沈着の発現頻度]

表 2.7.4-92 に 3-03 試験、表 2.7.4-93 に 3-01 試験、表 2.7.4-94 に 903 試験、表 2.7.4-95 に 904 試験、表 2.7.4-96 に 0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.01% ビマトプロスト点眼剤について対象となる試験を併合した前治療薬の有無別の発現頻度を示した。

個々の試験の集計結果では、短期投与試験の 3-03 試験、903 試験及び 904 試験においては、0.03% 及び 0.01% ビマトプロスト点眼剤 (0.1% は総症例数が少ないため検討から除外した) のいずれも、「眼瞼色素沈着」の発現数が少なく、発現頻度に大きな違いはみられなかった。また、各試験を併合した結果においては、0.03% ビマトプロスト点眼剤、0.01% ビマトプロスト点眼剤とともに、発現頻度に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4-92 3-03 試験における前治療薬の有無別の副作用（眼瞼色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%			ラタノプロスト		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	6 (8.8)	62	68	8 (13.1)	53	61	3 (4.9)	58	61
	無	2 (22.2)	7	9	1 (11.1)	8	9	1 (8.3)	11	12

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-93 3-01 試験における前治療薬の有無別の副作用（眼瞼色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%		
		副作用有	無	計
前治療薬	有	38 (30.6)	86	124
	無	4 (33.3)	8	12

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-94 903 試験における前治療薬の有無別の副作用（眼瞼色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%			0.1%			プラセボ		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	0 (0)	8	8	0 (0)	9	9	0 (0)	11	11	0 (0)	11	11
	無	0 (0)	12	12	0 (0)	9	9	0 (0)	6	6	0 (0)	8	8

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-95 904 試験における前治療薬の有無別の
副作用（眼瞼色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			チモロール		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	6 (12.2)	43	49	0 (0)	37	37
	無	6 (14.6)	35	41	0 (0)	50	50

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-96 各試験の併合による前治療薬の有無別の
副作用（眼瞼色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	50 (20.1)	199	249	8 (11.4)	62	70
	無	12 (16.2)	62	74	1 (5.6)	17	18

() は副作用の発現率%

[前治療薬の有無別の虹彩色素沈着の発現頻度]

表 2.7.4-97 に 3-03 試験、表 2.7.4-98 に 3-01 試験、表 2.7.4-99 に 903 試験、表 2.7.4-100 に 904 試験、表 2.7.4-101 に 0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.01% ビマトプロスト点眼剤について対象となる試験を併合した前治療薬の有無別の発現頻度を示した。

個々の試験の集計結果では、短期投与試験の 3-03 試験、903 試験及び 904 試験においては、0.03% 及び 0.01% ビマトプロスト点眼剤 (0.1% は総症例数が少ないため検討から除外した) のいずれも、「虹彩色素沈着」の発現数が少なく、発現頻度に大きな違いはみられなかった。一方、長期投与試験の 3-01 試験においては、発現頻度に違いがみられた。しかし、各試験を併合した結果においては、0.03% ビマトプロスト点眼剤、0.01% ビマトプロスト点眼剤とともに、発現頻度に大きな違いはみられなかった

表 2.7.4-97 3-03 試験における前治療薬の有無別の副作用（虹彩色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%			ラタノプロスト		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	0 (0)	68	68	3 (4.9)	58	61	0 (0)	61	61
	無	0 (0)	9	9	0 (0)	9	9	1 (8.3)	11	12

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-98 3-01 試験における前治療薬の有無別の
副作用（虹彩色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%		
		副作用有	無	計
前治療薬	有	28 (22.6)	96	124
	無	1 (8.3)	11	12

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-99 903 試験における前治療薬の有無別の副作用（虹彩色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%			0.1%			プラセボ		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	0 (0)	8	8	0 (0)	9	9	0 (0)	11	11	0 (0)	11	11
	無	0 (0)	12	12	0 (0)	9	9	0 (0)	6	6	0 (0)	8	8

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-100 904 試験における前治療薬の有無別の
副作用（虹彩色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			チモロール		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	4 (8.2)	45	49	0 (0)	37	37
	無	7 (17.1)	34	41	1 (2.0)	49	50

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-101 各試験の併合による前治療薬の有無別の
副作用（虹彩色素沈着）発現例数及び発現率

項目		0.03%			0.01%		
		副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	32 (12.9)	217	249	3 (4.3)	67	70
	無	8 (10.8)	66	74	0 (0)	18	18

() は副作用の発現率%

〔前治療薬の有無別の睫毛の成長の発現頻度〕

表 2.7.4-102 に 3-03 試験、表 2.7.4-103 に 3-01 試験、表 2.7.4-104 に 903 試験、表 2.7.4-105 に 904 試験、表 2.7.4-106 に 0.03% ビマトプロスト点眼剤及び 0.01% ビマトプロスト点眼剤について対象となる試験を併合した前治療薬の有無別の発現頻度を示した。

個々の試験の集計結果では、短期投与試験の 3-03 試験、903 試験及び 904 試験においては、0.03% 及び 0.01% ビマトプロスト点眼剤 (0.1% は総症例数が少ないため検討から除外した) のいずれも、前治療薬の有無別の発現頻度に大きな違いはみられなかった。一方、長期投与試験の 3-01 試験においては、発現頻度に違いがみられた。また、各試験を併合した結果においては、0.01% ビマトプロスト点眼剤については、発現頻度に大きな違いはみられなかったが、0.03% ビマトプロスト点眼剤については、発現頻度に違いがみられた。この原因としては、症例数の違いが影響していることも考えられた。

表 2.7.4-102 3-03 試験における前治療薬の有無別の副作用（睫毛の成長）発現例数及び発現率

項目	0.03%			0.01%			ラタノプロスト			
	副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計	
前治療薬	有	21 (30.9)	47	68	15 (24.6)	46	61	9 (14.8)	52	61
	無	3 (33.3)	6	9	4 (44.4)	5	9	3 (25.0)	9	12

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-103 3-01 試験における前治療薬の有無別の副作用（睫毛の成長）発現例数及び発現率

項目	0.03%			
	副作用有	無	計	
前治療薬	有	88 (71.0)	36	124
	無	2 (16.7)	10	12

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-104 903 試験における前治療薬の有無別の副作用（睫毛の成長）発現例数及び発現率

項目	0.03%			0.01%			0.1%			プラセボ			
	副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計	副作用有	無	計	
前治療薬	有	0 (0)	8	8	0 (0)	9	9	0 (0)	11	11	0 (0)	11	11
	無	0 (0)	12	12	1 (11.1)	8	9	0 (0)	6	6	0 (0)	8	8

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-105 904 試験における前治療薬の有無別の
副作用（睫毛の成長）発現例数及び発現率

項目	0.03%			チモロール		
	副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	16 (32.7)	33	49	0 (0)	37
	無	14 (34.1)	27	41	1 (2.0)	49

() は副作用の発現率%

表 2.7.4-106 各試験の併合による前治療薬の有無別の
副作用（睫毛の成長）発現例数及び発現率

項目	0.03%			0.01%		
	副作用有	無	計	副作用有	無	計
前治療薬	有	125 (50.2)	124	249	15 (21.4)	55
	無	19 (25.7)	55	74	5 (27.8)	13

() は副作用の発現率%

2) ビマトプロスト点眼剤に特徴的にみられる有害事象及び副作用の前治療薬の種類別の発現頻度

903 試験、904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験のそれぞれの試験について、前治療薬を層別因子とした有害事象及び副作用の発現例数及び発現率の集計結果を表 2.7.4-107～114 に示した。

903 試験については、有害事象（副作用）の発現例数が少ないため、前治療薬の種類別の集計結果では安全性に対する影響を検討することができなかった。また、前治療薬の有無別の集計では、発現例数が少ないながらも有害事象、副作用ともに発現率に違いはみられなかった。

904 試験については、前治療薬の有無別の集計では、チモロールの「前治療薬有り」の有害事象発現率が「前治療薬無し」に比べて高い傾向がみられたが、チモロールの副作用発現率、ビマトプロストの有害事象及び副作用の発現率に違いはなかった。また、前治療薬の種類別の集計では、ビマトプロストの「PG 製剤」の副作用発現率が「β遮断剤等」に比べて少し高い傾向がみられたが、ビマトプロストの有害事象発現率、チモロールの有害事象及び副作用の発現率に違いはなかった。

3-03 試験については、前治療薬の有無別の集計では、0.01% ビマトプロストとラタノプロストの「前治療薬無し」の副作用発現率が「前治療薬有り」に比べて高い傾向がみられたが、0.03% ビマトプロストには違いは認められなかった。また、0.01% 及び 0.03% ビマトプロストとラタノプロストの有害事象発現率には違いはなかった。前治療薬の種類別の集計では、「PG 製剤」に比べて、「β遮断剤等」の発現例数が少ないため、有害事象及び副作用の発現率の違いを検討することができなかった。

3-01 試験については、前治療薬の有無別の集計、前治療薬の種類別の集計とともに、有害事象発現率、副作用発現率に違いはみられなかった。

以上のことから、国内 4 試験で使用されていた前治療薬は、いずれの試験においても安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.4-107 903 試験における前治療薬の有無別の有害事象発現例数及び発現率

項目	0.01%			0.03%			0.1%			プラセボ			
	有害事象			有害事象			有害事象			有害事象			
	有	無	計	有	無	計	有	無	計	有	無	計	
総投与症例	9 (50.0)	9	18	14 (70.0)	6	20	17 (100)	0	17	5 (26.3)	14	19	
前治療薬 有り	4 (44.4)	5	9	6 (75.0)	2	8	11 (100)	0	11	4 (36.4)	7	11	
種類別	PG 製剤	2 (33.3)	4	6	2 (50.0)	2	4	5 (100)	0	5	2 (22.2)	7	9
	β遮断剤等	2 (66.7)	1	3	4 (100)	0	4	6 (100)	0	6	2 (100)	0	2
前治療薬 無し	5 (55.6)	4	9	8 (66.7)	4	12	6 (100)	0	6	1 (12.5)	7	8	

() 内は発現率%

表 2.7.4-108 903 試験における前治療薬の有無別の副作用発現例数及び発現率

項目	0.01%			0.03%			0.1%			プラセボ			
	副作用			副作用			副作用			副作用			
	有	無	計	有	無	計	有	無	計	有	無	計	
総投与症例	6 (33.3)	12	18	13 (65.0)	7	20	14 (82.4)	3	17	4 (21.1)	15	19	
前治療薬 有り	3 (33.3)	6	9	6 (75.0)	2	8	9 (81.8)	2	11	3 (27.3)	8	11	
種類別	PG 製剤	1 (16.7)	5	6	2 (50.0)	2	4	4 (80.0)	1	5	1 (11.1)	8	9
	β遮断剤等	2 (66.7)	1	3	4 (100)	0	4	5 (83.3)	1	6	2 (100)	0	2
前治療等 無し	3 (33.3)	6	9	7 (58.3)	5	12	5 (83.3)	1	6	1 (12.5)	7	8	

() 内は発現率%

2.7
臨床概要

表 2.7.4-109 904 試験における前治療薬の有無別の有害事象発現例数及び発現率

項目	0.03%			チモロール			
	有害事象			有害事象			
	有	無	計	有	無	計	
総投与症例	80 (88.9)	10	90	55 (63.2)	32	87	
前治療薬 有り	42 (85.7)	7	49	26 (70.3)	11	37	
種類別	PG 製剤	24 (88.9)	3	27	16 (66.7)	8	24
	β遮断剤等	18 (81.8)	4	22	10 (76.9)	3	13
前治療薬 無し	38 (92.7)	3	41	29 (58.0)	21	50	

() 内は発現率%

表 2.7.4-110 904 試験における前治療薬の有無別の副作用発現例数及び発現率

項目	0.03%			チモロール			
	副作用			副作用			
	有	無	計	有	無	計	
総投与症例	70 (77.8)	20	90	29 (33.3)	58	87	
前治療薬 有り	39 (79.6)	10	49	13 (35.1)	24	37	
種類別	PG 製剤	23 (85.2)	4	27	8 (33.3)	16	24
	β遮断剤等	16 (72.7)	6	22	5 (38.5)	8	13
前治療薬 無し	31 (75.6)	10	41	16 (32.0)	34	50	

() 内は発現率%

表 2.7.4-111 3-03 試験における前治療薬の有無別の有害事象発現例数及び発現率

項目	0.01%			0.03%			ラタノプロスト			
	有害事象			有害事象			有害事象			
	有	無	計	有	無	計	有	無	計	
総投与症例	52 (74.3)	18	70	58 (75.3)	19	77	48 (65.8)	25	73	
前治療薬 有り	23 (69.7)	10	33	29 (74.4)	10	39	20 (60.6)	13	33	
種類別	PG 製剤	17 (68.0)	8	25	25 (71.4)	10	35	15 (57.7)	11	26
	β遮断剤等	6 (75.0)	2	8	4 (100)	0	4	5 (71.4)	2	7
前治療薬 無し	29 (78.4)	8	37	29 (76.3)	9	38	28 (70.0)	12	40	

() 内は発現率%

表 2.7.4-112 3-03 試験における前治療薬の有無別の副作用発現例数及び発現率

項目	0.01%			0.03%			ラタノプロスト			
	副作用			副作用			副作用			
	有	無	計	有	無	計	有	無	計	
総投与症例	46 (65.7)	24	70	51 (66.2)	26	77	36 (49.3)	37	73	
前治療薬 有り	18 (54.5)	15	33	24 (61.5)	15	39	12 (36.4)	21	33	
種類別	PG 製剤	13 (52.0)	12	25	21 (60.0)	14	35	8 (30.8)	18	26
	β 遮断剤等	5 (62.5)	3	8	3 (75.0)	1	4	4 (57.1)	3	7
前治療薬 無し	28 (75.7)	9	37	27 (71.1)	11	38	24 (60.0)	16	40	

() 内は発現率%

表 2.7.4-113 3-01 試験における前治療薬の有無別の有害事象発現例数及び発現率

項目	0.03%			
	有害事象			
	有	無	計	
総投与症例	131 (96.3)	5	136	
前治療薬 有り	87 (95.6)	4	91	
種類別	PG 製剤	57 (95.0)	3	60
	β 遮断剤等	30 (96.8)	1	31
前治療薬 無し	44 (97.8)	1	45	

() 内は発現率%

表 2.7.4-114 3-01 試験における前治療薬の有無別の副作用発現例数及び発現率

項目	0.03%			
	副作用			
	有	無	計	
総投与症例	125 (91.9)	11	136	
前治療 有り	83 (91.2)	8	91	
種類別	PG 製剤	54 (90.0)	6	60
	β 遮断剤	29 (93.5)	2	31
前治療 無し	42 (93.3)	3	45	

() 内は発現率%

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用は検討していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳中の女性を安全性上除外すべき患者と規定したため、妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

日本における臨床試験において、0.03%ビマトプロスト点眼液の1日1回、52週間までの忍容性が確認されているが、これを超えて投与された症例はない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

非臨床試験において、中枢神経作用はみられておらず、依存症を示唆すると考えられる有害事象は発現していないことから、本剤には薬物依存症はないものと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討されていない。

2.7.4.5.9 代表的副作用のリスク因子の分析

国内外の臨床試験結果から、ビマトプロスト点眼剤の投与により発現する主な副作用は、結膜充血、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着及び睫毛の成長であると考えられた。以下に既承認薬であるラタノプロスト点眼剤と比較しながらビマトプロスト点眼剤に見られた副作用別にリスク因子の検討結果を示した。

[結膜充血]

国内3-03試験の結果から、ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の間に重症度あるいは発現時期に若干の違いがみられ、かつ、転帰についても、回復時期に若干の違いがあることが窺えた。しかし、結膜充血そのものは、投与期間中ほとんどの症例が症状を継続していること、いずれも炎症を伴うものではないことから、両薬剤において発現した結膜充血に違いはないものと考えられた。また、国内第Ⅲ相試験と国内長期投与試験の比較結果から、長期間投与することによって結膜充血の発現頻度が増加する、あるいは症状が増悪するなどの傾向はみられなかった。さらに、国内外の長期投与試験の比較結果から、結膜充血の発現頻度に海外と国内で差はみられなかった。

また、国内のすべての臨床試験について、内因性及び外因性要因の検討を行った結果、個々

の試験では、発現頻度に違いがみられた背景因子もあったが、各試験を併合した結果では、背景因子に大きな違いはみられなかった。

以上、国内試験の内因性及び外因性因子、国内第Ⅲ相試験と国内長期投与試験、国内外の長期投与試験の比較結果から、結膜充血のリスク因子として考えられるものではなく、本剤の薬理作用に基づくものであると考えられた。

[眼瞼色素沈着]

国内3-03試験は、3カ月間の短期試験であったため、発現件数が少なく、ラタノプロスト点眼剤との違いを詳細に検討することはできなかった。しかし、眼瞼色素沈着が認められた症例について、症状の程度、発現時期、転帰などを比較すると、ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の間に大きな違いはみられなかった。一方、国内第Ⅲ相試験と国内長期投与試験の比較結果からは、ビマトプロスト点眼剤を長期間投与することによって、眼瞼色素沈着の発現頻度が増加する傾向がみられた。さらに、国内外の長期投与試験の比較結果からは、眼瞼色素沈着の発現頻度は、海外に比べて、国内の方が高い傾向を示した。眼瞼色素沈着の発現機序については、メラニン産生の増加によることが示唆されており、ラタノプロスト点眼剤においても長期間の投与により、同様の機序で発現すると考えられている。

また、国内のすべての臨床試験について、内因性及び外因性要因の検討を行った結果、個々の試験では、発現頻度に違いがみられた背景因子もあったが、各試験を併合した結果では、背景因子に大きな違いはみられなかった。

以上、国内試験の内因性及び外因性因子からは、明らかにリスク因子であると考えられるものはなかったが、国内第Ⅲ相試験と国内長期投与試験、国内外の長期投与試験の比較結果から、眼瞼色素沈着の発現には対象患者のメラニン色素量の違いが影響すると考えられた。

[虹彩色素沈着]

国内3-03試験における虹彩色素沈着の発現件数は少なく、ラタノプロスト点眼剤との違いを検討することはできなかった。しかし、国内第Ⅲ相試験と国内長期投与試験の比較結果からは、ビマトプロストを長期間投与することによって、虹彩色素沈着の発現頻度が増加する傾向がみられた。さらに、国内外の長期投与試験の比較結果からは、虹彩色素沈着の発現頻度は、海外に比べて、国内の方が高い傾向を示していた。虹彩色素沈着の発現機序については、眼瞼色素沈着と同様にメラニン産生の増加によることが示唆されており、ラタノプロスト点眼剤においても長期間の投与により、同様の機序で発現すると考えられている。

また、国内のすべての臨床試験について、内因性及び外因性要因の検討を行った結果、個々の試験では、発現頻度に違いがみられた背景因子があった。また、各試験を併合した結果では、内因性要因の年齢別に発現頻度の違いがみられ、高齢者での発現頻度が高かった。

以上、国内試験の内因性及び外因性因子からは、内因性要因の年齢別の高齢者に対して発現頻度が高い傾向がみられたが、原因については明らかにすることができなかった。また、国内第Ⅲ相試験と国内長期投与試験、国内外の長期投与試験の比較結果から、虹彩色素沈着の発現

には対象患者のメラニン色素量の違いが影響することが考えられた。

[睫毛の成長]

国内第Ⅲ相試験と国内長期投与試験の比較結果から、ビマトプロスト点眼剤を長期間投与することによって、睫毛の成長の発現頻度が増加する傾向がみられた。ラタノプロスト点眼剤においても長期間の投与により睫毛の成長が発現することが知られており、その発現機序は、毛胞周囲の細胞外マトリクスのリモデリングを生じさせることにより、毛母細胞の分化決定やアポトーシス抑制を導くこと、毛胞発育に関与する接着分子 ICAM-1 の産生を亢進させることが示唆されており、ビマトプロストも同様の機序で発現すると考えられている。しかし、現状では推測の段階であり、明確な機序は特定されていない。また、国内外の長期投与試験の比較結果からは、睫毛の成長の発現頻度は、海外に比べて、国内の方が高い傾向を示していたが、その原因については、明らかになっていない。

また、国内のすべての臨床試験について、内因性及び外因性要因の検討を行った結果、個々の試験では、発現頻度の違いがみられた背景因子もあった。また、各試験を併合した結果では、外因性要因の前治療薬有りの層で発現頻度が高い傾向がみられた。この原因として、3-03 試験及び 3-01 試験においては、本剤を投与する前に使用されていたすべての薬剤を前治療薬と定義していたのに対して、903 試験及び 904 試験については、本剤を投与する前に使用されていた緑内障治療薬のみを前治療薬として定義していたため、前治療薬有無の症例数に偏りが生じたためであると考えられた。

以上、国内試験の内因性及び外因性因子からは、明らかにリスク因子であると考えられるものはなかった。

2.7.4.6 市販後データ

国際誕生日である 2001 年 3 月以降、2009 年 1 月までの期間に報告された有害事象の件数について、表 2.7.4-115 に示した。

期間中に報告された有害事象は 5489 件で、そのうち 5132 件が非重篤、357 件が重篤と判断されている。報告された有害事象のうち 100 件以上発現した事象は眼充血 582 件、眼刺激 393 件、眼痛 236 件、皮膚色素過剰 224 件、睫毛の成長 201 件、眼そう痒症 190 件、頭痛 138 件、霧視 129 件であった。また、5 件以上発現した重篤な有害事象は高血圧 12 件、視力低下 12 件、呼吸困難 7 件、盲 7 件、眼圧上昇 6 件、胸痛 6 件、死亡 6 件、眼痛 5 件、霧視 5 件、肺炎 5 件、冠動脈疾患 5 件、結腸癌 5 件であった。

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<眼障害>			
眼充血	2	580	582
眼刺激	1	392	393
眼痛	5	231	236
睫毛の成長	2	199	201
眼そゝ痒症	0	190	190
霧視	5	124	129
眼乾燥	0	87	87
結膜充血	0	84	84
眼瞼紅斑	1	79	80
眼の異物感	0	79	79
羞明	1	66	67
流涙増加	0	66	66
眼瞼浮腫	0	62	62
視力低下	12	34	46
眼部腫脹	1	43	44
眼脂	0	39	39
視力障害	0	38	38
睫毛変色	0	34	34
眼の異常感	1	29	30
眼瞼そゝ痒症	0	30	30
眼瞼障害 (LLT : 眼瞼障害)	2	25	27
眼の障害	0	26	26
黄斑浮腫	3	22	25
眼精疲労	0	24	24
眼瞼炎	0	22	22
虹彩色素沈着	0	21	21
眼瞼色素沈着	0	20	20
結膜炎	0	20	20
眼瞼刺激	0	19	19
睫毛剛毛化	0	17	17
ブドウ膜炎	2	14	16

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<眼障害>			
眼瞼痛	0	14	14
白内障	1	10	11
眼の隈	0	11	11
眼瞼下垂	0	11	11
眼瞼後退	0	11	11
眼球陷入	0	10	10
虹彩炎	2	8	10
眼の炎症	0	9	9
眼瞼痙攣	0	8	8
盲	7	1	8
角膜炎	3	5	8
眼部不快感	0	8	8
角膜障害	0	7	7
角膜浮腫	3	4	7
眼出血	0	7	7
虹彩毛様体炎	0	7	7
虹彩障害	0	7	7
睫毛眉毛脱落症	0	7	7
結膜出血	0	6	6
結膜刺激	0	6	6
結膜浮腫	0	6	6
複視	1	5	6
眼のアレルギー	0	6	6
くぼんだ眼	0	6	6
眼窩周囲障害	0	6	6
アレルギー性結膜炎	0	5	5
眼窩障害	0	5	5
硝子体浮遊物	0	5	5
眼瞼縁痂皮	0	4	4
潰瘍性角膜炎	3	1	4
色視症	0	3	3
角膜浸潤	2	1	3

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<眼障害>			
角膜菲薄化	1	2	3
眼球突出症	0	3	3
眼瞼囊胞	0	3	3
眼球浮腫	0	3	3
眼の知覚低下	1	2	3
涙器障害	0	3	3
兎眼	0	3	3
夜盲	1	2	3
光視症	1	2	3
閉塞隅角緑内障	1	1	2
眼瞼障害 (LLT : 眼瞼肥厚)	0	2	2
一過性失明	0	2	2
脈絡膜滲出	1	1	2
結膜色素沈着	0	2	2
角膜びらん	1	1	2
角膜血管新生	1	1	2
瞬目過多	0	2	2
前房出血	0	2	2
黄斑変性	1	1	2
黄斑症	0	2	2
瞳孔障害	0	2	2
強膜変色	0	2	2
強膜浮腫	0	2	2
前房のフィブリン	0	1	1
毛様体障害	0	1	1
毛様体筋痙攣	0	1	1
結膜沈着物	0	1	1
結膜障害	0	1	1
結膜瘢痕	0	1	1
角膜囊胞	0	1	1
眼球障害	0	1	1
眼内炎	1	0	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<眼障害>			
赤視症	0	1	1
眼瞼落屑	0	1	1
眼瞼機能障害	0	1	1
眼瞼血管障害	0	1	1
巨大乳頭結膜炎	0	1	1
グレア	0	1	1
緑内障性視神経乳頭萎縮	1	0	1
眼緊張低下	1	0	1
虹彩癒着	0	1	1
虹彩色素減少	0	1	1
角膜症	0	1	1
水晶体障害	1	0	1
水晶体色素沈着	0	1	1
黄斑囊胞	0	1	1
変視症	0	1	1
散瞳	0	1	1
近視	0	1	1
眼血管障害	0	1	1
眼窩脂肪ヘルニア	0	1	1
瞼裂斑	0	1	1
点状角膜炎	0	1	1
瞳孔反射障害	0	1	1
屈折障害	0	1	1
網膜出血	0	1	1
網膜浮腫	0	1	1
網膜色素沈着	0	1	1
網膜裂孔	1	0	1
強膜囊胞	0	1	1
強膜障害	0	1	1
強膜出血	0	1	1
強膜充血	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<眼障害>			
強膜炎	1	0	1
暗点	0	1	1
斜視	0	1	1
硝子体出血	0	1	1
<皮膚及び皮下組織障害>			
皮膚色素過剰	1	223	224
皮膚変色	0	95	95
紅斑	1	71	72
毛髪成長異常	0	52	52
そう痒症	2	36	38
発疹	1	33	34
毛髪変色	0	19	19
多毛症	1	15	16
色素沈着障害	0	15	15
脱毛症	0	13	13
男性型多毛症	0	12	12
顔面腫脹 (LLT : 眼瞼腫脹)	0	11	11
皮膚灼熱感	0	8	8
皮膚のつっぱり感	0	8	8
光線過敏性反応	0	7	7
接触性皮膚炎	0	6	6
脂肪組織萎縮症	1	5	6
皮膚障害	1	5	6
皮膚刺激	0	6	6
皮膚剥脱	1	3	4
ざ瘡	0	3	3
皮膚乾燥	0	3	3
顔面感覺鈍麻	1	2	3
眼窩周囲浮腫	0	3	3
蕁麻疹	0	3	3

2.7
臨床概要

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<皮膚及び皮下組織障害>			
水疱	0	2	2
アレルギー性皮膚炎	0	2	2
湿疹	0	2	2
毛髪障害	0	2	2
多汗症	0	2	2
爪の障害	0	2	2
乾癬	0	2	2
紅斑性皮疹	0	2	2
全身性皮疹	0	2	2
斑状皮疹	0	2	2
皮膚熱感	0	2	2
皮膚しわ	1	1	2
血管神経性浮腫	0	1	1
白色萎縮	1	0	1
冷汗	0	1	1
皮膚弛緩症	0	1	1
頭部粋糠疹	0	1	1
皮膚炎	0	1	1
剥脱性発疹	0	1	1
顔のやせ	0	1	1
毛髪異常	0	1	1
稗粒腫	0	1	1
爪変色	0	1	1
皮膚疼痛	0	1	1
前癌性皮膚病変	0	1	1
全身性そう痒症	0	1	1
丘疹	0	1	1
そう痒性皮疹	0	1	1
脂漏	0	1	1
皮膚萎縮	0	1	1
皮膚亀裂	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<皮膚及び皮下組織障害>			
皮膚肥厚	0	1	1
皮膚色素減少	0	1	1
皮膚の炎症	1	0	1
皮膚病変	0	1	1
皮膚壊死	1	0	1
皮膚腫脹	0	1	1
皮膚潰瘍	0	1	1
中毒性皮疹	0	1	1
<神経系障害>			
頭痛	3	135	138
浮動性めまい	1	67	68
灼熱感	1	13	14
傾眠	0	12	12
平衡障害	1	7	8
味覚障害	0	8	8
錯覚	2	4	6
失神	2	4	6
感覺鈍麻	3	2	5
意識消失	2	2	4
感覺障害	0	4	4
振戦	1	3	4
視野欠損	1	3	4
味覚消失	0	3	3
前兆を伴わない片頭痛	0	3	3
頸動脈閉塞	2	0	2
痙攣	2	0	2
注意力障害	0	2	2
大発作痙攣	2	0	2
嗜眠	0	2	2
片頭痛	0	2	2
嗅覚錯誤	0	2	2

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<神経系障害>			
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	2	2
健忘	0	1	1
脳血管発作	1	0	1
認知障害	0	1	1
体位性めまい	0	1	1
異常感覚	0	1	1
講語障害	1	0	1
書字障害	0	1	1
てんかん	1	0	1
顔面不全麻痺	1	0	1
片麻痺	1	0	1
知覚過敏	0	1	1
過眠症	0	1	1
脳室内出血	1	0	1
記憶障害	0	1	1
末梢性ニューロパシー	0	1	1
麻痺	0	1	1
下肢静止不能症候群	0	1	1
会話障害	0	1	1
一過性脳虚血発作	1	0	1
三叉神経痛	1	0	1
<全身障害及び投与局所様態>			
葉効欠如	0	55	55
疲労	1	31	32
無力症	3	18	21
疼痛	2	13	15
倦怠感	1	13	14
胸痛	6	6	12
有害事象	0	6	6
死亡	6	0	6
予想外の治療反応	0	6	6

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<全身障害及び投与局所様態>			
胸部不快感	3	2	5
悪寒	0	4	4
顔面痛	0	4	4
異常感	0	4	4
歩行障害	0	4	4
インフルエンザ様疾患	0	4	4
滴下投与部位刺激感	1	3	4
末梢性浮腫	0	4	4
治療効果減弱	0	4	4
医薬品副作用	1	2	3
薬物相互作用	1	2	3
不快感	0	2	2
冷感	0	2	2
熱感	0	2	2
発熱	0	2	2
タキフィラキシー	0	2	2
適用部位疼痛	0	1	1
薬物不耐性	0	1	1
全身健康状態低下	0	1	1
ヘルニア	1	0	1
空腹	0	1	1
炎症	0	1	1
滴下投与部位紅斑	0	1	1
滴下投与部位痛	0	1	1
滴下投与部位反応	0	1	1
粘膜の炎症	0	1	1
浮腫	0	1	1
ポリープ	0	1	1
分泌物分泌	0	1	1
腫脹	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>			
呼吸困難	7	30	37
鼻出血	0	19	19
咽喉頭疼痛	0	17	17
喘息	3	12	15
鼻漏	0	11	11
咽喉刺激感	0	10	10
咽喉乾燥	0	7	7
副鼻腔障害	0	7	7
咳嗽	0	6	6
発声障害	0	4	4
鼻閉	0	4	4
後鼻漏	0	4	4
咽喉絞扼感	0	4	4
気管支痙攣	1	2	3
呼吸障害	1	2	3
鼻乾燥	0	2	2
肺塞栓症	2	0	2
気道うつ血	0	2	2
くしゃみ	0	2	2
窒息感	0	2	2
急性呼吸不全	1	0	1
喘息クリーゼ	0	1	1
喀血	1	0	1
過換気	0	1	1
低換気	0	1	1
上気道分泌増加	0	1	1
鼻部不快感	0	1	1
鼻部障害	1	0	1
鼻炎	0	1	1
鼻潰瘍	0	1	1
咽頭不快感	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>			
上咽頭障害	0	1	1
咽頭浮腫	0	1	1
湿性咳嗽	0	1	1
肺うつ血	0	1	1
副鼻腔うつ血	0	1	1
喘鳴	0	1	1
<臨床検査>			
眼圧上昇	6	52	58
血圧上昇	4	17	21
肝機能検査値異常	0	12	12
心拍数減少	0	7	7
心拍数増加	0	7	7
血中ブドウ糖増加	0	5	5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	4	5
心拍数不整	1	4	5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	2	3
体重減少	0	3	3
アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	2
血中ビリルビン増加	0	2	2
血圧低下	0	2	2
尿中血陽性	0	2	2
肝酵素上昇	0	2	2
眼圧検査異常	0	2	2
血小板数減少	0	2	2
前立腺特異性抗原増加	1	1	2
トランスマニナーゼ上昇	0	2	2
体重増加	0	2	2
血中アミラーゼ増加	0	1	1
血中コレステロール増加	0	1	1
血中カリウム減少	1	0	1
血圧異常	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<臨床検査>			
血中ナトリウム減少	0	1	1
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1	1
血中トリグリセリド増加	0	1	1
糖鎖抗原 125 増加	0	1	1
心雜音	1	0	1
角膜反射低下	0	1	1
フィブリン D ダイマー増加	0	1	1
ヘモグロビン減少	1	0	1
肝酵素異常	0	1	1
A 型肝炎抗体陽性	1	0	1
B 型肝炎抗体陽性	1	0	1
高比重リポ蛋白減少	0	1	1
眼圧低下	0	1	1
リバーゼ増加	0	1	1
リンパ球数減少	0	1	1
瞳孔対光反射試験異常	0	1	1
赤血球数増加	0	1	1
呼吸数減少	1	0	1
呼吸数増加	0	1	1
尿円柱	0	1	1
<胃腸障害>			
悪心	3	35	38
口内乾燥	0	21	21
腹痛	1	6	7
上腹部痛	0	6	6
下痢	3	3	6
消化不良	1	5	6
顔面腫脹 (LLT: 口唇腫脹)	0	5	5
嘔吐	1	4	5
便秘	0	4	4
鼓腸	0	3	3

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<胃腸障害>			
口の錯覚	0	3	3
嚥下障害	0	2	2
びらん性胃炎	2	0	2
血便排泄	0	2	2
痔核	1	1	2
膵炎	2	0	2
胃不快感	0	2	2
舌腫脹	0	2	2
腹部不快感	0	1	1
腹部膨満	0	1	1
アフタ性口内炎	0	1	1
穿孔性虫垂炎	1	0	1
便習慣変化	0	1	1
口唇のひび割れ	0	1	1
大腸炎	1	0	1
出血性十二指腸潰瘍	1	0	1
おくび	0	1	1
白色便	0	1	1
胃潰瘍	1	0	1
出血性胃潰瘍	1	0	1
消化器痛	0	1	1
胃食道逆流性疾患	0	1	1
歯肉出血	0	1	1
歯肉退縮	0	1	1
歯肉炎	0	1	1
舌痛	0	1	1
腸管閉塞	1	0	1
過敏性腸症候群	0	1	1
口唇乾燥	0	1	1
食道痛	0	1	1
食道痙攣	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<胃腸障害>			
口腔内痛	0	1	1
口腔そう痒症	0	1	1
直腸脱	1	0	1
レッチング	0	1	1
唾液腺腫大	0	1	1
流涎過多	0	1	1
舌障害	0	1	1
歯痛	0	1	1
変色歯	0	1	1
歯の障害	0	1	1
<血管障害>			
高血圧	12	51	63
充血	0	34	34
低血圧	3	6	9
潮紅	0	5	5
ほてり	0	4	4
血圧変動	0	3	3
循環虚脱	0	2	2
大動脈瘤	1	0	1
動脈硬化症	1	0	1
深部静脈血栓症	1	0	1
虚血	0	1	1
起立性低血圧	0	1	1
血管拡張	0	1	1
静脈不全	1	0	1
<筋骨格系及び結合組織障害>			
関節痛	2	11	13
筋力低下	3	7	10
背部痛	1	7	8
筋痛	0	7	7
四肢痛	2	5	7

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<筋骨格系及び結合組織障害>			
筋痙攣	0	3	3
頸痛	1	2	3
関節炎	0	2	2
腰部脊椎間狭窄症	2	0	2
筋攣縮	0	2	2
筋骨格痛	0	2	2
骨関節炎	2	0	2
骨痛	0	1	1
外骨腫	0	1	1
肩径部痛	0	1	1
筋骨格系胸痛	1	0	1
筋骨格硬直	0	1	1
頸部痛	0	1	1
関節リウマチ	0	1	1
肩回旋筋腱板症候群	1	0	1
強皮症	0	1	1
重感	0	1	1
脊柱管狭窄症	1	0	1
滑膜障害	0	1	1
<精神障害>			
不眠症	0	18	18
うつ病	1	9	10
不安	0	6	6
睡眠障害	1	4	5
激越	0	4	4
幻視	0	4	4
落ち着きのなさ	0	4	4
錯乱状態	0	3	3
幻覚	0	3	3
悪夢	0	2	2
異常行動	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<精神障害>			
異常な夢	0	1	1
心臓神経症	1	0	1
泣き	0	1	1
失見当識	0	1	1
リビドー減退	1	0	1
リビド消失	0	1	1
精神障害	0	1	1
神経過敏	0	1	1
強迫観念	0	1	1
自殺念慮	0	1	1
<心臓障害>			
動悸	2	16	18
頻脈	1	13	14
心房細動	4	2	6
徐脈	3	2	5
冠動脈疾患	5	0	5
不整脈	0	4	4
心筋梗塞	3	0	3
不安定狭心症	2	0	2
心障害	1	1	2
狭心症	1	0	1
房室ブロック	0	1	1
うつ血性心不全	1	0	1
心肺停止	1	0	1
心血管障害	0	1	1
心筋虚血	1	0	1
心囊液貯留	1	0	1
発作性頻脈	1	0	1
心室性期外収縮	0	1	1
心室細動	1	0	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<感染症及び寄生虫症>			
気管支炎	3	4	7
鼻咽頭炎	0	7	7
肺炎	5	1	6
鼻炎	0	6	6
副鼻腔炎	1	5	6
上気道感染	0	5	5
ヘルペス性角膜炎	1	2	3
感染性結膜炎	0	2	2
眼感染	0	2	2
真菌性眼感染	1	1	2
尿路感染	0	2	2
腹部膿瘍	1	0	1
細菌感染	1	0	1
慢性副鼻腔炎	0	1	1
角膜感染	0	1	1
デング熱	1	0	1
憩室炎	1	0	1
喉頭蓋炎	1	0	1
眼瞼感染	0	1	1
真菌感染	1	0	1
単純ヘルペス	0	1	1
帯状疱疹	0	1	1
麦粒腫	0	1	1
インフルエンザ	0	1	1
口腔真菌感染	0	1	1
咽頭炎	0	1	1
敗血症	1	0	1
ブドウ球菌感染	1	0	1
尿道炎	0	1	1

2.7
臨床概要

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<傷害、中毒及び処置合併症>			
転倒	0	5	5
眼窩周囲血腫	0	5	5
偶発的曝露	0	4	4
角膜擦過傷	1	3	4
品質不良薬剤の投与	0	3	3
誤った投与経路	0	3	3
挫傷	0	2	2
眼の熱傷	0	2	2
眼内異物	0	2	2
頭部損傷	2	0	2
過量投与	0	2	2
偶発的過量投与	0	1	1
薬剤誤投与	0	1	1
調剤過誤	0	1	1
処方過誤	0	1	1
眼外傷	0	1	1
骨折	1	0	1
消化管ストーマ合併症	1	0	1
股関節部骨折	1	0	1
上腕骨骨折	1	0	1
不適切な投与計画での薬剤の使用	0	1	1
誤った用量の投与	0	1	1
角膜破裂	0	1	1
四肢損傷	0	1	1
下肢骨折	1	0	1
術中出血	0	1	1
中毒	0	1	1
引っかき傷	0	1	1
皮膚裂傷	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<傷害、中毒及び処置合併症>			
上肢骨折	1	0	1
誤薬投与	0	1	1
<耳及び迷路障害>			
回転性めまい	1	22	23
耳鳴	1	8	9
聴覚障害	0	2	2
メニエール病	1	1	2
耳介腫脹	0	1	1
耳痛	0	1	1
<免疫系障害>			
過敏症	0	27	27
アナフィラキシー反応	1	1	2
薬物過敏症	0	1	1
<良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）>			
結腸癌	5	0	5
乳癌	3	0	3
悪性黒色腫	3	0	3
リンパ腫	2	0	2
腺様囊胞癌	1	0	1
B 細胞性リンパ腫	1	0	1
転移性乳癌	1	0	1
眼の先天性母斑	0	1	1
慢性リンパ性白血病	1	0	1
胃癌	1	0	1
虹彩黒色腫	1	0	1
口唇及び口腔内癌	1	0	1
肺の悪性新生物	1	0	1
皮膚の悪性新生物	0	1	1
神経線維腫	1	0	1
膵癌	1	0	1
腎細胞癌、病期不明	1	0	1

2.7
臨床概要

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）>			
皮膚乳頭腫	0	1	1
小細胞癌	1	0	1
皮膚有棘細胞癌	1	0	1
<腎及び尿路障害>			
血尿	2	2	4
着色尿	0	3	3
腎臓痛	0	3	3
中毒性ネフロパシー	2	0	2
頻尿	0	2	2
尿失禁	1	1	2
膀胱障害	0	1	1
排尿困難	0	1	1
ヘモグロビン尿	0	1	1
排尿異常	0	1	1
腎症	1	0	1
多尿	0	1	1
尿閉	1	0	1
尿臭異常	0	1	1
<生殖系及び乳房障害>			
勃起不全	0	4	4
良性前立腺肥大症	1	0	1
乳房肥大	0	1	1
膀胱瘤	1	0	1
卵巣嚢胞	1	0	1
ペイロニ一病	0	1	1
陰囊腫脹	0	1	1
精巢障害	0	1	1
子宮障害	1	0	1
子宮出血	1	0	1
子宮ポリープ	1	0	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<生殖系及び乳房障害>			
墮出血	0	1	1
墮脱	1	0	1
<肝胆道系障害>			
肝機能異常	0	3	3
胆道障害	2	0	2
胆囊炎	1	0	1
過形成胆囊症	1	0	1
胆囊障害	1	0	1
肝囊胞	0	1	1
肝炎	1	0	1
高ビリルビン血症	0	1	1
黄疸	0	1	1
肝障害	1	0	1
<代謝及び栄養障害>			
食欲不振	0	1	1
食欲減退	0	1	1
脱水	1	0	1
糖尿病	1	0	1
高血糖	1	0	1
低ナトリウム血症	1	0	1
食欲亢進	0	1	1
<血液及びリンパ系障害>			
貧血	1	1	2
溶血性貧血	0	1	1
リンパ節痛	0	1	1
<先天性、家族性及び遺伝性障害>			
長睫毛症	0	2	2
皮様囊腫	0	1	1
先天性虹彩異常	0	1	1

表 2.7.4-115 市販後に報告された有害事象の件数（つづき）

有害事象名 (MedDRA (Ver.9.0) PT)	重篤	非重篤	合計
<内分泌障害>			
甲状腺機能亢進症	0	1	1
甲状腺機能低下症	0	1	1
<妊娠、産褥及び周産期の状態>			
自然流産	1	0	1
妊娠	0	1	1
<社会環境>			
日常生活動作障害者	0	1	1
<外科及び内科処置>			
血管拡張術	0	1	1

2.7.4.7 付録

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| 表 2.7.4-79 性別の副作用発現例数及び発現率の一覧表 | 249 |
| 表 2.7.4-80 性別の有害事象発現例数及び発現率の一覧表 | 254 |
| 表 2.7.4-81 年齢別の副作用発現例数及び発現率の一覧表 | 271 |
| 表 2.7.4-82 年齢別の有害事象発現例数及び発現率の一覧表 | 276 |
| 表 2.7.4-83 眼合併症別の副作用発現例数及び発現率の一覧表 | 295 |
| 表 2.7.4-84 眼合併症別の有害事象発現例数及び発現率の一覧表 | 300 |
| 表 2.7.4-85 眼以外の合併症別の副作用発現例数及び発現率の一覧表 | 317 |
| 表 2.7.4-86 眼以外の合併症別の有害事象発現例数及び発現率の一覧表 | 322 |