

**2.7.6.18 第Ⅲ相試験（192024-016 試験） ..... 5.3.5.1-13****1. 試験方法の概要**

試験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1 192024-016 試験の概要

項目	内 容
治験の標題	緑内障又は高眼圧症患者を対象にした 0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.5%チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤（[ ]）、0.005%ラタノプロスト点眼剤（[ ]）1日1回点眼時の安全性及び 24 時間の日内眼圧に対する有効性についての 28 日間投与による多施設共同、治験責任医師盲検、無作為化、並行群間比較試験（Protocol No. 192024-016）
治験の目的	緑内障又は高眼圧症患者における 1 日 1 回夜間 28 日間投与での 0.03%ビマトプロスト点眼剤の安全性と 24 時間の日内眼圧に対する有効性を、0.5%チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤及び 0.005%ラタノプロスト点眼剤と比較検討した。
デザイン	多施設、単盲検、無作為化、並行群間、実薬対照試験
対象	<p>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 法的に同意可能な 18 歳以上の患者（性別不問）</li> <li>2) 文書同意が得られている患者</li> <li>3) 両眼が開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者で、両眼に処置を必要とする患者</li> <li>4) 単剤治療で眼圧コントロールが可能な患者</li> <li>5) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 分類による最良矯正視力スコアがいずれの眼においても Snellen スコアの 20/100 以上の患者</li> <li>6) Day 0 に妊娠可能な女性については妊娠診断尿検査陰性の患者</li> <li>7) Day 0、Hour 0 (08:00) の眼圧が各眼で 22mmHg 以上 34mmHg 以下、かつ、両眼の眼圧の差が 5mmHg 以内の患者</li> <li>8) Day 0 に緑内障治療薬、瞳孔拡張剤のウォッシュアウトが適切になされている患者</li> <li>9) 治験の指示事項に従うことができ、すべての必要来院日に来院できる患者</li> </ul> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) コントロール不能な全身性疾患を有する患者（例：高血圧、糖尿病）</li> <li>2) 妊娠中、授乳中又は妊娠計画中の女性、又は確実な避妊手段を使用していない妊娠可能な女性</li> <li>3) 本治験薬又はその含有成分にアレルギー又は過敏症を有する患者</li> <li>4) 心拍数若しくは血圧が臨床的に明らかに高い又は低い患者、気管支喘息等で β アドレナリン遮断薬の使用に禁忌である患者、気管支喘息、重度の慢性閉塞性肺疾患、洞徐脈、第二度又は第三度房室ブロック、顎性心不全あるいは心原性ショックの病歴のある患者</li> <li>5) 眼圧に影響を与える可能性のある薬剤（プロパノロール、メトプロロール、ナドロール、チモロール、アテノロールのような β-アドレナリン遮断薬を含む全身アドレナリン剤を含むが、それに限定するものではない）、治験薬と相互作用を持つか治験の結果と相互作用を生じる可能性のある薬剤による慢性治療を受けており、その変更が予想されている患者</li> <li>6) 臨床試験期間中、治験薬以外の眼科薬を（局所的に又は全身的に）長期使用が必要と考えられる患者（ただし、間欠的な人工涙液の使用又は局所的な充血除去抗ヒスタミン剤の使用は可能としたが、来診予定前の 24 時間以内の使用は禁止した。）</li> <li>7) 緑内障又は高眼圧症以外の活動性眼科疾患（例えば、ブドウ膜炎、眼感染症、又は重度な眼乾燥）を有する患者。しかし、慢性的な軽度な眼瞼炎、白内障、加齢黄斑変性症、又は糖尿病性網膜症を有する患者は、治験責任医師の判断で登録可能とした。</li> <li>8) 圧平眼圧計での正確な眼圧測定の妨げとなる角膜異常を有する患者</li> <li>9) Day 0 以前の 21 日以内に（局所的に眼又は全身に）ステロイド剤を曝露された患者</li> <li>10) 機能的に重大な視野欠損又は進行性視野欠損を有する患者</li> <li>11) 過去 3 カ月以内に、レーザー手術、濾過手術、他の眼手術を受けた患者。</li> <li>12) 瞳孔散大が禁忌である患者</li> <li>13) Day 0 より 24 時間以内にコンタクトレンズを使用した患者、又は治験期間中にコンタクトレンズの使用が予測された患者</li> <li>14) 治験薬又は医療機器の治験に登録中又は Day 0 以前の 30 日以内にそのような治験に参加していた患者</li> </ul>

表 2.7.6.18-1 192024-016 試験の概要（つづき）

項目	内 容
対象	15) 重大なリスクに瀕する可能性があるか、治験の結果を交絡する可能性があるか、治験への参加を重大に阻止する可能性のあるような病状を有するか又は状況にあると治験責任医師が判断した患者
目標症例数	100 例
治験薬	0.03%ビマトプロスト点眼剤 0.5%チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤 (■) 0.005%ラタノプロスト点眼剤 (■)
用法・用量	0.03%ビマトプロスト点眼剤 (■、ロット番号 ■) を、各眼に1回1滴、1日1回夜間に点眼した。0.5%チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤 (■ 0.5%、■、■、■、■、■、ロット番号 ■、■、■) を各眼に1回1滴、1日1回朝に点眼した。0.005%ラタノプロスト点眼剤 (■、■、■、■、ロット番号 ■、■、■) を1回1滴、1日1回夜間に点眼した。なお、点眼時の涙嚢圧迫は指示しなかった。
投与期間	28 日間
Washout	眼圧下降剤使用中の患者は、投薬前にウォッシュアウトを開始することとした。ウォッシュアウト期間は、使用薬剤により4日から4週間とした。
併用療法	治験期間中被験者の福祉に必要と考えられる眼科治療は、治験責任医師の判断で使用可とした。全身投与の $\beta$ -ブロッカー（例、プロプラノロール、メトプロロール、ナドロール、チモロール及びアテノロール）など眼圧に影響のある薬剤を既に慢性的に使用している場合は継続させたが、治験期間中は用量を一定とするようにした。人工涙液又は充血除去抗ヒスタミン剤を一時的な(毎日ではない)使用は可とした。ただし、人工涙液は来院予定の1時間前、充血除去抗ヒスタミン剤は24時間以内の使用を禁止した。治験中、治験薬以外の眼科用剤（全身又は局所投与）の慢性的使用は禁止とした。
検査・観察項目	有効性： 眼圧 安全性： 有害事象、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、脈拍測定、血压測定、妊娠検査
検査・観察時期	表 2.7.6.18-2 のとおり
評価方法	1. 有効性評価 主要評価項目：Day 28 における Hour 2 の眼圧値  2. 安全性評価 有害事象、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、脈拍測定、血压測定、妊娠検査の結果に基づき評価した。
統計手法	すべてのデータは記述統計量、度数分布表、及び／又はデータ一覧表に要約した。無作為に割付けられ、1回以上投薬を受けた全患者を安全性解析の対象とした。有効性解析は包括解析（ITT 解析）対象集団をもとに無作為に割付けられた全患者を対象とした。24 時間の日内眼圧分析は mITT 解析対象集団をもとに Day 28 の 24 時間の日内眼圧測定において1回以上眼圧の測定が行われた全患者を対象とした。連続変数は分散分析（ANOVA）を用いて群間比較を行った。順序カテゴリー変数は Wilcoxon 順位和検定を用いて分析した。名義変数は必要に応じて Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いて解析した。通常、両側 p 値が 0.05 以下のときに統計学的に有意であるとみなした。
治験実施医療機関	米国 7 施設
治験実施期間	20 ■ 年 ■ 月～20 ■ 年 ■ 月

表 2.7.6.18-2 治験スケジュール

観察日	時間*	IOP	VF	VA/ BIO	PR/BP	OPH	Preg	AE
Prestudy		●	●	●	●	●		

Washout 期間 2-28 日

Day 0	T <sub>0</sub> T <sub>0</sub> +2h	● ●		●	● ●		●	
-------	--------------------------------------	--------	--	---	--------	--	---	--

- ・チモロール点眼剤の最初の点眼は、Day 0 の T<sub>0</sub>+2h の眼圧測定後に実施した。
- ・ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の最初の点眼は、Day 0 の 19:00-21:00 に実施した。
- ・すべての薬剤は、4 週間続けた。

Day 14	T <sub>0</sub>	●		●	●			●
--------	----------------	---	--	---	---	--	--	---

- ・チモロール点眼剤の Day 14 の朝の点眼は、Day 14 の試験後に実施した。
- ・ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の Day 14 の点眼は、Day 14 の 19:00-21:00 に実施した。

Day 27	T <sub>0</sub>	チモロール点眼剤群の患者への点眼は、スタッフにより実施された。 (患者は一旦施設を出ることができたが、19:00 に戻ることとした)						●
	19:00 19:00-21:00	・全群の患者が来院した。 ・ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤群の患者への点眼は、スタッフにより 19:00-21:00 に実施した。						●

	T <sub>0</sub>	●		●	●			●
--	----------------	---	--	---	---	--	--	---

チモロール点眼剤の朝の点眼は、T<sub>0</sub>の眼圧測定後すぐに実施した。

Day 28	T <sub>0</sub> +2h T <sub>0</sub> +4h T <sub>0</sub> +8h T <sub>0</sub> +12h	● ● ● ●			●			● ● ●
	T <sub>0</sub> +16h T <sub>0</sub> +20h T <sub>0</sub> +24h	● ● ●						● ●

ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の点眼は、T<sub>0</sub>+12h の眼圧測定後すぐに実施した。

	T <sub>0</sub> +16h T <sub>0</sub> +20h T <sub>0</sub> +24h	● ● ●						● ●
--	---	-------------	--	--	--	--	--	--------

IOP : 眼圧測定、VF : 視野検査、VA : 視力検査、BIO : 細隙灯顕微鏡検査、PR : 脈拍測定、BP : 血圧測定、OPH :

眼底検査、Preg : 妊娠検査、AE : 有害事象

\* : Hour 0 (T<sub>0</sub> : AM 7:30-8:30) を基準とした。

## 2. 試験計画の主な設定根拠

### 2.1 治験デザイン

本治験のデザインは、バイアスなく治療効果を決定するために必要な、適切に管理されている臨床試験において一般的に認められている要素を取り入れた。本治験は無作為化及び治験責任医師への盲検化によりバイアスを最小化した。並行群間デザインを採用し、他の治験デザイン（例えば、クロスオーバー）に固有な起りうる交絡効果を除外した。本治験において検出力の計算は実施しなかった。症例数の決定は  $\beta$  遮断薬を局所的に投与した患者を対象に日内眼圧変動を検討した既知の公表された治験デザイン（Krag ら、1999 年）をもとに行った。

本治験は適切な実对照薬の 0.5% チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤（[REDACTED] 0.5%、 $\beta$  遮断薬）及び 0.005% ラタノプロスト点眼剤（[REDACTED] 0.005%、プロスタグランジン関連薬、以下ラタノプロスト点眼剤）を用いた。両薬は米国をはじめ世界各地において開放隅角緑内障又は高眼圧症患者の眼圧下降剤として現在市販されている。0.5% チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤は第一療法として処方に用いられているが、ラタノプロスト点眼剤は他の眼圧下降剤で眼圧下降が認められない、あるいは眼圧下降が十分でない（複数回測定で目標眼圧を達成していない）患者に用いられている。慢性的に眼圧下降剤の治療を受けている患者は治験登録するまでに適切なウォッシュアウト期間を経て、他の眼圧下降剤の持ち越し効果を排除することとした。

### 2.2 盲検性

本治験において治験責任医師を盲検化した。0.5% チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤及びラタノプロスト点眼剤はラベル表示したが、再包装はしなかった。したがって、治験責任医師は適切な資格を有する従事者を任命し、治験施設において患者への治験薬の投与を実施させた。各従事者は投与時間及び／又は治験薬の容器の確認から、患者の投与群を識別することができた。治験薬を確実に盲検化するために、各従事者を患者評価に関与させず、治験薬及び投与群を識別できる情報に関して治験責任医師又は他の従事者と議論しないように指示した。

盲検化した治験薬の各容器は出荷番号でコード化し、ボトルに割り付ける被験者番号をラベル表示した。容器の取扱い及びラベル表示は治験薬 GMP に遵守した。治験薬の容器を患者に配布するごとに、ラベルの切取り部分を患者の症例報告書に添付することとした。

患者の安全性と適切な治療が必要となった時、治験責任医師は患者にどの治験薬が割り付けられているかを判断するために開鍵し、適切な措置を実施できることとした。可能な限り、Allergan 社は治験薬の開鍵の前に連絡を受けることとした。

## 2.3 目標症例数

計 100 名（治験薬投与開始例）

投与群	被験者数
0.03%ビマトプロスト点眼剤	
0.5%チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤 ( [REDACTED] 0.5%)	100 例
0.005%ラタノプロスト点眼剤 ( [REDACTED] )	

症例数の決定は  $\beta$  遮断薬を局所的に投与した患者を対象に日内眼圧変動を検討した既知の公表された治験デザイン (Krag ら、1999) をもとに行った。本治験において検出力の計算は実施しなかった。

## 2.4 用法・用量

2つの1年間多施設共同無作為化二重盲検臨床試験において 0.03%ビマトプロスト点眼剤の1日1回又は1日2回投与の有効性を 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤の1日2回投与の有効性と比較した。2つの治験において蓄積された6カ月の結果が公表された (Cantor、2001年)。眼圧が 22~34 mmHg の緑内障又は高眼圧症患者は、前治療薬の眼圧下降剤をウォッシュアウトした後、0.03%ビマトプロスト点眼剤を午後の1日1回投与した群 (午前に基剤投与、患者数：474例)、0.03%ビマトプロスト点眼剤を1日2回投与した群 (患者数：483例)、又は 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤を1日2回投与した群 (患者数：241例) に 2:2:1 の割合で組み入れた。来診予定日は治験前、ベースライン、Week 2、6、Month 3、6 であった。主要評価測定は日内眼圧であり、午前 8 時 (治験薬の午前投与直後)、午前 10 時、午後 4 時、及び午後 8 時 (特定の実施施設) であった。

12 時間の日内眼圧測定において、0.03%ビマトプロスト点眼剤 1 日 1 回投与群は各来診日の全測定時間で 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤 1 日 2 回投与群よりも眼圧値が有意に低かった ( $p \leq 0.001$ )。0.03%ビマトプロスト点眼剤 1 日 1 回投与による眼圧下降は、効果が減弱せずに 6 カ月間持続した。0.03%ビマトプロスト点眼剤 1 日 1 回投与群の眼圧は 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤群よりもすべての時点で 2~3 mmHg 低値を示した。Month 6 において、ベースラインからの平均眼圧下降は午前 10 時で、0.03%ビマトプロスト点眼剤 1 日 1 回投与群が 8.1 mmHg (33%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤 1 日 2 回投与群が 6.3 mmHg (26%)、及び 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤 1 日 2 回投与群が 5.6 mmHg (23%) であった。0.03%ビマトプロスト点眼剤 1 日 2 回投与群よりも眼圧を有意に下降させたが、1 日 1 回投与群と同等な有効性は得られなかつた。したがって、1 日 1 回の投与方法を本治験において用いた。

ラタノプロスト点眼剤及び 0.5%チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤は実対照薬である。両薬剤は開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に上昇した眼圧の下降剤として市販されている。

チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤の推奨用量は 0.5% 1 日 1 回であり、ラタノプロスト点眼剤は 0.005% 1 日 1 回である（PDR - [REDACTED]、[REDACTED]、2000 年）。

### 3. 成績

#### 3.1 対象

##### 3.1.1 症例の構成

本治験には 115 例の患者が組み入れられ、0.03%ビマトプロスト点眼剤に 38 例、0.5%チモロールマレイン酸塩持続性点眼剤（以下、チモロール持続性点眼剤）に 39 例、及びラタノプロスト点眼剤に 38 例が無作為割付けられた。全体として、Day 14 の来診完了例は 99.1% (114/115 例)、Day 28 における Hour 0 の来診完了例は 98.3% (113/115 例)、及び Day 28 における Hour 24 の来診完了例は 97.4% (112/115 例) であった。

眼局所での有害事象による Day 28 又はそれ以前の治験の中止は 0.03%ビマトプロスト点眼剤が 2.6% (1/38 例)、チモロール持続性点眼剤が 0% (0/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤が 0% (0/38 例) であった。治験の中止となった眼局所での有害事象は 0.03%ビマトプロスト点眼剤において結膜充血及び眼そう痒症であった。全身性（眼以外の）有害事象による Day 28 又はそれ以前の治験の中止例は 0.03%ビマトプロスト点眼剤が 0% (0/38 例)、チモロール持続性点眼剤が 0% (0/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤が 5.3% (2/38 例) であった。治験の中止となった全身性有害事象はラタノプロスト点眼剤において事故による外傷及び消化不良であった。有効性欠如又は妊娠による治験中止例はいずれの群においても認められなかった。治験中開鍵された患者は認められず、いずれの治験実施施設において治療法の内容は明らかにされなかつた。

## 3.2 有効性の結果

### 3.2.1 解析対象集団の定義

ITT 解析対象集団にはすべての無作為割り付けされた患者が含まれ、0.03%ビマトプロスト点眼剤が 38 例、チモロール持続性点眼剤が 39 例、ラタノプロスト点眼剤が 38 例であった。mITT 解析対象集団は 24 時間の日内眼圧測定が 1 回以上行われた全患者を対象と定義づけ、無作為に割付けられた 115 例中 113 例がその対象となった。有効性の解析は、投薬を受けたあるいは適格基準に違反しているに関わらず、すべての無作為割り付けされた患者を対象とした。なお、24 時間の日内眼圧の解析は、mITT 解析集団を対象とした。

### 3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

患者の平均年齢は全体で 58.77 歳（年齢範囲：32.4 歳から 84.1 歳）であった。男女比は男性が 40.9% (47/115 例)、女性が 59.1% (68/115 例) で、男性が少なかった。母集団の主な人種は白人が 71.3% (82/115 例)、黒人が全体の 10.4% (12/115 例) であった。最も多い虹彩色は茶色が 43.5% (50/115 例)、青色が 24.3% (28/115 例) であった。基準値の特性において 3 群間に有意差は認められなかった。

治験組み入れ時の診断においていずれの投与群においても緑内障が 66.1% (76/115 例)、高眼圧症が約 33.9% (39/115 例) であった。ベースラインの Hour 0 の眼圧値は 0.03%ビマトプロスト点眼剤が 24.14 mmHg、チモロール持続性点眼剤が 24.38 mmHg、及びラタノプロスト点眼剤が 23.57 mmHg であった。mITT 解析対象集団においても同様な傾向が得られた。

継続している眼圧下降剤の使用を除き、前治療薬として緑内障治療薬を使用した患者は約 98.3% (113/115 例) であった。治験前に緑内障治療薬のウォッシュアウトが必要であった患者は 67.0% (77/115 例) であった。

最も高頻度でみられた内科的疾患歴は閉経期症状が 54.4% (女性患者 37/68 例)、筋骨格症状が 48.7% (56/115 例)、婦人科症状が 48.5% (女性患者 33/68 例)、全身性高血圧が 40.0% (46/115 例)、胃腸障害が 40.0% (46/115 例) であった。他の体組織の内科的疾患歴はいずれの群においても患者の 35%未満であった。0.03%ビマトプロスト点眼剤の患者において内科系疾患歴として胸良性腫瘍 ( $P = 0.011$ ) 及び肝胆道系疾患 ( $P = 0.032$ ) が統計学的に高頻度で報告された。

ITT 解析対象集団の病歴において最も多くみられた眼科所見は白内障が 51.3% (59/115 例)、結膜疾患が 26.1% (30/115 例)、緑内障が 20.9% (24/115 例)、眼瞼疾患が 13.9% (16/115 例)、及び硝子体疾患が 13.0% (15/115 例) であった。他の病歴の眼科所見はいずれの群において 16% 未満であった。角膜疾患がラタノプロスト点眼剤において 0.03%ビマトプロスト点眼剤及びチモロール点眼剤よりも高頻度であったこと ( $P = 0.019$ ) を除き、3 群間に有意差は認められなかった。

### 3.2.3 有効性の解析

ITT 解析対象集団に関する成績を示した。眼圧の日内変動は Day 28 に 24 時間にわたり 8 回測定し、Hour 0 (08:00) から開始し、続いて、Hour 2 (10:00)、Hour 4 (12:00 又は昼)、Hour 8 (16:00)、Hour 12 (20:00)、Hour 16 (24:00 又は真夜中)、Hour 20 (4:00) 及び Hour 24 時間目 (08:00) に眼圧を測定した。

#### 3.2.3.1 Hour 2 における眼圧値 (mITT)

Hour 2 における眼圧値の推移を表 2.7.6.18-3 に示した。最大の有効性が得られた Day 28 の Hour 2 (10:00) の眼圧値を主要有効性評価項目として選択した。

Day 0(ベースライン)の Hour 2(10:00)の眼圧値は 0.03%ビマトプロスト点眼剤が 23.03 mmHg、チモロール持続性点眼剤が 22.73 mmHg、及びラタノプロスト点眼剤が 22.14 mmHg であった。ベースライン時の眼圧値が 0.03%ビマトプロスト点眼剤群の患者において高かったが、統計学的解析においてはベースライン時の Hour 2(10:00)の眼圧値は 3 群間に有意差は認められなかつた ( $P = 0.431$ )。

Day 28 の Hour 2 (10:00) の眼圧値は 0.03%ビマトプロスト点眼剤が 13.74 mmHg、チモロール持続性点眼剤が 15.65 mmHg、及びラタノプロスト点眼剤が 14.71 mmHg であった。チモロール持続性点眼剤と比較すると 0.03%ビマトプロスト点眼剤において眼圧値は有意に低値であった ( $P = 0.037$ )。0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧値からチモロール持続性点眼剤の眼圧値を差し引いた差の 95%信頼区間 (CI) の上限は -0.46 mmHg で、0.03%ビマトプロスト点眼剤がチモロール持続性点眼剤よりも優れていること（優越性）が示された。Hour 2 (10:00) の眼圧値は 0.03%ビマトプロスト点眼剤がラタノプロスト点眼剤よりも低かった。0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧値からラタノプロスト点眼剤の眼圧値を差し引いた差の 95%CI の上限は 0.51 mmHg であり、0.03%ビマトプロスト点眼剤がラタノプロスト点眼剤よりも劣っていないこと（非劣性）が示された。

Day 28 におけるベースラインの Hour 2 (10:00) からの眼圧の効果は、0.03%ビマトプロスト点眼剤が -9.29 mmHg、チモロール持続性点眼剤が -7.08 mmHg、及びラタノプロスト点眼剤が -7.43 mmHg であった。ANOVA モデルを使用した群間比較により、0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤よりもベースラインからの眼圧変化値が有意に低く (-2.21 mmHg,  $P = 0.030$ )、ラタノプロスト点眼剤と比較すると、統計学的に有意に近い値であった (-1.86 mmHg,  $P = 0.064$ )。しかし、Wilcoxon 順位和検定を用いて非カテゴリー変数を分析すると、0.03%ビマトプロスト点眼剤のベースラインの Hour 2 からの眼圧の下降は、チモロール持続性点眼剤 ( $P = 0.024$ ) 及びラタノプロスト点眼剤 ( $P = 0.022$ ) に対して統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.18-3 Hour 2 における眼圧値の推移 (mmHg)

観察日	ビマトプロスト		チモロール		ラタノプロスト	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
Day 0	38	23.03±3.250	39	22.73±2.574	38	22.14±3.228
Day 28	37	13.74±3.286	39	15.65±3.322	36	14.71±2.941

### 3.2.3.2 眼圧値の日内変動 (mITT)

Day 28 における眼圧値の日内変動を表 2.7.6.18-4、及び図 2.7.6.18-1 に示した。Day 28 に 24 時間（すなわち、08:00 から 08:00 まで）の日内変動において眼圧を 8 回測定した。0.03%ビマトプロスト点眼剤における Day 28 の眼圧値の範囲は 13.74 から 17.24 mmHg であった。眼圧値の差における 95%CI の上限より、0.03%ビマトプロスト点眼剤がチモロール持続性点眼剤と非劣性であることが示された（95%CI の上限：0.45 mmHg）。Hour 16（24:00）の測定時点を除き、他の測定時点において 0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール点眼剤よりも優れていることが示された。95% CI の上限が 2 mmHg を超えた Hour 16（24:00、95%CI の上限：2.24 mmHg）及び Hour 24（04:00、95%CI の上限：2.08 mmHg）の測定時点を除き、他の測定時点において 0.03%ビマトプロスト点眼剤がラタノプロスト点眼剤と非劣性であることが示された。

全 24 時間の日内測定期間の眼圧値は反復測定分散分析法を用いると、0.03%ビマトプロスト点眼剤がチモロール持続性点眼剤 ( $P < 0.001$ ) 及びラタノプロスト点眼剤 ( $P = 0.003$ ) よりも有意に低かった。

表 2.7.6.18-4 眼圧値 (mmHg) の日内変動 (Day 28)

測定時間	ビマトプロスト		チモロール		ラタノプロスト	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
Hour 0	37	16.02±3.044	39	18.54±3.017	37	16.09±2.687
Hour 2	37	13.74±3.286	39	15.65±3.322	36	14.71±2.941
Hour 4	37	13.81±2.382	39	15.95±3.233	36	14.52±2.332
Hour 8	37	14.14±3.466	39	15.90±3.219	36	14.86±2.485
Hour 12	37	14.39±4.607	39	16.24±3.560	36	14.92±3.097
Hour 16	37	16.45±6.105	39	18.21±3.882	36	16.47±4.359
Hour 20	37	17.24±4.534	39	19.87±3.835	37	17.08±4.011
Hour 24	37	14.63±3.448	39	17.51±3.468	37	15.99±3.684

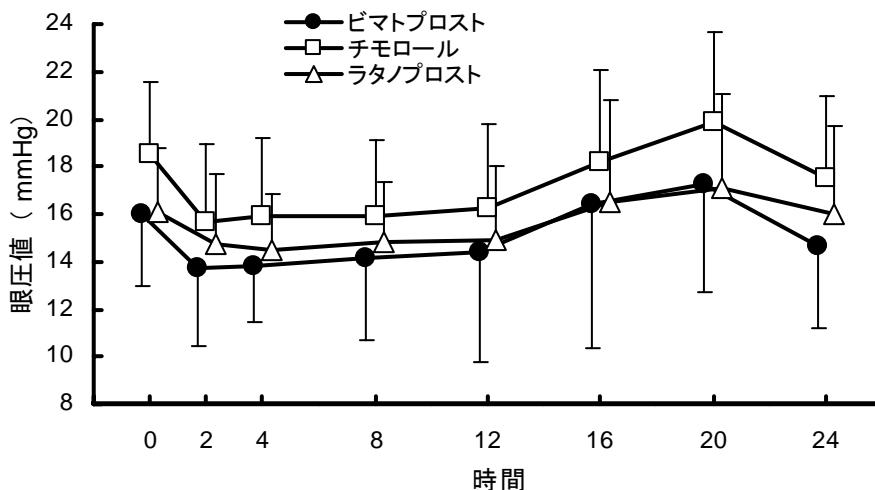


図 2.7.6.18-1 眼圧値の日内変動 (Day 28)

### 3.2.4 有効性の結論

眼圧の日内変動は Day 28 に 24 時間にわたり 8 回測定し、Hour 0 (8:00) から開始し、続いて、Hour 2 (10:00)、Hour 4 (12:00)、Hour 8 (16:00)、Hour 12 (20:00)、Hour 16 時間目 (24:00)、Hour 20 (04:00)、及び Hour 24 (8:00) に眼圧を測定した。

3 群において最大の有効性が得られた Day 28 の Hour 2 (10:00) の眼圧値を主要有効性評価項目として選択した。mITT 解析対象集団を対象に眼圧値の差における 95%CI の上限より、その差が 2 mmHg のときは非劣性、また 0 mmHg のときは優越性を示しているという基準を用いること、

- 0.03%ビマトプロスト点眼剤は主要有効性評価時点 (Day 28 の Hour 2) においてチモロール持続性点眼剤に対して優れており、0.005%ラタノプロスト点眼剤と同等であった。
- 0.03%ビマトプロスト点眼剤は主要有効性評価時点 (Day 28 の Hour 2) においてチモロール持続性点眼剤 (-2.21 mmHg、ANOVA : P = 0.030、Wilcoxon 順位和検定 : P = 0.024) 及びラタノプロスト点眼剤 (-1.86 mmHg、ANOVA: p = 0.064、Wilcoxon 順位和検定:P = 0.022) よりも大きな眼圧下降を示した。
- 0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール点眼剤に対し、日内眼圧測定時点の 8 回時点のうち 7 時点で優越性が示された。Hour 16 (24:00) においてビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤に対し非劣性が示された。
- 0.03%ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に対し、日内眼圧測定時点の 8 時点のうち 6 時点で非劣性が示された (Hour 16 (24:00) 及び Hour 20 (04:00) の 2 時点の測定において 95%CI の上限が 2 mmHg を超えた)。
- 全体として、反復測定分析より、0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤 (P < 0.001) 及びラタノプロスト点眼剤 (P = 0.003) よりも、24 時間にわたり有意に眼圧を下降させた。

### 3.3 安全性の結果

本治験に組み入れられ、少なくとも 1 回は治験薬を投与した患者全 115 例が安全性解析対象となった。

#### 3.3.1 有害事象

##### 3.3.1.1 有害事象の要約

28 日間の投与期間において、因果関係にかかわらず 1 件以上の有害事象の発現は 0.03% ビマトプロスト点眼剤で 55.3% (21/38 例)、チモロール持続性点眼剤で 28.2% (11/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤で 34.2% (13/38 例) の患者において報告された。さらに、結膜充血は 0.03% ビマトプロスト点眼剤で 42.1% (16/38 例)、チモロール点眼剤で 2.6% (1/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤で 15.8% (6/38 例) の患者に発現し、0.03% ビマトプロスト点眼剤がチモロール持続性点眼剤及びラタノプロスト点眼剤より高頻度であった。

その他、いずれかの群で発現率が 5% 以上の有害事象は、感染（ビマトプロスト群：3/38 例、7.9%、チモロール群：3/39 例、7.7%、ラタノプロスト群：0/38 例、0.0%）、眼そう痒症（ビマトプロスト群：5/38 例、13.2%、チモロール群：0/39 例、0.0%、ラタノプロスト群：1/38 例、2.6%）、眼刺激（眼の灼熱感：LLT）（ビマトプロスト群：2/38 例、5.3%、チモロール群：0/39 例、0.0%、ラタノプロスト群：0/38 例、0.0%）及び視力低下（ビマトプロスト群：2/38 例、5.3%、チモロール群：0/39 例、0.0%、ラタノプロスト群：0/38 例、0.0%）であった。

両眼に軽度の虹彩炎がラタノプロスト点眼剤の患者 1 例 (2.6%) において発現したが、それ以外の眼内炎症は発現しなかった。囊胞状黄斑浮腫（CME）はいずれの群においても発現は認められなかった。

大部分の有害事象の重症度は軽度であった。有害事象による Day 28 又はそれ以前の治験の中止は 0.03% ビマトプロスト点眼剤で 2.6% (1/38 例)、チモロール持続性点眼剤群で 0% (0/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤が 5.3% (2/38 例) であった。0.03% ビマトプロスト点眼剤の患者は結膜充血及び眼そう痒症で、ラタノプロスト点眼剤の患者は消化不良及び事故による外傷で治験を中止した。事故による外傷で治験を中止したラタノプロスト点眼剤の患者は入院し、重篤な有害事象と報告された。しかし、その事象はラタノプロスト点眼剤との関連性はないと考えられた。

##### 3.3.1.2 全有害事象の表示と分析

1 件以上の有害事象はビマトプロスト点眼剤群の 55.3% (21/38 例)、チモロール持続性点眼剤群の 28.2% (11/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤群の 34.2% (13/38 例) の患者において報告された。全有害事象の発現における群間差は統計学的に有意であった ( $P=0.039$ )。ビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤群と比較すると、有害事象の発現率が高かった ( $P=0.016$ ) が、ラタノプロスト点眼剤と比較すると、高くなかった ( $P=0.065$ )。ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤において報告された有害事象の大部分は結膜充血であった。

発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.18-5 に示した。

結膜充血及び眼そう痒症を除いて、3 群間において有害事象の発現頻度は同等であった。結

膜充血は 0.03% ビマトプロスト点眼剤で 42.1% (16/38 例)、チモロール持続性点眼剤で 2.6% (1/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤で 15.8% (6/38 例) の患者に発現した ( $P < 0.001$ )。0.03% ビマトプロスト点眼剤における結膜充血の発現頻度はチモロール点眼剤 ( $P < 0.001$ ) 及びラタノプロスト点眼剤群 ( $P = 0.021$ ) よりも高かった。眼そう痒症は 0.03% ビマトプロスト点眼剤の 13.2% (5/38 例)、チモロール点眼剤で 0% (0/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤で 2.6% (1/38 例) の患者に発現した ( $P = 0.017$ )。眼そう痒症の発現は 0.03% ビマトプロスト点眼剤がチモロール持続性点眼剤 ( $P = 0.025$ ) よりも有意に高かったが、ラタノプロスト点眼剤 ( $P = 0.200$ ) と比較すると高くはなかった。4%以上の患者に報告されたその他の有害事象はいずれの群において認められなかった。

患者 2707-1042 (ラタノプロスト点眼剤) において両眼に軽度の虹彩炎が発現し、フレア（細胞なし）が細隙灯顕微鏡検査において確認されたが、治験を完了した。CME 及びその他の眼内炎症はいずれの群においても報告されなかった。

眼局所以外の有害事象は 3 群において同等であった。最も高頻度であった有害事象は感染症（主に風邪及び上気道感染）であった。

大部分の有害事象は重症度が軽度であった。例えば、全体として報告された結膜充血 23 件のうち軽度が 96%、中等度が 4%であったが、重度は認められなかった。

表 2.7.6.18-5 有害事象の発現例数（頻度）

有害事象名 (MedDRA(Ver.9.0) PT)	ビマトフロスト (n=38)	チモール (n=39)	ラタノブロスト (n=38)
合計	21 (55.3%)	11 (28.2%)	13 (34.2%)
<感染症及び寄生虫症>			
感染	3 (7.9%)	3 (7.7%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
<神経系障害>			
頭痛	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<傷害、中毒及び処置合併症>			
損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<血管障害>			
高血圧	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<心臓障害>			
不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<胃腸障害>			
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<血液及びリンパ系障害>			
貧血	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
<筋骨格系及び結合組織障害>			
関節障害	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>			
咳嗽	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
<皮膚及び皮下組織障害>			
爪の障害	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
<眼障害>			
結膜充血	16 (42.1%)	1 (2.6%)	6 (15.8%)
眼そう痒症	5 (13.2%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
眼刺激（眼の灼熱感：LLT）	2 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視力低下	2 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
眼の異物感	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
視覚障害	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
眼瞼下垂	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
眼痛	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼刺激（眼刺激：LLT）	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
虹彩炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)

### 3.3.1.3 有害事象のその他の分析

#### 3.3.1.3.1 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象（副作用）とは治験責任医師により治験薬による治療との関連あるかもしれない、多分関連あり、明らかに関連ありと判定されたものである。1件以上の治験薬と関連のある有害事象は0.03%ビマトプロスト点眼剤で50%（19/38例）、チモロール持続性点眼剤で10.3%（4/39例）、及びラタノプロスト点眼剤で23.7%（9/38例）の患者に発現した。群間において統計学的に有意な差が認められ、0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤（ $P < 0.001$ ）及びラタノプロスト点眼剤（ $P < 0.017$ ）よりも治験薬と関連のある有害事象の発現頻度が高かった。

発現した治験薬と関連のある有害事象の一覧を表2.7.6.18-6示した。

高頻度で発現した結膜充血及び眼そう痒症を除いて3群において治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は同様であった。治験薬と関連のある結膜充血は0.03%ビマトプロスト点眼剤で39.5%（15/38例）、チモロール持続性点眼剤で2.6%（1/39例）、及びラタノプロスト点眼剤で15.8%（6/38例）の患者に発現した（ $P < 0.001$ ）。0.03%ビマトプロスト点眼剤は、チモロール持続性点眼剤（ $P < 0.001$ ）及びラタノプロスト点眼剤（ $P = 0.021$ ）よりも治験薬と関連のある結膜充血の発現頻度が統計学的に有意に高かった。眼そう痒症は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で13.2%（5/38例）、チモロール持続性点眼剤で0%（0/39例）、及びラタノプロスト点眼剤で2.6%（1/38例）の患者に発現した（ $P = 0.017$ ）。0.03%ビマトプロスト点眼剤は、チモロール持続性点眼剤（ $P = 0.025$ ）及びラタノプロスト点眼剤（ $P = 0.020$ ）よりも治験薬と関連のある眼そう痒症の発現頻度が統計学的に有意に高かった。0.03%ビマトプロスト点眼剤で5.3%（2/38例）の患者において発現した眼刺激（眼灼熱感：LLT）を除いて、4%以上の患者に発現した他の治験薬と関連のある有害事象はいずれの群においても認められなかった。

大部分の眼局所以外の有害事象は、治験薬との関連はなかった。治験薬と関連する眼局所以外の有害事象は3群において同様であり、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

すべての治験薬と関連のある有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった（表2.7.6.18-7）。例えば、発現した結膜充血22件のうち軽度が95%、中等度が5%であったが、重度は認められなかった。

表 2.7.6.18-6 発現した治験薬と関連のある有害事象の発現例数（頻度）

有害事象名 (MedDRA(Ver.9.0) PT)	ビマトプリスト (n=38)	チモール (n=39)	ラタノブリスト (n=38)
合計	19 (50.0%)	4 (10.3%)	9 (23.7%)
<神経系障害>			
頭痛	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<心臓障害>			
不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<眼障害>			
結膜充血	15 (39.5%)	1 (2.6%)	6 (15.8%)
眼そう痒症	5 (13.2%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
眼刺激（眼の灼熱感：LLT）	2 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視力低下	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼の異物感	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
視覚障害	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
眼瞼下垂	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
眼痛	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼刺激（眼刺激：LLT）	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)
虹彩炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)

表 2.7.6.18-7 発現した治験薬と関連のある有害事象の重症度分類

有害事象名 (MedDRA(Ver.9.0) PT)	ビマトプロスト (n=38)				チモロール (n=39)				ラタノプロスト (n=38)			
	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>												
頭痛	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<心臓障害>												
不整脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
<眼障害>												
結膜充血	14 (36.8%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	15 (39.5%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	6 (15.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (15.8%)
眼そう痒症	4 (10.5%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	5 (13.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
眼刺激（眼の灼熱感：LLT）	2 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視力低下	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼の異物感	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視覚障害	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼下垂	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
眼痛	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼刺激（眼刺激：LLT）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虹彩炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)

### 3.3.1.3.2 治験中止に至った有害事象

全体として、患者 3 例が有害事象による Day 28 又はそれ以前の治験の中止となり、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 2.6% (1/38 例)、チモロール持続性点眼剤で 0% (0/39 例)、ラタノプロスト点眼剤で 5.3% (2/38 例) であった。治験中止の原因となった有害事象は、0.03%ビマトプロスト点眼剤の患者において結膜充血、ラタノプロスト点眼剤の患者において事故による外傷及び消化不良であった。ラタノプロスト点眼剤の事故による外傷を受けた患者は入院し、重篤な有害事象として報告された。

### 3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において死亡は認められなかった。重篤な有害事象（すなわち事故による外傷）はラタノプロスト点眼剤の投与を受けた患者 1 例において報告された。重篤な有害事象は治験薬との関連性はないと考えられた。重篤な眼局所での有害事象は本治験において認められなかった。

### 3.3.3 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

#### 3.3.3.1 視力

Day 28 又はそれ以前に行った患者の最後の視力測定結果をベースライン時と比較した。いずれの群においても 87%以上の患者はベースラインからの差が 2 段階未満と定義される「変化なし」であった。2 段階以上の視力低下は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 13.5% (5/37 例)、チモロール持続性点眼剤で 5.1% (2/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤で 8.1% (3/37 例) に発現した ( $P>0.900$ )。

#### 3.3.3.2 細隙灯顕微鏡及び眼底検査

1 回以上の来診においてベースライン時の所見から程度が 1 グレード以上増加した患者の割合は、いずれの群においても 5%未満であった。結膜紅斑/充血の程度のベースラインからの増加のみにおいて群間差が統計学的に差が認められた。結膜紅斑/充血の発現頻度は 0.03%ビマトプロスト点眼剤で 42.1% (16/38 例)、チモロール点眼剤で 30.8% (12/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤で 15.8% (6/38 例) であった ( $P < 0.001$ )。0.03%ビマトプロスト点眼剤において発現した結膜紅斑/充血の発現頻度は、チモロール持続性点眼剤 ( $P < 0.001$ ) 及びラタノプロスト点眼剤 ( $P = 0.010$ ) よりも高かった。

#### 3.3.3.3 脈拍数

ベースラインの Hour 0 (08:00) において平均心拍数の範囲は 74.7～77.6 bpm であり、3 群間で同様であった ( $P = 0.485$ )。ベースラインからの平均変化は小さく、臨床的に重要ではなかった。いずれの追跡調査の来診時においても、平均変化は群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

#### 3.3.3.4 血圧

ベースラインの Hour 0 において平均収縮期血圧の範囲は 126.7～135.9 mmHg であり、3 群間で同様であった ( $P = 0.084$ )。ベースラインからの平均変化は小さく、臨床的に重要ではなかった。いずれの追跡調査の来診時においても、平均変化は群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

ベースラインの Hour 0 において平均拡張期血圧の範囲は 79.8～80.7 mmHg であり、3 群間で同様であった ( $P = 0.902$ )。ベースラインからの平均変化は小さく、臨床的に重要ではなかった。いずれの追跡調査の来診時においても、平均変化は群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

### 3.3.3.5 妊娠

本治験期間中、妊娠検査陽性は発現しなかった。

### 3.3.4 安全性の結論

- 最も高頻度（いずれかの群において 4%以上の患者で発現）の眼局所での有害事象は結膜充血及び眼そう痒症であった。
- 結膜充血の発現頻度は、0.03%ビマトプロスト点眼剤において 42.1% (16/38 例) であり、チモロール持続性点眼剤 (2.6%、1/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤 (15.8%、6/38 例) よりも有意に高頻度であった ( $P < 0.001$ )。
- 中止例は合計 2.6% (3/115 例) であり、ビマトプロスト点眼剤で 2.6% (1/38 例)、チモロール持続性点眼剤で 0% (0/39 例)、及びラタノプロスト点眼剤で 5.3% (2/38 例) であった。3 例の患者はそれぞれ有害事象のために治験を中止した。0.03%ビマトプロスト点眼剤の患者は眼局所での有害事象（結膜充血、眼そう痒症）のため、ラタノプロスト点眼剤の患者は眼局所以外の有害事象（消化不良及び事故による外傷）のために治験を中止した。
- 本治験において死亡は認められなかった。ラタノプロスト点眼剤の患者 1 例において本治験期間中に重篤な有害事象（事故による外傷）が発現した。この有害事象はラタノプロスト点眼剤との関連性はないと考えられた。
- 細隙灯顕微鏡検査より結膜紅斑/充血の程度の増加は、0.03%ビマトプロスト点眼剤においてチモロール点眼剤及びラタノプロスト点眼剤より有意に高頻度であった。他の眼科学的所見、脈拍数及び血圧は 3 群間で統計学的な有意差が認められなかった。
- 視力においては、大部分の患者でベースラインからの変化はなく、群間で差は認められなかった。

## 4 考察と全般的結論

### 4.1 考察

ビマトプロスト点眼剤はプロスタマイドと呼ばれる新規の薬理学的にユニークな眼圧下降剤に分類される（Woodward ら、2000 年）。0.03%ビマトプロスト点眼剤の 1 日 1 回点眼は短期及び長期試験において認められる安全性プロファイルを有する有効性を持つ眼圧下降剤であることが示された（2.7.6.11：192924-008 試験、2.7.6.12：192924-009 試験）。さらに、最近の研究により 0.03%ビマトプロスト点眼剤は市販されているチモロール点眼剤及びラタノプロスト点眼剤と比較し、チモロール点眼剤より優れた有効性プロファイル（Cantor、2001）及びラタノプロスト点眼剤と同程度の有効性プロファイルをもつことが示唆された（2.7.6.15：192924-010 試験）。

2 つの第Ⅲ相試験（2.7.6.11：192924-008 試験、2.7.6.12：192924-009 試験）において 0.03%ビマトプロスト点眼剤の 1 日 1 回点眼は、0.5%チモロールマレイン酸点眼剤の 1 日 2 回点眼よりも日内眼圧（午前 8 時から午後 8 時の間）下降効果において臨床的に、また統計学的に、より有効であることが示された。治験期間が 3 カ月間の試験において 0.03%ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤と同等な日内眼圧下降効果を有することが示された（2.7.6.15：192924-010 試験）。しかしながら、これらの薬剤の 24 時間ににおける日内眼圧のコントロールに関する知見は少ない。

24 時間ににおける眼圧のコントロール、特に夜における眼圧のコントロールが、緑内障治療に重要な要因であることが示唆されてきている。眼圧及び房水産生率が、最大眼圧を午前 4 時から 8 時に有する日内リズムをつくる（Zeimer、1996 年）。さらに、調査により特定の眼圧下降剤が夜に効果が少ないと示された（Krag ら、1999 年、Orzalesi ら、2000 年）。

本治験は 24 時間の日内眼圧に対する 0.03%ビマトプロスト点眼剤の有効性を市販されている 1 日 1 回使用の眼圧下降剤であるチモロール持続性点眼剤及びラタノプロスト点眼剤と比較した。緑内障又は高眼圧症患者を対象に 0.03%ビマトプロスト点眼剤、チモロール持続性点眼剤、又はラタノプロスト点眼剤を 1 日 1 回、1 カ月間投与した後に眼圧を 24 時間測定した。治験デザインは通常治験薬が処方される投薬方法（チモロール持続性点眼剤は朝に 1 日 1 回、ラタノプロスト点眼剤は夕方に 1 日 1 回）で投与された。眼圧を 24 時間にわたり合計 8 回測定した。夜（Hour 16（24:00）及び Hour 20（4:00））の眼圧測定はほとんどの患者が寝ているため、仰臥位にて測定を行った。

本治験において 0.03%ビマトプロスト点眼剤は Hour 16（24:00）の測定を除くすべての日内眼圧測定時点においてチモロール持続性点眼剤よりも眼圧下降が有効であった（ $P \leq 0.037$ ）。Hour 16 における眼圧値の差（0.03%ビマトプロスト点眼剤－チモロール持続性点眼剤）の 95%CI の上限値は 0.45 mmHg であり、2 mmHg の非劣性の範囲内であることより、0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤と同様な有効性が示された。Hour 16（24:00、95% CI の上限：2.24 mmHg）及び Hour 20（4:00、95% CI の上限：2.08 mmHg）の測定時点を除き、全測定時点において 0.03%ビマトプロスト点眼剤がラタノプロスト点眼剤（CI の上限  $\leq 1.27$  mmHg）と同等な有効性であることが示された。

ANOVA モデルを用いた群間比較より Day 28 の主要有効性評価時点（Hour 2）において 0.03%

ビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤よりも Hour 2 におけるベースラインからの眼圧変化値が有意に低く (-2.21 mmHg, P = 0.030)、ラタノプロスト点眼剤と比較すると、統計学的な有意に近い値であった (-1.86 mmHg, P = 0.064)。さらに、Wilcoxon 順位和検定より、0.03% ビマトプロスト点眼剤においてチモロール持続性点眼剤 (P = 0.024) 及びラタノプロスト点眼剤 (P = 0.022) と比較すると、Day 28 の Hour 2 におけるベースラインからの眼圧変化値は有意に低値を示した。

さらに、24 時間の測定期間における眼圧の反復測定分析により、0.03% ビマトプロスト点眼剤は、チモロール持続性点眼剤 (P < 0.001) 又はラタノプロスト点眼剤 (P = 0.003) よりも、24 時間の測定期間における眼圧値が有意に低かった。

眼局所での有害事象が 0.03% ビマトプロスト点眼剤において、チモロール持続性点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも有意に高頻度で発現した。最も高頻度で発現した治験薬と関連のある有害事象は、結膜充血及びそし痒症であった。結膜紅斑/充血は細隙灯顕微鏡検査により 0.03% ビマトプロスト点眼剤において、チモロール持続性点眼剤及びラタノプロスト点眼剤よりも有意に高頻度であった。

眼局所での有害事象の重症度の大部分は軽度で、忍容性が良好であった。例えば、全体で報告された結膜充血の 23 件のうち、軽度が 96%、中等度が 4% であったが、重度は認められなかった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。患者 3 例が有害事象のために治験を中止した。0.03% ビマトプロスト点眼剤の患者 1 例は結膜充血のため、ラタノプロスト点眼剤の患者 2 例は事故による外傷（重篤な有害事象と報告）及び消化不良のため治験を中止した。

ラタノプロスト点眼剤の患者 1 例において両眼に軽度の虹彩炎が発現し、フレア（細胞なし）が細隙灯顕微鏡検査において確認されたが、この患者は治験を完了した。その他の眼内炎症（すなわち、虹彩炎、ブドウ膜炎）はいずれの群においても発現しなかった。黄斑浮腫はみられなかった。

## 4.2 結論

0.03% ビマトプロスト点眼剤は主要有効性評価時点 (Day 28、Hour 2) における緑内障又は高眼圧症患者に対する眼圧下降において、チモロール持続性点眼剤よりも優越性を示し、ラタノプロスト点眼剤とは同等であった。0.03% ビマトプロスト点眼剤はチモロール持続性点眼剤より日内眼圧測定時点の 8 時点のうち 7 時点で優越性が示された。1 つの測定時点 (Hour 16) において 0.03% ビマトプロスト点眼剤は、チモロール持続性点眼剤と同等であった。0.03% ビマトプロスト点眼剤は、日内眼圧測定点の 8 時点のうち 6 時点でラタノプロスト点眼剤と同等であった。2 つの測定時点 (Hour 16 及び Hour 20) において 95% 信頼区間の上限が 2 mmHg を超え、非劣性が示されなかった。反復測定分析により、0.03% ビマトプロスト点眼剤は、チモロール持続性点眼剤及びラタノプロスト点眼剤より、24 時間にわたって眼圧を有効的に下降させた。さらに、0.03% ビマトプロスト点眼剤は、チモロール持続性点眼剤及びラタノプロスト点眼剤より、Day 28 の Hour 2 (主要有効性評価時点) の眼圧をベースラインから大きく下降させた。

0.03% ビマトプロスト点眼剤は安全で、忍容性が良好であった。