エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1　臨床概要　生物薬剤学試験及び関連する分析法

参天製薬株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 2

Confidential

表 2.7.1-1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
DE-117	オミデネパグ イソプロピルの参天製薬株式会社の開発コード名
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する治験薬処方の点眼液
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

オミデネパグ イソプロピルはエステルプロドラッグであり、点眼後速やかに活性体のオミデネパグに加水分解される。オミデネパグは強力な選択的 EP2 受容体作動薬であり、眼圧下降作用を示すことから、DE-117 点眼液点眼後のオミデネパグの体内動態を検討した。

健康成人男性における薬物動態として実施した第 I 相試験（01171502 試験）において、血漿中オミデネパグ濃度を測定した。血漿中オミデネパグ濃度測定のために、LC-MS/MS 法を用いた定量法を開発した。ヒトブランク血漿 0.3 mL に標準溶液を添加し固相抽出により前処理を行い、特異性、検量線、再現性、マトリックス効果、溶血血漿の影響、キャリーオーバー、回収率、凍結融解安定性、短期安定性、長期安定性、全血中安定性及び標準溶液安定性についてバリデーションを行い、いずれも評価基準を満たした（添付資料 5.3.1.4-1）。オミデネパグの血漿中定量範囲（定量下限～定量上限）は 1～1000 pg/mL とした。定量法のバリデーション結果を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2. ヒト血漿中オミデネパグ濃度定量法バリデーション結果

バリデーション項目	結果
特異性	オミデネパグ及び内部標準物質の保持時間付近に妨害ピーク確認されなかった。
直線性（重み付け：$1/X^2$）	真度：81%–133%
測定内再現性	真度：88%–115%、精度：1–17%
測定間再現性	真度：96%–103%、精度：4%–16%
マトリックス効果	精度：3%–8%（正常血漿）、2%–4%（高脂血漿）
溶血血漿の影響	真度：107% (LQC)及び 101% (HQC)
キャリーオーバー	オミデネパグ及び内部標準物質の保持時間付近に妨害ピークは確認されなかった。
回収率	オミデネパグ：88%–101%、内部標準物質：83%
凍結融解安定性	5 サイクル

短期安定性	24 時間（室温）
長期安定性	91 日間（-15°C 及び -65°C 以下）
全血中安定性	4 時間（室温）
注入試料安定性	73 時間（10°C）
標準溶液安定性	オミデネパグ及び内部標準物質：6 時間（室温）及び 32 日（1–10°C）

エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2　臨床概要　臨床薬理の概要

参天製薬株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.4　特別な試験 12
2.7.2.5　付録 12

Confidential

表 2.7.2-1. 臨床薬理試験で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
^{14}C-オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ イソプロピルの ^{14}C-標識体
^{14}C-オミデネパグ	オミデネパグの ^{14}C-標識体
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity（投与後無限大までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}8h}$	AUC computed to 8h（投与後 0-8 時間の濃度-時間曲線下面積）
BCRP	Breast cancer resistant protein（乳癌耐性タンパク）
BSEP	Bile salt export pump（胆汁排泄ポンプ）
CES	Carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）
C_{max}	Maximum concentration（最高血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2
OAT1	Organic anion transporter 1（有機アニオントランスポーター1）
OAT3	Organic anion transporter 3（有機アニオントランスポーター3）
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1）
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3）
OCT1	Organic cation transporter 1（有機カチオントランスポーター1）
OCT2	Organic cation transporter 2（有機カチオントランスポーター2）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク）
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高血漿中濃度到達時間）
対照薬	治験において比較の対照として用いられる薬剤
治験薬	治験依頼者から提供する被験薬、導入期用点眼液及び対照薬
被験薬	有効性及び安全性評価の対象とされる薬剤（DE-117 点眼液）

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験として、血漿タンパク結合、血球への分配、肝細胞における代謝、代謝に関与する CYP 分子種の推定、カルボキシルエステラーゼにおける代謝、薬物代謝酵素の阻害、トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害を検討した。

DE-117 点眼液の安全性及び血漿中薬物動態を検討する目的で健康成人男性 14 例（日本人：7 例、白人：7 例）を対象とした 01171502 試験を実施した（表 2.7.2.1-1）。

表 2.7.2.1-1. 体内薬物動態を評価した臨床試験の一覧

試験番号 （試験区分）	デザイン	対象 （人種）	投与期間 治験薬	解析対象集団
01171502 試験 （第 I 相試験）	オープン試験	健康成人男性志願者 （日本人、白人）	7 日間 0.0025% DE-117 点眼液	14 例

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合

オミデネパグ イソプロピルはエステルプロドラッグで、各種非臨床試験（添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-2）の結果から、オミデネパグ イソプロピルは生体内で活性体であるオミデネパグに代謝されることが明らかなため、ヒト血漿にオミデネパグを添加し平衡透析法により血漿タンパクへの結合率を調べた。血漿中オミデネパグ濃度 2.5 及び 20 ng/mL における血漿タンパク結合率はいずれも 97.8%となり、オミデネパグ濃度に依存した血漿タンパク結合率の変動はみられなかった（添付資料 4.2.2.3-1）。

2.7.2.2.1.2 血球への分配

ヒト全血に ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを添加し、血球への分配率を調べた。血球画分への分配はほとんど認められず、オミデネパグ濃度に依存した変動も認められなかった（添付資料 4.2.2.3-2）。

2.7.2.2.1.3 *In vitro* における代謝物

ヒト肝細胞と 1 及び 10 µmol/L の ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをインキュベートした結果、未変化体のオミデネパグ イソプロピルはインキュベーション開始後 30 分には速やかに消失し、オミデネパグの生成が認められた。主要代謝物はオミデネパグであり、その他に *N*-脱アルキル化体（M3）や一酸化体（M10）も認められた（添付資料 4.2.2.4-2）。

2.7.2.2.1.4 ヒト代謝に関与する CYP 分子種の推定

ヒト CYP 発現系 bactosomes を 5 nmol/L のオミデネパグとインキュベートし、代謝に関与する酵素について検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 について検討した結果、CYP3A4 でのみオミデネパグが代謝されることが明らかとなった（添付資料 4.2.2.4-3）。

2.7.2.2.1.5 ヒトカルボキシルエステラーゼによる *in vitro* 代謝

ヒトカルボキシルエステラーゼ（CES1 及び CES2）発現系 bactosomes と 10 μmol/L の ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをインキュベートし、オミデネパグ イソプロピルの加水分解代謝によるオミデネパグの生成を評価した。反応液中オミデネパグ イソプロピル濃度の減少及びオミデネパグの生成は CES1 存在下においてのみ認められた（添付資料 4.2.2.4-4）。

2.7.2.2.1.6 ヒト薬物代謝酵素の阻害

オミデネパグの CYP 代謝活性に及ぼす影響を、ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的な基質を用いて *in vitro* で評価した。オミデネパグは、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5 による代謝）活性を 10 μmol/L で 27%阻害、ミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5 による代謝）活性を 10 μmol/L で 64%阻害し、IC_{50} は 5.04 μmol/L であった。また、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19 による代謝）活性を 10 μmol/L で 17%阻害した。一方、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2D6 の代謝活性に影響はなかった。また、オミデネパグは 10 μmol/L で NADPH 共存下ヒト肝ミクロソームとプレインキュベートすることにより、フェナセチン *O*-脱エチル化（CYP1A2 による代謝）活性阻害の増強が認められたことから、CYP1A2 の代謝活性を代謝依存的に阻害すること示された。一方、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代謝活性に対する代謝依存的阻害は認められなかった（添付資料 4.2.2.4-5）。

2.7.2.2.1.7 トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害

各種ヒトトランスポーター発現系細胞及び膜小胞を用いて、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグがトランスポーター（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP）の基質となる可能性を検討した。その結果、オミデネパグ イソプロピルは検討したすべてのトランスポーターの基質ではないことが示された。一方オミデネパグは OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質であることが示唆された。

オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグのトランスポーター（MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP）による標準的基質の輸送活性に及ぼす影響を検討した。その結果、オミデネパグ イソプロピルは MATE1 (IC_{50} >5 μmol/L)、MATE2-K (IC_{50} = 約 5 μmol/L)、OAT3 (IC_{50} = 8.96 μmol/L)、OCT1 (IC_{50} = 2.26 μmol/L)、OATP1B1

(IC_{50} = 1.89 µmol/L)、OATP1B3 (IC_{50} >5 µmol/L) 及び BSEP (IC_{50} >5 µmol/L) の輸送活性を阻害し、オミデネパグは MATE2-K (IC_{50} >5 µmol/L)、OAT3 (IC_{50} = 7.13 µmol/L)、OATP1B1 (IC_{50} = 1.80 µmol/L)、OATP1B3 (IC_{50} >5 µmol/L)及び P-gp (IC_{50} >5 µmol/L) の輸送活性を阻害した（添付資料 4.2.2.6-1）。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 第Ⅰ相試験［01171502 試験］

健康成人男性 14 例（日本人 7 例、白人 7 例）を対象に 2～30 日間のスクリーニング期の後、点眼期に移行し 0.0025% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間両眼点眼し安全性及び血漿中薬物動態を検討した（添付資料 5.3.3.1-1）。

安全性について、有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.2.2-1 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示した。

日本人及び白人に認められた有害事象は、それぞれ 14.3%（1/7 例）及び 42.9%（3/7 例）であり、それらはすべて副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）と判断された。その内訳は、日本人において結膜充血 14.3%（1/7 例）、ALT 増加 14.3%（1/7 例）及び AST 増加 14.3%（1/7 例）、白人において結膜充血 28.6%（2/7 例）及び羞明 28.6%（2/7 例）であった。重症度はいずれも軽度であり、すべての有害事象は無処置にて回復した。

重篤な有害事象及び有害事象のため治験薬の投与中止に至った症例は認められなかった。

Confidential

表 2.7.2.2-1. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）

	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	合計 (N=14)
有害事象	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0
眼の有害事象	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0
眼以外の有害事象	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0

添付資料 5.3.3.1-1　Table 14.2.1.1 より引用

表 2.7.2.2-2. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	合計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 18.1.
添付資料 5.3.3.1-1　Table 14.2.1.2 より引用

表 2.7.2.2-3. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	合計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

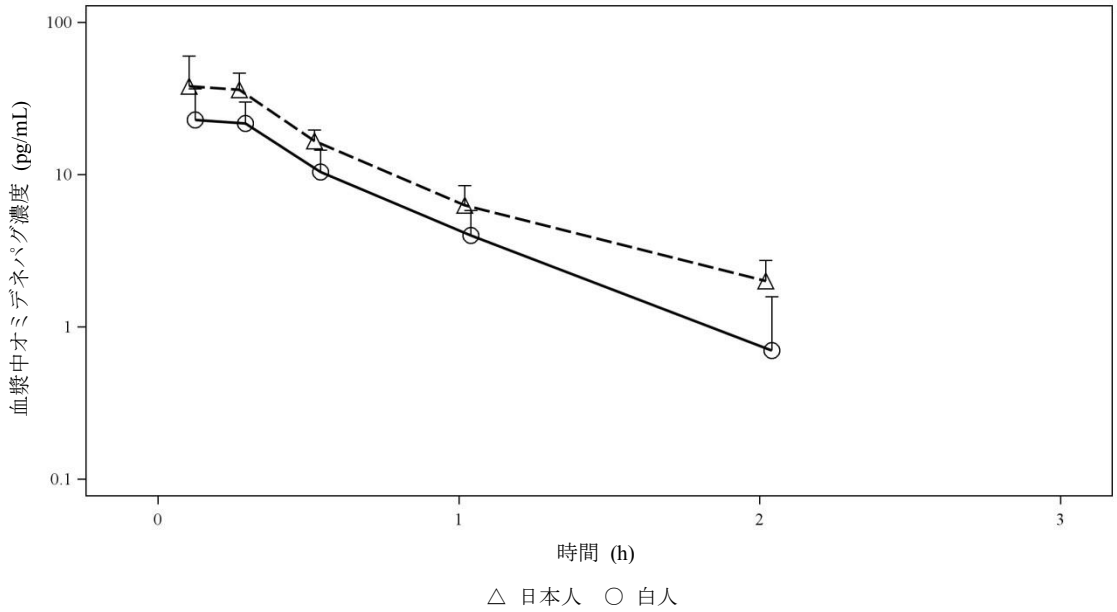
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 18.1.
添付資料 5.3.3.1-1　Table 14.2.1.4 より引用

0.0025% DE-117 点眼液の反復点眼 1 日目、3 日目及び 7 日目において、点眼前及び点眼後 5、15、30、60、120、240 及び 480 分の血漿中オミデネパグ濃度を測定した。反復点眼 1 日目及び 7 日目における、活性本体であるオミデネパグの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2 に、すべての測定日における薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。

0.0025% DE-117 点眼液の点眼第 1、3 及び 7 日における被験者全体の血漿中オミデネパグ濃度は点眼後 0.1667～0.2500 h で C_{max} に達した後、0.4488～0.5072 h の $T_{1/2}$ で減少し、点眼後 4 時間以降は定量下限未満（< 1.00 pg/mL）であった。また、$AUC_{0\text{-}8h}$、AUC_{inf} 及び C_{max} は、それぞれ 20.7243～22.4143 pg·h/mL、21.4286～22.4231 pg·h/mL 及び 34.3571～35.5071 pg/mL であった。

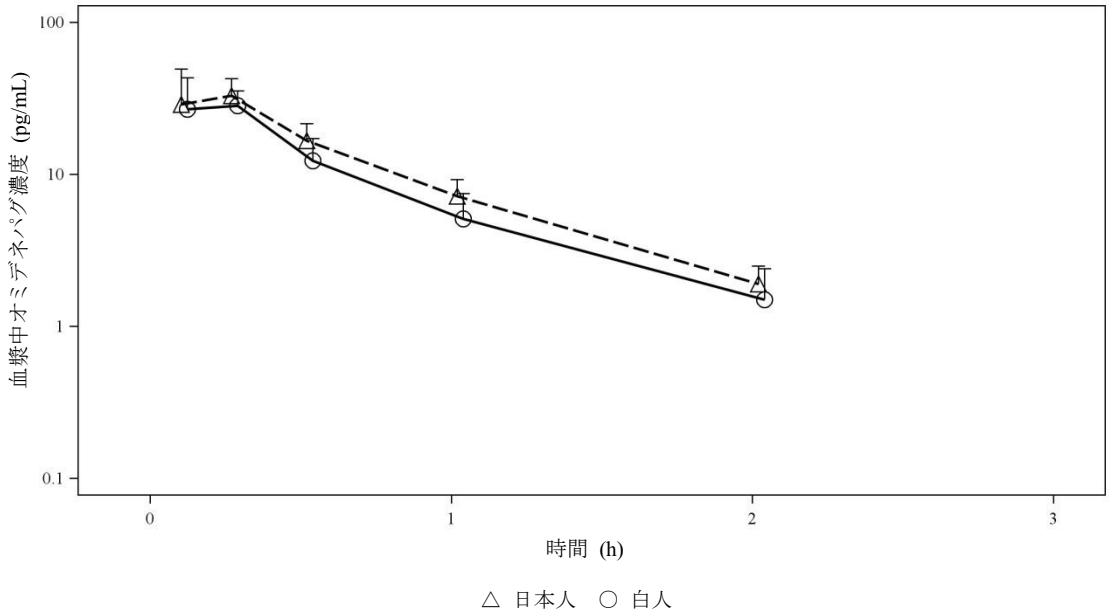
第 1 日における T_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}8h}$、AUC_{inf} 及び $T_{1/2}$ は、それぞれ 0.1667 h、34.3571 pg/mL、20.7243 pg·h/mL、21.5425 pg·h/mL 及び 0.4488 h、第 7 日における T_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}8h}$、AUC_{inf} 及び $T_{1/2}$ は、それぞれ 0.2500 h、35.4214 pg/mL、22.4143 pg·h/mL、22.4231 pg·h/mL 及び 0.5072 h であった。第 1 日及び第 7 日における各薬物動態パラメータはほぼ同様の値を示したことから、DE-117 点眼液の反復点眼にともなう血漿中薬物動態の変動はないと考えられた。

日本人及び白人の T_{max} はいずれも 0.0833～0.2500 h、C_{max} はそれぞれ 37.5286～41.5000 pg/mL 及び 27.2143～33.3143 pg/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 24.3000～26.1286 pg·h/mL 及び 15.3200～19.8143 pg·h/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 23.8000～25.6429 pg·h/mL 及び 15.8020～20.0167 pg·h/mL、$T_{1/2}$ それぞれ 0.4860～0.4935 h 及び 0.3864～0.5261 h であったことから、日本人及び白人被験者間の各薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。



各値は 7 例の平均値+標準偏差
投与前、投与後 240 分及び 480 分における血漿中オミデネパグ濃度は定量下限未満 (< 1.00 pg/mL)
添付資料 5.3.3.1-1 Figure 14.3.1 より引用

図 2.7.2.2-1. 反復点眼 1 日目におけるオミデネパグの平均血漿中濃度推移



各値は 7 例の平均値+標準偏差
投与前、投与後 240 分及び 480 分における血漿中オミデネパグ濃度は定量下限未満 (< 1.00 pg/mL)
添付資料 5.3.3.1-1 Figure 14.3.1 より引用

図 2.7.2.2-2. 反復点眼 7 日目におけるオミデネパグの平均血漿中濃度推移

Confidential

表 2.7.2.2-4. オミデネパグの血漿中薬物動態パラメータ

項目	測定時期		日本人	白人	合計
C_{max} (pg/mL)	Day 1	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	41.5000 (20.0656)	27.2143 (10.1729)	34.3571 (16.9864)
		中央値	33.1000	29.7000	31.9000
		最小値, 最大値	24.6000, 82.1000	12.1000, 38.2000	12.1000, 82.1000
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	38.8000 (15.1304)	32.2143 (17.5251)	35.5071 (16.0962)
		中央値	33.6000	32.3000	32.9500
		最小値, 最大値	20.1000, 64.7000	9.1000, 59.9000	9.1000, 64.7000
	Day 7	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	37.5286 (15.5231)	33.3143 (11.8101)	35.4214 (13.4302)
		中央値	34.0000	33.7000	33.8500
		最小値, 最大値	13.5000, 60.4000	13.9000, 53.9000	13.5000, 60.4000
$AUC_{0\text{-}8h}$ (pg·h/mL)	Day 1	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	26.1286 (5.6818)	15.3200 (4.6668)	20.7243 (7.5103)
		中央値	26.5000	16.3000	20.2000
		最小値, 最大値	19.7000, 34.2000	8.8000, 21.0000	8.8000, 34.2000
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	24.3000 (6.2156)	19.4571 (8.2941)	21.8786 (7.4763)
		中央値	23.9000	17.8000	21.6500
		最小値, 最大値	14.2000, 31.5000	11.0000, 35.6000	11.0000, 35.6000
	Day 7	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	25.0143 (6.6031)	19.8143 (4.8316)	22.4143 (6.1789)
		中央値	27.0000	18.4000	22.7500
		最小値, 最大値	12.0000, 30.8000	13.7000, 27.6000	12.0000, 30.8000
AUC_{inf} (pg·h/mL)	Day 1	n	7	5	12
		平均値（標準偏差）	25.6429 (5.6193)	15.8020 (4.7496)	21.5425 (7.1487)
		中央値	26.4000	16.7000	20.1500
		最小値, 最大値	19.2000, 33.6000	8.6100, 20.4000	8.6100, 33.6000
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	23.8000 (6.1030)	19.0571 (8.0961)	21.4286 (7.3143)
		中央値	23.3000	17.3000	21.1000
		最小値, 最大値	13.9000, 30.9000	10.8000, 34.9000	10.8000, 34.9000
	Day 7	n	7	6	13
		平均値（標準偏差）	24.4857 (6.4323)	20.0167 (4.8118)	22.4231 (5.9759)
		中央値	26.4000	19.5000	23.6000
		最小値, 最大値	11.8000, 30.2000	13.7000, 27.0000	11.8000, 30.2000
T_{max} (h)	Day 1	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.1547 (0.0891)	0.1786 (0.0891)	0.1667 (0.0865)
		中央値	0.0833	0.2500	0.1667
		最小値, 最大値	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.2262 (0.0630)	0.1547 (0.0891)	0.1905 (0.0829)
		中央値	0.2500	0.0833	0.2500
		最小値, 最大値	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500
	Day 7	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.2024 (0.0813)	0.1786 (0.0891)	0.1905 (0.0829)
		中央値	0.2500	0.2500	0.2500
		最小値, 最大値	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500

表 2.7.2.2-4. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（続き）

項目	測定時期		日本人	白人	合計
$T_{1/2}$ (h)	Day 1	n	7	5	12
		平均値（標準偏差）	0.4935 (0.0994)	0.3864 (0.1616)	0.4488 (0.1339)
		中央値	0.4537	0.3880	0.4407
		最小値, 最大値	0.3907, 0.6661	0.2160, 0.6251	0.2160, 0.6661
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.4860 (0.0443)	0.4765 (0.1447)	0.4813 (0.1029)
		中央値	0.5001	0.4555	0.4896
		最小値, 最大値	0.4163, 0.5476	0.2204, 0.6588	0.2204, 0.6588
	Day 7	n	7	6	13
		平均値（標準偏差）	0.4911 (0.0691)	0.5261 (0.0946)	0.5072 (0.0803)
		中央値	0.4727	0.5189	0.5018
		最小値, 最大値	0.3799, 0.5809	0.4010, 0.6773	0.3799, 0.6773

薬物動態パラメータが算出されていない被験者のデータは平均値及び標準偏差の計算に含めなかった
添付資料 5.3.3.1 1　Table 14.3.2 より引用

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験

ヒト血漿におけるオミデネパグの血漿タンパク結合率は 97.8%となり、オミデネパグ濃度による血漿タンパク結合率への影響は認められなかった。0.0025% DE-117 点眼液をヒトに 1 日 1 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL (≈ 0.073 nmol/L）であり、血漿中の代表的な結合タンパクであるアルブミンの血漿中濃度（約 40 mg/mL）と比較して著しく低いことから、オミデネパグが併用される薬剤の血漿タンパクに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。DE-117 点眼液（0.0003%~0.01%）をヒトに両眼点眼したとき、全身性副作用は 0.0016%、0.003%及び 0.01%でのみそれぞれ 1 例ずつ認められ、用量依存的な副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。従って、併用薬剤によりオミデネパグのタンパク結合が影響を及ぼされる場合においても、副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと推測された。

ヒト肝細胞においてオミデネパグ イソプロピルは速やかに代謝され、主要代謝物としてオミデネパグが認められたことから、ヒト肝においてオミデネパグ イソプロピルは速やかにオミデネパグ代謝されることが明らかとなった。

ヒトにおいてオミデネパグ イソプロピルは CES1 によって活性体であるオミデネパグへ代謝され、オミデネパグは CYP3A4 により代謝されることが明らかとなった。ヒト眼組織において CYPA4/5 の発現量はわずかであることから[1]、CYP3A4 阻害によるオミデネパグの眼局所動態への影響はほとんどないと推察された。また、全身における CYP3A4 及び全身及び眼局所において CES1 が関与する薬物動態学的相互作用に関して考察するため、[redacted]（[redacted]）を用いて、DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤（latanoprost、travoprost、bimatoprost、unoprostone、bunazosine、timolol、carteolol、betaxolol、nipradilol、brimonidine、levobunolol、dipivefrine、dorzolamide、brinzolamide、ripasudil）が、CYP3A4/5 及び

Confidential

CES1 に影響するか否かを検索した結果、これら酵素を阻害するという文献情報は存在しなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）。全身においては、DE-117 点眼液をヒトに両眼点眼したとき、用量依存的な副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。従って併用される薬剤により、仮にオミデネパグ イソプロピル又はオミデネパグの全身における薬物動態が影響を及ぼされる場合においても、副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと推測された。

ヒト肝ミクロソームを用いた直接阻害の評価において、オミデネパグは CYP2C19 の代謝活性を 10 µmol/L で 17%阻害し、CYP3A4/5 の代謝活性を阻害（IC_{50} は 5.04 µmol/L）した。代謝依存的阻害においては、オミデネパグを 10 µmol/L でのみ NADPH 共存下ヒト肝ミクロソームとプレインキュベートすることによって CYP1A2 代謝活性を 68.9%阻害した。眼局所にこれら CYP の mRNA が認められないことが報告されている[1]ことから、眼局所において CYP 代謝が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、点眼した薬物はそのほとんどが鼻涙管を通り鼻粘膜または消化管から吸収されることが一般的に知られている[2]。0.002% DE-117 点眼液を申請用量（ 1 滴約 30 µL/眼を単回両眼点眼で 1.2 µg/個体）で点眼したとき、点眼されたすべてのオミデネパグ イソプロピルが消化管に移行した後、オミデネパグに代謝されると仮定した場合、胃内溶液量 35 mL を考慮すると[3]、消化管腔内中のオミデネパグ濃度は、約 72 nmol/L になると推測される。本推定値はオミデネパグの CYP3A4/5 に対する阻害活性値（IC_{50} = 5.04 µmol/L）よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに 1 日 1 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL（≈ 0.073 nmol/L）であることから、オミデネパグによる CYP 代謝阻害が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグの各種ヒトトランスポーターに対する基質認識性を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは各種トランスポーターに対する基質認識性は認められなかったが、オミデネパグは OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質であることが示唆された。また、各種ヒトトランスポーター輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは MATE1、MATE2-K、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP、オミデネパグは MATE2-K、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の輸送活性に対する阻害が認められた。眼局所においてこれらトランスポーターが関与する薬物動態学的相互作用に関して考察するため、[redacted]を用いて、DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤が、オミデネパグが基質であると示唆される OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp に影響するか否かを検索した結果、これらトランスポーターを阻害するという文献情報は存在しなかった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）。よって、緑内障・高眼圧症治療点眼剤の併用によりオミデネパグ イソプロピルの眼局所動態が変動する可能性は低いと考えられた。また、DE-117 点眼液をヒトに両眼点眼したとき、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。仮に併用される薬剤により OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp が阻害され血漿中オミデネパグ濃度が上昇する場合においても、全身性副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと考えられた。

また、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグが輸送活性の阻害を示す各トランスポーターが、DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤の輸送に関与するか

どうかを [redacted] を用いて検索した結果、FP 受容体作動薬（latanoprost、travoprost、bimatoprost）及びβ受容体遮断薬（timolol）が P-gp により輸送されることを示す報告[4]-[6]のみが存在した。上述したように申請用量で点眼した場合の消化管腔内中オミデネパグ濃度は約 72 nmol/L になると推測され、本推定値はオミデネパグの P-gp に対する阻害活性値 (IC_{50} >5 µmol/L) よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL は著しく低く（≈ 0.073 nmol/L）、点眼後の薬物の眼内移行経路として知られている角膜[7]には P-gp タンパク及びその mRNA とも存在しないと報告[8]されていることから、併用の可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤及びその他 P-gp に輸送される薬剤との全身及び眼局所における薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2 臨床薬理試験

0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、1 週間点眼）は日本人及び白人の健康成人男性志願者において安全性、忍容性に問題がなかった。血漿中オミデネパグ濃度は、C_{max} に到達したのち速やかに消失した。日本人及び白人のいずれにおいても、血漿中オミデネパグ濃度の T_{max} 及び $T_{1/2}$ は、反復点眼において明確な差を認めなかった。また、血漿中オミデネパグ濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}8h}$ 及び AUC_{inf} は、日本人及び白人間で明確な差を認められず、反復点眼による蓄積はないことが確認された。以上の結果から、安全性及び薬物動態プロファイルに、日本人と白人の差異はないことが確認された。

2.7.2.4 特別な試験

該当しない。

2.7.2.5 付録

該当資料なし。

エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床概要　臨床的有効性

参天製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 28
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 33
2.7.3.6 付録 34

Confidential

表 2.7.3-1. 臨床的有効性の概要で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
LOCF	Last Observation Carried Forward（最終観察値をそれ以降の値に外挿する方法）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
対照薬	治験において比較の対照として用いられる薬剤
治験薬	治験依頼者から提供する被験薬、導入期用点眼液及び対照薬
被験薬	有効性及び安全性評価の対象とされる薬剤（DE-117 点眼液）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

DE-117 点眼液は、宇部興産株式会社で創製された非プロスタグランジン骨格を有するオミデネパグのプロドラッグであるオミデネパグ イソプロピルを有効成分とする選択的な EP2 受容体作動薬で、眼圧下降剤としては新しい作用機序であり、線維柱帯経路及びぶどう膜強膜経路を介して房水流出を促進することで眼圧下降作用を示すと考えられる。

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験

有効性を評価した試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

DE-117 点眼液の有効性の評価は、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液のプラセボ点眼液を対照とした 01171503 試験ステージ 1、0.002% DE-117 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液との非劣性を検証した 01171503 試験ステージ 2、0.002% DE-117 点眼液の単剤療法及び 0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液の併用療法における長期投与時の有効性を検討した 01171504 試験、並びに 0.005% ラタノプロスト点眼液から 0.002% DE-117 点眼液への切り替えにおける有効性を検討した 01171506 試験により実施した。

表 2.7.3.1-1. 有効性を評価した試験の一覧

試験番号 （試験区分）	デザイン	試験目的	対象 （人種）	投与期間 治験薬	有効性解析対象集団	
					FAS	PPS
01171503 試験 （第Ⅱ/Ⅲ相試験）	ステージ 1： 二重盲検並行群間比較	用量反応性を含む有効性	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	4 週間 ・ プラセボ点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.0025% DE-117 点眼液	63 例	63 例
	ステージ 2： 評価者盲検並行群間比較	ラタノプロストに対する非劣性	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	4 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液	189 例	187 例
01171504 試験 （第Ⅲ相長期投与試験）	オープン試験	長期投与における有効性	原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障、高眼圧症 （日本人）	52 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液（併用）	125 例	
01171506 試験 （第Ⅲ相 0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替試験）	0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替オープン試験	ラタノプロスト治療抵抗性の患者に対する有効性	0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	8 週間（導入期） ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液 4 週間（治療期） ・ 0.002% DE-117 点眼液	26 例	25 例

Confidential

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

緑内障治療における真のエンドポイントは視野障害の進行防止にあるが、視野障害の進行は長期にわたるため当該エンドポイントを用いることは現実的でないと考え、その代替エンドポイントとして眼圧を用いた。眼圧は、多数の緑内障治療薬の有効性評価に用いられており、現在までに製造販売承認を得ている緑内障治療薬は、すべて眼圧を主たるエンドポイントとして評価されている。

緑内障治療では、眼圧の日中コントロール（眼圧の日内変動）が重要であることから、01171503 試験及び 01171506 試験では、日中に複数の眼圧測定時点を設定し、Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day1) からの平均日中眼圧変化量を主要評価項目とした。これまでに実施したアメリカでの臨床試験並びに日本での実施可能性も考慮して、点眼時間は 21 時とし、眼圧測定時刻は投与後 12 時間（9 時）、16 時間（13 時）及び 20 時間（17 時）とした。治験薬投与期間における眼圧下降作用の推移を測定するため眼圧測定時期 はベースライン (Day 1) 、Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) と設定した。副次評価項目として、Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化率、Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率、Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15)及び Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率、及び Week 4 (Day 29) におけるレスポンダーの症例割合を設定した。

01171504 試験の点眼時間及び眼圧測定時刻は、01171503 試験及び 01171506 試験と同一とし、ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率、並びにベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率を評価した。眼圧測定時期は、安全性評価に必要な来院日として、ベースライン (Day 1) 、Week 2 (Day 15) 、Week 4 (Day 29) 、Week 8 (Day 57) 、Week 12 (Day 85) 、Week 26 (Day 183) 、Week 40 (Day 281) 及び Week 52 (Day 365)を設定した。

眼圧測定は、Goldmann 圧平眼圧計にて 2 回連続して測定した平均値とした。2 回の測定値に 3 mmHg 以上の差異が生じた場合、3 回目の測定を行い中央値を採用した。

2.7.3.1.3 対象患者

01171503 試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした。眼圧値下限は統計的な高眼圧である 22 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

01171504 試験では、正常眼圧緑内障が多い日本での実態をふまえ、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症を対象とした。正常眼圧緑内障を対象に含めるため、正常眼圧の平均値（平均値±標準偏差）が 15.5±2.6mmHg 前後であることから眼圧値下限を 16 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

01171506 試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした。Washout 期終了時の眼圧値下限は統計的な高眼圧である 22 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とし

た。緑内障診療ガイドライン第 3 版[9]では、緑内障治療における目標眼圧について無治療時眼圧から 20%あるいは 30%の眼圧下降率を目標として設定することが推奨されていることから、当該試験において 0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の被験者を対象とするため、導入期終了時に、少なくとも片眼において Washout 期終了時と比較した眼圧下降率が 15%以下とした。また、導入期中及び導入期終了時の眼圧値上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

なお、対象疾患は高齢者に多く認められることから、いずれの試験においても年齢の下限は日本における成人年齢とし、上限は設定しなかった。

各試験の対象疾患を表 2.7.3.1-2、眼圧に関する組入れ基準を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-2. 有効性を評価した試験の対象疾患

			01171503 試験	01171504 試験	01171506 試験
開放隅角緑内障	原発開放隅角緑内障（広義）	原発開放隅角緑内障	○	○	○
		正常眼圧緑内障		○	
	続発開放隅角緑内障	落屑緑内障		○	
		色素緑内障		△	
高眼圧症			○	○	○

○：治験実施計画書で規定され、患者が組入れられた疾患
△：治験実施計画書で規定されたが、患者の組入れのなかった疾患

Confidential

表 2.7.3.1-3. 有効性を評価した試験の眼圧に関する組入れ基準

	01171503 試験	01171504 試験	01171506 試験
Washout 期開始時	基準なし	基準なし	基準なし
Washout 期終了時	少なくともいずれか一方の眼圧がすべての測定時点において 22 mmHg 以上、両眼とも 34 mmHg 以下	少なくともいずれか一方の眼圧がすべての測定時点において 16 mmHg 以上、両眼とも 34 mmHg 以下	少なくともいずれか一方の眼圧がすべての測定時点において 22 mmHg 以上、両眼とも 34 mmHg 以下
導入期中			・ 眼圧が以下のすべてを満たす眼（少なくとも片眼）を有する ① Washout 期終了時 (Week -8) のすべての測定時点において 22 mmHg 以上 ② Washout 期終了時 (Week -8) からの下降率が導入期中 (Week -4) のすべての測定時点において 25%以下 ・ 両眼の眼圧がすべての測定時点において 34 mmHg 以下
導入期終了時			・ 眼圧が以下のすべてを満たす眼（少なくとも片眼）を有する ① Washout 期終了時 (Week -8) のすべての測定時点において 22 mmHg 以上 ② Washout 期終了時 (Week -8) からの下降率が導入期中 (Week -4) のすべての測定時点において 25%以下 ③ Washout 期終了時 (Week -8) からの下降率が導入期終了時 (Day 1) のすべての測定時点において 15%以下 ・ 両眼の眼圧がすべての測定時点において 34 mmHg 以下

Confidential

2.7.3.1.4 試験デザイン

2.7.3.1.4.1 対照薬

01171503 試験ステージ 1 では、バイアスを回避し有効性及び安全性を絶対的に評価するため、無作為化二重盲検法によるプラセボ点眼液対照試験とした。

01171503 試験ステージ 2 では、対照薬として 0.005% ラタノプロスト点眼液を選択した。0.005% ラタノプロスト点眼液は、眼圧下降を主体とする緑内障・高眼圧症治療薬の第一選択薬として広く用いられており [10]、これまでの緑内障治療薬の開発において実薬対照薬として用いられていることから対照薬として選択し、非劣性を検証した。また、バイアスを回避し有効性及び安全性を評価するため、無作為化を設定した。なお、0.005% ラタノプロスト点眼液を DE-117 点眼液の点眼容器に再充填した場合、治験期間中の品質が担保できないため、二重盲検ではなく評価者盲検とした。非劣性マージンは、1）緑内障薬の眼圧下降作用をメタアナリシスした文献[11]によると、トラフ及びピークにおけるベースラインからの眼圧変化量（95%信頼区間）は、0.005% ラタノプロスト点眼液でそれぞれ-6.8 (-7.6~-6.1) mmHg 及び-7.9 (-8.3~-7.4) mmHg、プラセボ点眼液でそれぞれ-1.3 (-2.4~-0.3) mmHg 及び-1.6 (-2.7~-0.5) mmHg であったこと、２）対照薬である 0.005% ラタノプロスト点眼液とプラセボ点眼液の眼圧変化量の差よりも十分に小さな値であること、３）これまでの眼圧下降剤の非劣性試験において非劣性マージンとして 1.5 mmHg が最も広く使用されており臨床的にも許容されていることから、1.5 mmHg と設定した。

2.7.3.1.4.2 Washout 期又は導入期

01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験において、治験薬投与後の有効性及び安全性評価に、併用禁止薬に該当する緑内障又は高眼圧症に対する治療薬の持ち越し効果が影響すると考えられたため、前治療薬の影響が消失すると考えられる期間として、Washout 期を前治療薬の種類に基づき 1～4 週間と設定した。

01171506 試験では、0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の患者を確実に同定するために、導入期として、0.005% ラタノプロスト点眼液の有効性が定常状態となる 4 週を超え、被験者の負担を考慮した 4 週間ごとの Visit となる 8 週間を設定した。

2.7.3.1.4.3 治療期

01171503 試験ステージ 1 は、治療期開始時に、プラセボ点眼液、0.002% DE-117 点眼液又は 0.0025% DE-117 点眼液に無作為に割付け、二重盲検下で実施した。01171503 試験ステージ 2 は、治療期開始時に、0.002% DE-117 点眼液又は 0.005% ラタノプロスト点眼液に無作為に割付け、評価者盲検下で実施した。

01171504 試験は、治療期開始時に、有効性評価眼のベースライン (Day 1) の日中眼圧（ベースライン日中眼圧）により、コホート 1 と 2 に割付けた。緑内障治療薬の併用療法は、単剤で十分眼圧下降作用が認められない場合に行われるものであり、一般的に眼圧コントロール不良な高眼

圧の患者が対象となることから、多剤併用群はベースライン日中眼圧の高い患者を対象とすることが適切と考えられた。また、0.002% DE-117 点眼液単剤療法群と 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群の安全性及び有効性を比較するためには、同様のベースライン日中眼圧の患者を対象とした 0.002% DE-117 点眼液単剤群を設定することが適切であると考えた。以上より、ベースライン日中眼圧によるコホート別とし、ベースライン日中眼圧が 16mmHg 以上 22mmHg 未満の被験者集団をコホート 1 として単剤療法群に割付け、ベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34mmHg 以下の被験者集団をコホート 2 として単剤療法群又は併用療法群に無作為に割付けることとした。

01171503 試験及び 01171506 試験における治療期間は、アメリカで実施した 33-003 試験の結果において、点眼後 4 週で眼圧下降作用が定常状態に達すると考えられたことから、4 週間で有効性評価は可能と判断し、4 週間と設定した。また、01171504 試験では、長期投与における検討を行うため、ICH-E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（1995 年）を満たす期間として 52 週間を設定した。

2.7.3.1.4.4 症例数

01171503 試験ステージ 1 では、アメリカで実施した 33-002 及び 33-003 試験におけるプラセボ群、0.002% DE-117 点眼液群及び 0.0025% DE-117 点眼液群の日中眼圧のベースラインからの変化量を併合した標準偏差は 3.0 mmHg であったため、日中眼圧のベースラインからの変化量について DE-117 点眼液各群とプラセボ群の群間差を 4.0 mmHg、標準偏差を 3.0 mmHg と仮定すると、DE-117 点眼液群のプラセボ群に対する優越性を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数は 1 群 16 例と考えられた（有意水準両側 0.025、Bonferroni 法）。眼圧についてベースライン後の評価がなく脱落する被験者を 20%と仮定し、無作為化例を全体で 60 例（各群 20 例）と設定した。

01171503 試験ステージ 2 では、ステージ 1 の平均日中眼圧における投与 4 週時のベースラインからの変化量で、0.002% DE-117 点眼液群の標準偏差は約 2.85 mmHg、3 群を併合した場合の標準偏差は約 2.60 mmHg であったため、より大きい標準偏差である 2.85 mmHg に基づき必要症例数を設定した。標準偏差 2.9 mmHg、有意水準両側 0.05、検出力 90%、非劣性マージン 1.5 mmHg のもとでの必要症例数は 1 群 80 例であり、脱落率を約 10%と仮定し、無作為化被験者数を 180 例（各群：90 例）と設定した。

01171504 試験では、日本人における DE-117 点眼液の有効性及び安全性評価に際して 52 週点眼例を 100 例確保するため目標症例数を 120 例と設定した。

01171506 試験では、0.005% ラタノプロスト点眼液を 8 週間点眼し効果が不十分であった症例に 0.002% DE-117 点眼液を 4 週間点眼した時の、最低限として期待される眼圧下降値を 2.0 mmHg、標準偏差を 3.0 mmHg とし、有意水準を 5%、検出力を 90%として一標本 t 検定を実施した場合に必要な例数は 26 例であり、脱落率を約 10%と仮定し、目標症例数を 30 例と設定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 01171503 試験

2.7.3.2.1.1 治験の標題

DE-117 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした臨床試験－第Ⅱ/Ⅲ相－

2.7.3.2.1.2 目的

ステージ 1：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用及び安全性についてプラセボ点眼液を対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討する。また、DE-117 点眼液の有効性に関する用量反応性についても検討し、至適濃度を決定する。

ステージ 2：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における DE-117 点眼液のステージ 1 で決定した至適濃度（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用について 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験により検証する。また、DE-117 点眼液の安全性についても確認する。

2.7.3.2.1.3 デザイン

ステージ 1：多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

ステージ 2：多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験

2.7.3.2.1.4 対象被験者

両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された患者

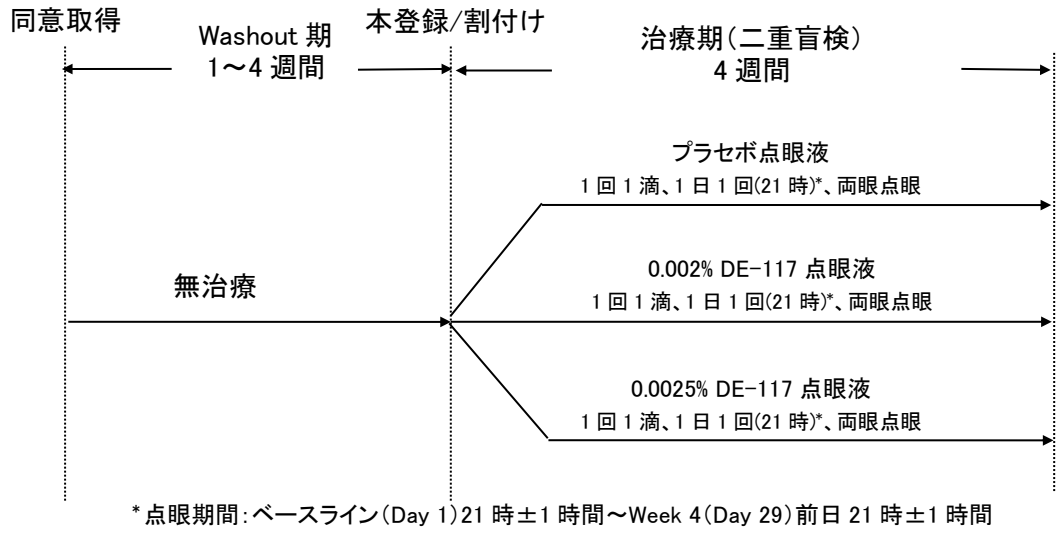
2.7.3.2.1.5 方法

試験デザインを図 2.7.3.2-1 に示した。

ステージ 1 は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期の後、置換ブロック法により 3 群（0.002% DE-117 点眼液、0.0025% DE-117 点眼液、プラセボ点眼液）に無作為に割付け、二重盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、DE-117 点眼液の眼圧下降作用及び安全性について検討した。また、DE-117 点眼液の有効性に関する用量反応性についても検討し、至適濃度を決定した。なお、用量については、アメリカ後期第Ⅱ相試験結果から、0.002%又は 0.0025%のいずれかが日本人の臨床推奨用量と考えられたため設定した。

ステージ 2 は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期の後、置換ブロック法により 2 群（0.002% DE-117 点眼液、0.005% ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、DE-117 点眼液の眼圧下降作用について 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証した。また、DE-117 点眼液の安全性についても確認した。

【ステージ 1】



【ステージ 2】

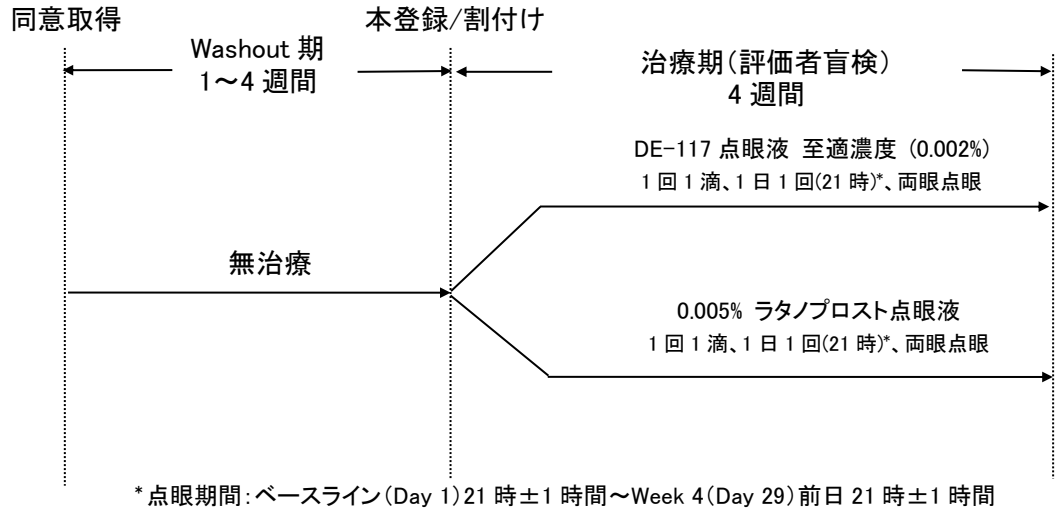


図 2.7.3.2-1. 試験デザイン（01171503 試験）

2.7.3.2.1.6 主要有効性評価項目

Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量

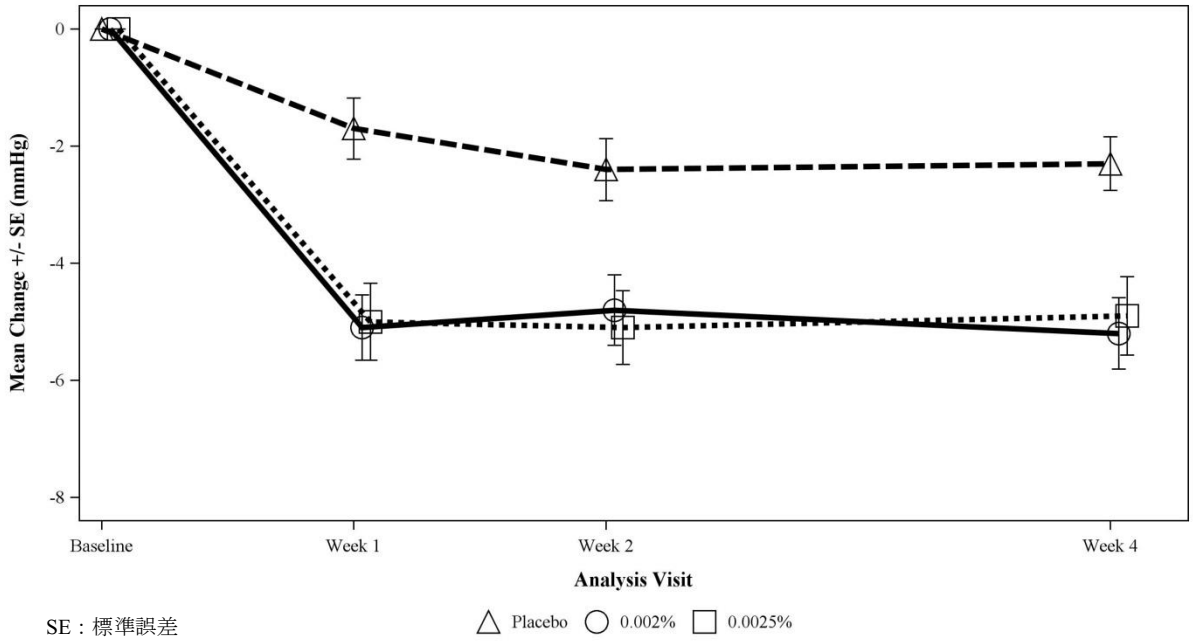
Confidential

2.7.3.2.1.7 結果

ステージ 1 のベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.7.3.2-2 に示した。Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ点眼液群で-2.30±1.94 mmHg、0.002% DE-117 点眼液群で-5.16±2.85 mmHg、0.0025% DE-117 点眼液群で-4.93±3.05 mmHg であった。また、Week 4 におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差は、0.002% DE-117 点眼液群（0.002% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-2.92±0.86 mmHg（P=0.0025、調整済み P 値）及び 0.0025%DE-117 点眼液群（0.0025% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-2.65±0.86 mmHg（P=0.0031、調整済み P 値）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。また、点推定値では 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より、0.23 mmHg 大きい眼圧下降作用を示した。

以上のことから、DE-117 点眼液の眼圧下降作用はプラセボと比較して有意に優れており、至適濃度は 0.002%であると考えられた。

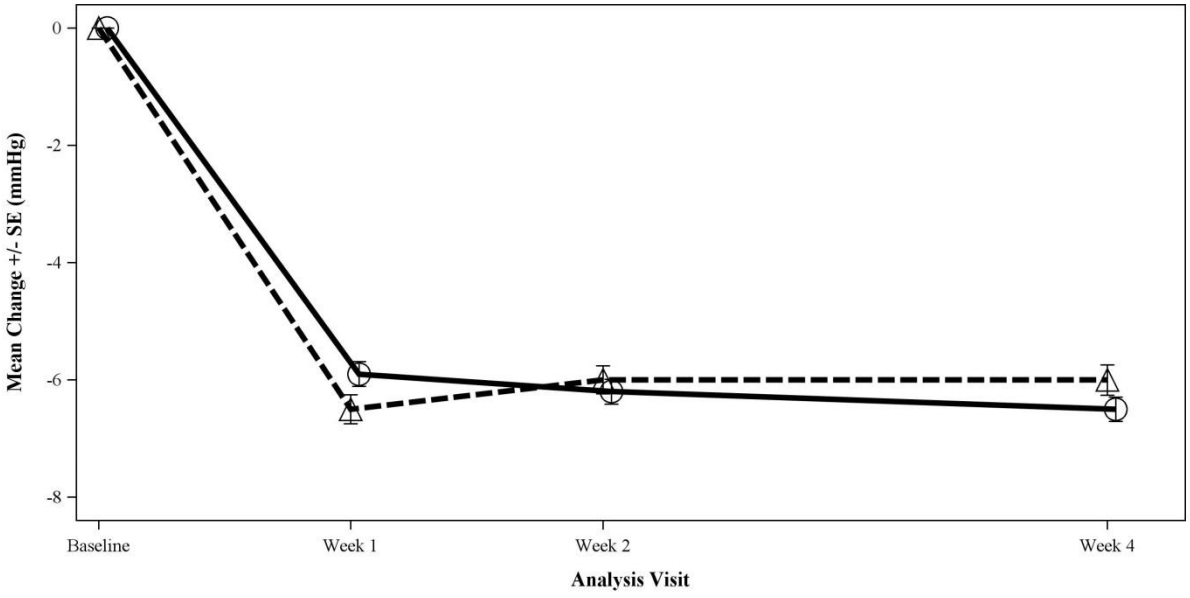
ステージ 2 のベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.7.3.2-3 に示した。Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、0.002% DE-117 点眼液群で-5.96±2.45 mmHg、0.005% ラタノプロスト点眼液群で-6.45±2.01 mmHg であった。Week 4 における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群の変化量の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は 0.63±0.32 mmHg、95%信頼区間は 0.01~1.26 mmHg であり、その上限値は非劣性マージンとして設定した 1.5 mmHg を超えず非劣性が検証された。一方、95%信頼区間の下限値は 0.01 mmHg であり統計的な有意差（P=0.0477）が認められたものの、群間差が 0.63±0.32 mmHg と小さいことから、臨床的意義はないと考えられた。



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1-1 Figure 17.2.1.2 より引用

図 2.7.3.2-2. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移（FAS）（ステージ 1）

Confidential



SE：標準誤差

添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.5.1.2 より引用

図 2.7.3.2-3. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移（FAS）（ステージ 2）

2.7.3.2.1.8　　結論

ステージ 1 の結果、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象として 0.002% DE-117 点眼液及び 0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）は、4 週間にわたりプラセボ点眼液と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示した。また、DE-117 両投与群の点推定値等から、0.002% DE-117 点眼液は 0.0025% DE-117 点眼液より優れた眼圧下降作用を有すると考えられた。

これらの有効性及び安全性の結果から、DE-117 点眼液の日本人における至適濃度は 0.002%であると考えられた。

ステージ 2 の結果、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象として 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）は 0.005% ラタノプロスト投与群に臨床的に劣らない眼圧下降作用を示した。

2.7.3.2.2　　01171504 試験

2.7.3.2.2.1　　治験の標題

DE-117 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤及びチモロール点眼液併用におけるオープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－

2.7.3.2.2.2 目的

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間点眼）の安全性及び眼圧下降作用をオープンラベルによる多施設共同試験により検討する。また、0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼）と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討する。

2.7.3.2.2.3 デザイン

オープンラベルによる多施設共同試験

2.7.3.2.2.4 対象被験者

両眼が原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症

2.7.3.2.2.5 方法

試験デザインを図 2.7.3.2-4 に示した。両眼が原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断された患者を対象に 1～4 週間の washout 期間の後、有効性評価眼の Day 1 の日中眼圧（ベースライン日中眼圧）により、コホート 1 と 2 に割付け安全性及び眼圧下降作用を検討した。

- コホート 1 : 有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団とし、グループ 1〔DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）〕に割付けた。
- コホート 2 : 有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団をコホート 2 とし、置換ブロック法を用いてグループ 2〔DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）又はグループ 3〔DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）及び 0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間両眼点眼）併用〕に、1:1 の割合で無作為に割付けた。

Confidential

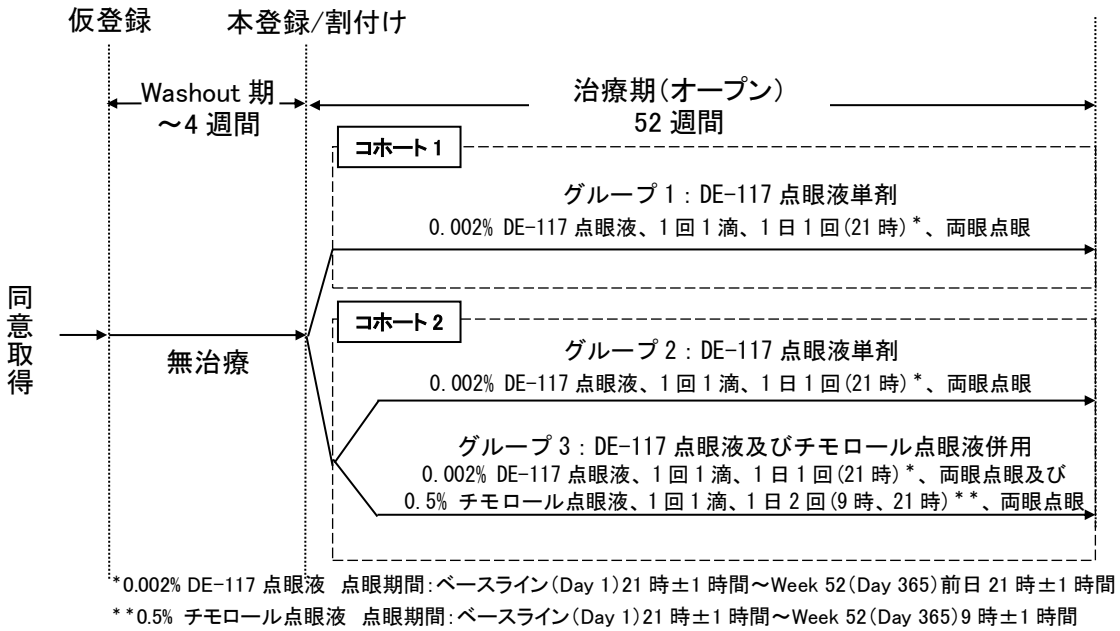


図 2.7.3.2-4. 試験デザイン（01171504 試験）

2.7.3.2.2.6 主な有効性評価項目

ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率

ベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率

2.7.3.2.2.7 結果

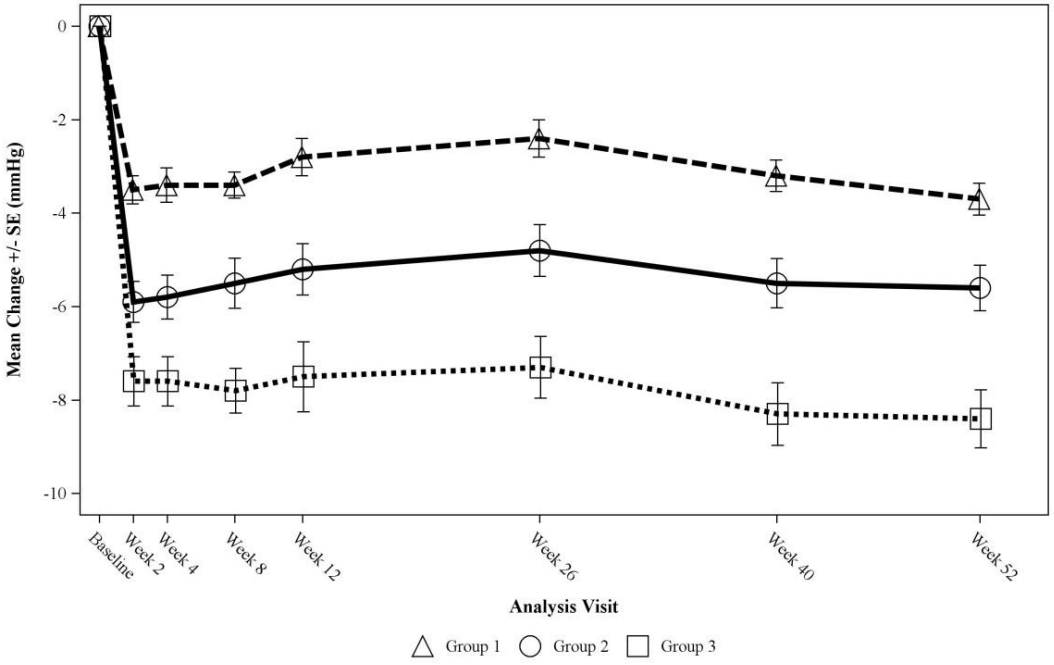
（1） ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率

有効性解析対象集団における各規定来院日のベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.7.3.2-5 に、各規定来院日のベースラインからの平均日中眼圧変化率の推移を図 2.7.3.2-6 に示した。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率は、いずれのグループにおいても、Week 2 から Week 52 のすべての規定来院日において統計的に有意な下降(P<0.0001)を示した。Week 52 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準誤差）は、グループ 1 で-3.66±0.34 mmHg (P<0.0001) 、グループ 2 で-5.64±0.49 mmHg (P<0.0001) 、グループ 3 で-8.36±0.62 mmHg (P<0.0001)であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準誤差）は、グループ 1 で-19.51±1.81% (P<0.0001) 、グループ 2 で-23.44±1.87% (P<0.0001)、グループ 3 で-35.61±2.47% (P<0.0001) であった。このことから、DE-117 点眼液は 52 週にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

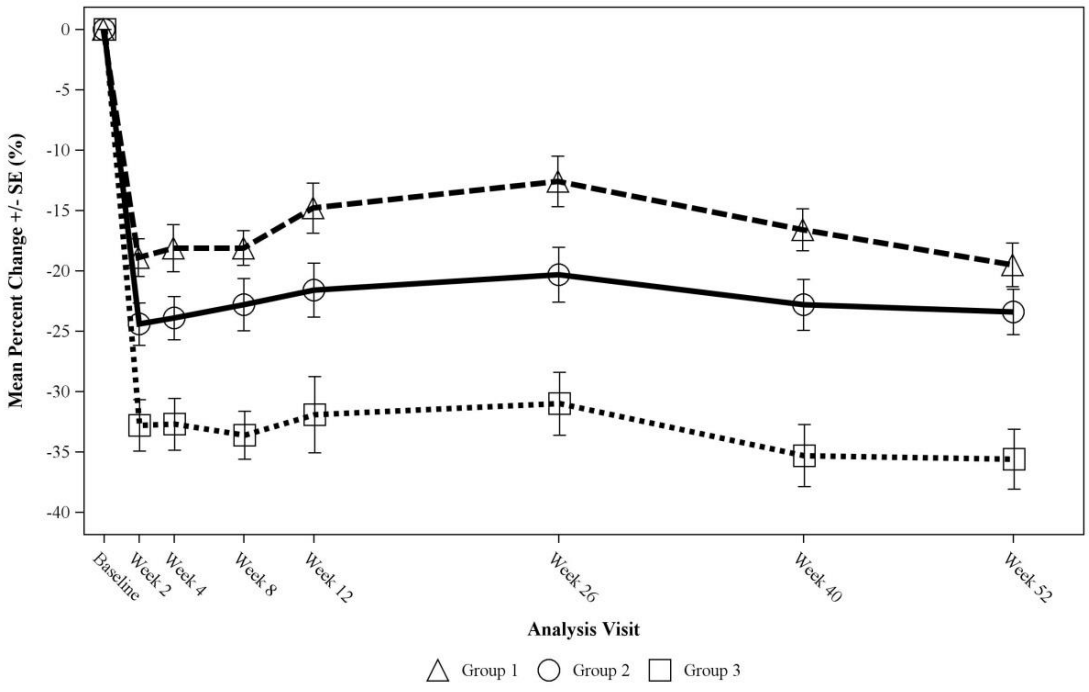
Confidential

さらに、DE-117 点眼液とチモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で DE-117 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、すべての規定来院日において相加的な眼圧下降作用が認められた。



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-1　Figure 14.5.1.2 より引用

図 2.7.3.2-5. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移（有効性解析対象集団）



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-1　Figure 14.5.1.3 より引用

図 2.7.3.2-6. ベースラインからの平均日中眼圧変化率の推移（有効性解析対象集団）

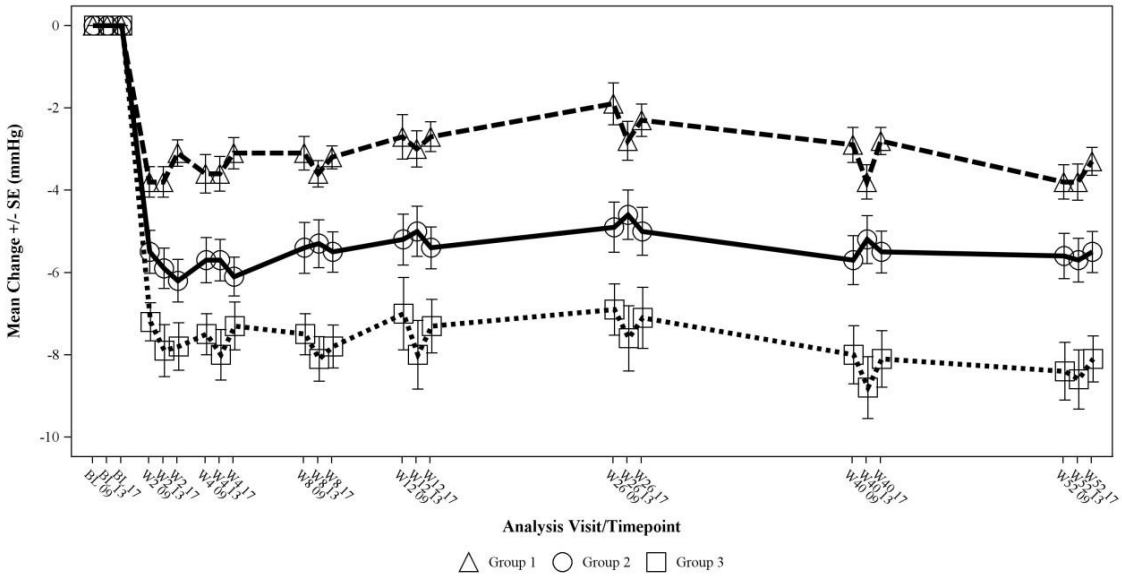
（2） ベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率

有効性解析対象集団の各規定来院日におけるベースラインからの平均眼圧変化量の推移を図 2.7.3.2-7 に示した。また、各規定来院日における各眼圧測定時点のベースラインからの平均眼圧変化率の推移を図 2.7.3.2-8 に示した。

Week 2 から Week 52 における、各測定時点（9 時、13 時、17 時）のベースラインからの平均眼圧変化量（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、グループ 1 で-3.81±2.53～-1.89±3.38 mmHg（9 時）、-3.82±2.70～-2.84±3.09 mmHg（13 時）、-3.34±2.07～-2.33±2.53 mmHg（17 時）、グループ 2 で-5.67±3.39～-4.94±3.49 mmHg（9 時）、-5.93±3.01～-4.61±3.47 mmHg（13 時）、-6.22±3.15～-5.00±3.35 mmHg（17 時）、グループ 3 で-8.37±3.62～-6.88±3.40 mmHg（9 時）、-8.78±3.89～-7.63±4.17 mmHg（13 時）、-8.11±3.59～-7.09±3.94mmHg（17 時）であった。

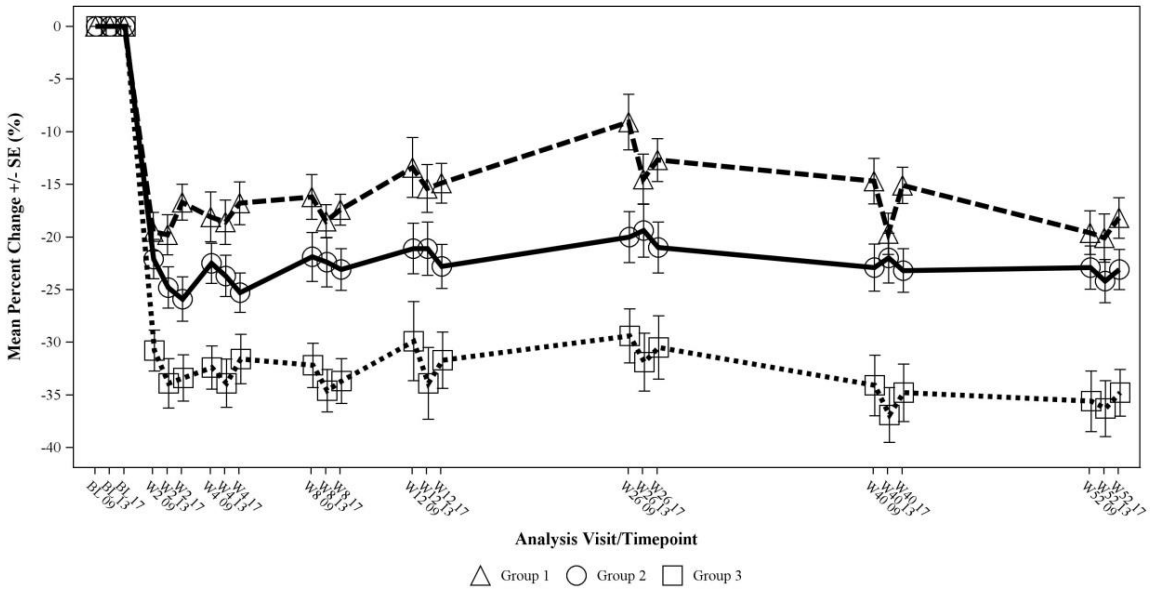
また、Week 2 から Week 52 における、各測定時点（9 時、13 時、17 時）のベースラインからの平均眼圧変化率（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、グループ 1 で-19.55±12.50%～-9.14±17.47%（9 時）、-20.13±13.85%～-14.52±15.48%（13 時）、-18.20±11.64%～-12.66±13.30%（17 時）、グループ 2 で-22.88±12.61%～-20.04±13.91%（9 時）、-24.81±12.00%～-19.41±14.41%（13 時）、-25.93±12.78%～-21.02±13.82%（17 時）、グループ 3 で-35.57±14.89%～-29.39±14.07%（9 時）、-36.92±13.49%～-31.92±14.55%（13 時）、-34.82±11.60%～-30.48±15.84%（17 時）であった。

さらに、DE-117 点眼液とチモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で DE-117 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、いずれの測定時点においても相加的な眼圧下降作用が認められた。



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化量で示した
添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.5.2.2 より引用

図 2.7.3.2-7. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量の推移（有効性解析対象集団）



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化率で示した
添付資料 5.3.5.2-1　Figure 14.5.2.3 より引用

図 2.7.3.2-8. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率の推移（有効性解析対象集団）

2.7.3.2.2.8　　結論

落屑緑内障や正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした本試験において、0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）は単剤療法及びチモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）との併用療法のいずれにおいても 52 週間にわたり安定した眼圧下降を示した。また、チモロール点眼液との併用療法により、0.002% DE-117 点眼液単剤療法と比較して相加的な眼圧下降作用が得られることが確認された。

2.7.3.2.3　　01171506 試験

2.7.3.2.3.1　　治験の標題

DE-117 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたラタノプロスト点眼液からの切替臨床試験―第Ⅲ相―

2.7.3.2.3.2　　目的

0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用及び安全性をオープンラベルによる多施設共同試験により検討する。

2.7.3.2.3.3 デザイン

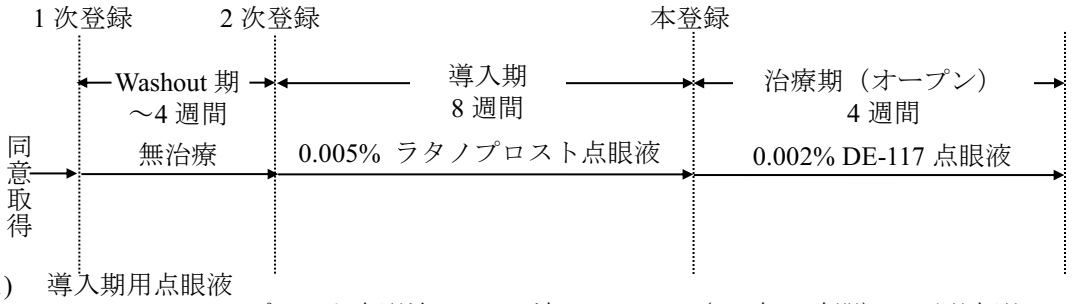
オープンラベルによる多施設共同試験

2.7.3.2.3.4 対象被験者

両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、少なくとも片眼が 0.005% ラタノプロスト点眼液に治療抵抗を有する患者

2.7.3.2.3.5 方法

試験デザインを図 2.7.3.2-9 に示した。原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期間の後、導入期として 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、8 週間両眼点眼した。導入期終了時に少なくともいずれか一方の眼が 0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性を有する場合、治療期に移行し 0.002% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼点眼し眼圧下降作用及び安全性を検討した。



1) 導入期用点眼液
0.005% ラタノプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）、両眼点眼
点眼期間：Week -8 (Day -56) 21 時±1 時間～ベースライン (Day 1) 前日 21 時±1 時間
2) 治療期用点眼液
0.002% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）、両眼点眼
点眼期間：ベースライン (Day 1) 21 時±1 時間～Week 4 (Day 29) 前日 21 時±1 時間

図 2.7.3.2-9. 試験デザイン（01171506 試験）

2.7.3.2.3.6 主要評価項目

Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量

2.7.3.2.3.7 結果

各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.7.3.2-1 に、各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.7.3.2-10 に示した。

Day 1 及び Week 4 における平均日中眼圧（平均値±標準偏差）は、それぞれ 23.12±2.80 mmHg 及び 20.13±3.83 mmHg であった。また、Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化

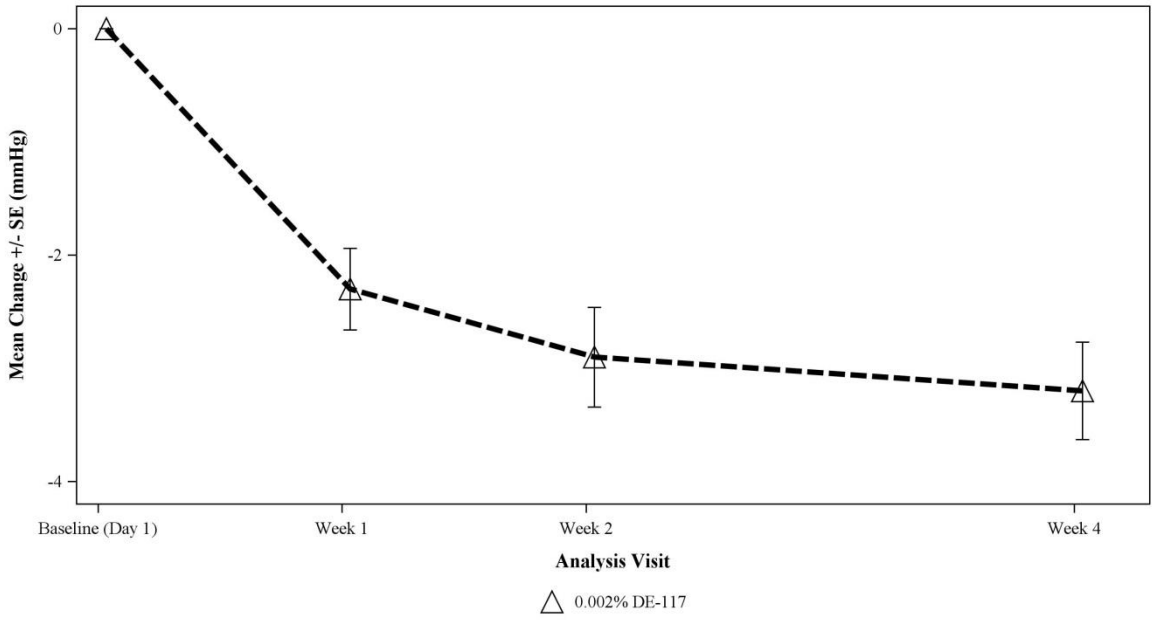
量（平均値±標準誤差）は-2.99±0.43 mmHg であり、ベースラインと比較して統計的に有意な眼圧下降 (P<0.0001) が認められた。

表 2.7.3.2-1. 日中眼圧（FAS）

来院日	日中眼圧 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=26)
Week -8	n	26
	平均値（標準偏差）	25.00 (2.66)
	中央値	24.25
	最小値,最大値	22.3, 33.2
Week -4	n	26
	平均値（標準偏差）	21.80 (3.23)
	中央値	20.42
	最小値,最大値	18.3, 31.7
Baseline (Day 1)	n	26
	平均値（標準偏差）	23.12 (2.80)
	中央値	21.83
	最小値,最大値	19.7, 31.7
Week 1	n	25
	平均値（標準偏差）	20.89 (3.47)
	中央値	20.33
	最小値,最大値	16.1, 32.3
Week 2	n	24
	平均値（標準偏差）	19.93 (3.32)
	中央値	19.25
	最小値,最大値	15.7, 27.7
Week 4/Observed case only	n	24
	平均値（標準偏差）	19.63 (3.04)
	中央値	18.84
	最小値,最大値	15.8, 27.5
Week 4/LOCF [1]	n	26
	平均値（標準偏差）	20.13 (3.83)
	中央値	19.09
	最小値,最大値	15.8, 32.3

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-2　Figure 14.5.1.2 より引用

図 2.7.3.2-10. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS)

2.7.3.2.3.8　　結論

0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした本試験において、0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）は、0.005% ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、8 週間点眼）から切替え後に統計的に有意かつ 4 週にわたり安定した眼圧下降作用を示した。

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

有効性を検討した試験に組入れられた症例の内訳を表 2.7.3.3-1 に、各試験における人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.3.3-2 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性について、平均年齢は、63.6～66.3 歳であり、高齢者（65 歳以上）の割合は、58.2～65.4%と半数以上を占めた。

01171503 試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症が、ステージ 1 で 39.7%（25 例）及び 60.3%（38 例）、ステージ 2 で 41.8%（79 例）及び 58.2%（110 例）組入れられた。01171504 試験では、原発開放隅角緑内障が 52.0%（65 例）、高眼圧症が 35.2%（44 例）、正常眼圧緑内障が 12.0%（15 例）、落屑緑内障が 0.8%（1 例）組入れられた。01171506 試験では、原発開放隅角緑内障が 80.8%（21 例）、高眼圧症が 19.2%（5 例）組入れられた。

前治療薬なしの割合は 24.6%であり、前治療薬ありの割合が 70%以上を占めた。

表 2.7.3.3-1. 症例の内訳

	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験	01171506 試験
Intention-to-Treat Population	63 (100%)	190 (100%)	125 (100%)	26 (100%)
安全性解析対象集団	63 (100%)	190 (100%)	125 (100%)	26 (100%)
有効性解析対象集団	－	－	125 (100%)	－
最大の解析対象集団 (FAS)	63 (100%)	189 (99.5%)	－	26 (100%)
治験実施計画書に適合した対象集団(PPS)	63 (100%)	187 (98.4%)	－	25 (96.2%)
治験完了例	61 (96.8%)	183 (96.3%)	95 (76.0%)	24 (92.3%)
治験中止例	2 (3.2%)	7 (3.7%)	30 (24.0%)	2 (7.7%)
有害事象	－	4 (2.1%)	16 (12.8%)	－
効果不十分	2 (3.2%)	－	5 (4.0%)	2 (7.7%)
対象疾患の悪化	－	－	1 (0.8%)	－
治験実施計画書逸脱	－	－	1 (0.8%)	－
被験者都合	－	3 (1.6%)	4 (3.2%)	－
その他	－	－	3 (2.4%)	－

表 2.7.3.3-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

	01171503試験 ステージ1 (N=63)	01171503試験 ステージ2 (N=189)	01171504試験 (N=125)	01171506試験 (N=26)	計 (N=403)
年齢（歳）					
例数	63	189	125	26	403
平均値（標準偏差）	66.3 (10.9)	63.6 (11.9)	65.2 (10.0)	64.4 (11.0)	64.5 (11.1)
中央値	68.0	67.0	66.0	66.5	67.0
最小値, 最大値	37, 86	31, 87	33, 85	42, 81	31, 87
< 65	23 (36.5%)	79 (41.8%)	49 (39.2%)	9 (34.6%)	160 (39.7%)
>= 65	40 (63.5%)	110 (58.2%)	76 (60.8%)	17 (65.4%)	243 (60.3%)
性別					
男	26 (41.3%)	86 (45.5%)	56 (44.8%)	12 (46.2%)	180 (44.7%)
女	37 (58.7%)	103 (54.5%)	69 (55.2%)	14 (53.8%)	223 (55.3%)
診断名					
原発開放隅角緑内障（POAG）	25 (39.7%)	79 (41.8%)	65 (52.0%)	21 (80.8%)	190 (47.1%)
高眼圧症（OH）	38 (60.3%)	110 (58.2%)	44 (35.2%)	5 (19.2%)	197 (48.9%)
正常眼圧緑内障（NTG）	0	0	15 (12.0%)	0	15 (3.7%)
落屑緑内障	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.2%)
前治療薬					
なし	15 (23.8%)	59 (31.2%)	24 (19.2%)	1 (3.8%)	99 (24.6%)
プロスタグランジン関連薬（PG）	24 (38.1%)	54 (28.6%)	26 (20.8%)	7 (26.9%)	111 (27.5%)
β遮断薬（β）	6 (9.5%)	17 (9.0%)	10 (8.0%)	0	33 (8.2%)
炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）	0	1 (0.5%)	3 (2.4%)	0	4 (1.0%)
PG + β	12 (19.0%)	28 (14.8%)	16 (12.8%)	6 (23.1%)	62 (15.4%)
PG + CAI	1 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.6%)	1 (3.8%)	5 (1.2%)
他の2剤療法	1 (1.6%)	11 (5.8%)	17 (13.6%)	2 (7.7%)	31 (7.7%)

Confidential

表 2.7.3.3-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) （続き）

	01171503試験 ステージ1 (N=63)	01171503試験 ステージ2 (N=189)	01171504試験 (N=125)	01171506試験 (N=26)	計 (N=403)
3剤以上併用療法	4 (6.3%)	18 (9.5%)	27 (21.6%)	9 (34.6%)	58 (14.4%)
日中眼圧（mmHg）					
例数	63	189	125	26	403
平均値（標準偏差）	23.64 (1.24)	23.59 (1.63)	21.71 (3.06)	23.12 (2.80)	22.98 (2.37)
中央値	23.33	23.00	22.17	21.83	23.00
最小値, 最大値	22.0, 28.3	22.0, 31.8	16.0, 32.8	19.7, 31.7	16.0, 32.8
9時の眼圧（mmHg）					
例数	63	189	125	26	403
平均値（標準偏差）	23.95 (1.79)	23.77 (1.87)	21.97 (3.30)	23.32 (3.07)	23.21 (2.61)
中央値	24.00	23.00	22.00	22.00	23.00
最小値, 最大値	20.0, 30.5	21.5, 34.0	16.0, 34.0	20.0, 33.0	16.0, 34.0
13時の眼圧（mmHg）					
例数	63	189	125	26	403
平均値（標準偏差）	23.50 (1.25)	23.61 (1.79)	21.69 (3.16)	22.61 (2.79)	22.93 (2.46)
中央値	23.00	23.00	22.00	21.75	23.00
最小値, 最大値	22.0, 28.5	22.0, 31.0	16.0, 33.0	19.5, 30.5	16.0, 33.0
17時の眼圧（mmHg）					
例数	63	189	125	26	403
平均値（標準偏差）	23.47 (1.59)	23.37 (1.77)	21.47 (3.18)	23.42 (2.84)	22.80 (2.50)
中央値	23.00	23.00	22.00	22.25	23.00
最小値, 最大値	22.0, 29.0	22.0, 34.0	16.0, 33.0	19.5, 31.5	16.0, 34.0
中心角膜厚（μm）					
例数	63	189	125	26	403
平均値（標準偏差）	546.7 (26.8)	553.1 (30.2)	540.7 (31.7)	556.3 (28.6)	548.5 (30.5)
中央値	546.0	555.0	544.0	557.5	550.0
最小値, 最大値	490, 595	482, 615	446, 601	473, 601	446, 615
隅角（Shaffer分類）					
Grade 2	1 (1.6%)	0	4 (3.2%)	2 (7.7%)	7 (1.7%)
Grade 3	12 (19.0%)	32 (16.9%)	43 (34.4%)	6 (23.1%)	93 (23.1%)
Grade 4	50 (79.4%)	157 (83.1%)	78 (62.4%)	18 (69.2%)	303 (75.2%)
緑内障性視野異常の有無					
なし	44 (69.8%)	125 (66.1%)	57 (45.6%)	9 (34.6%)	235 (58.3%)
あり	19 (30.2%)	64 (33.9%)	68 (54.4%)	17 (65.4%)	168 (41.7%)
緑内障性眼底異常の有無					
なし	35 (55.6%)	102 (54.0%)	43 (34.4%)	14 (53.8%)	194 (48.1%)
あり	28 (44.4%)	87 (46.0%)	82 (65.6%)	12 (46.2%)	209 (51.9%)

Confidential

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の結果の比較検討を行った試験

有効性を評価した 4 試験のうち、試験デザイン（盲検下並行群間比較試験）、投与期間（4 週間）及び対象被験者（原発開放隅角緑内障又は高眼圧症）が同じである 01171503 試験ステージ 1 及びステージ 2 の 2 試験を対象に、有効性の比較検討を実施した。

2.7.3.3.2.2 01171503 試験における 0.002% DE-117 点眼液群の結果の比較

ステージ 1 及びステージ 2 における 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧を表 2.7.3.3-3 に示した。ベースライン及び Week 4 の平均日中眼圧値（平均値±標準偏差）は、ステージ 1 で 23.82±1.42 mmHg 及び 18.66±3.37 mmHg、ステージ 2 で 23.78±1.73 mmHg 及び 17.81±2.41 mmHg であった。

ステージ 1 及びステージ 2 における 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化量を表 2.7.3.3-4 に示した。Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、ステージ 1 で-5.16±2.85 mmHg、ステージ 2 で-5.96±2.45 mmHg であり、同程度であった。

表 2.7.3.3-3. 0.002% DE-117 点眼液群の各規定来院日の平均日中眼圧（FAS、評価眼）

Analysis Visit	Mean Diurnal IOP (mmHg)	ステージ 1 (N=22)	ステージ 2 (N=94)
Baseline	例数	22	94
	平均値（標準偏差）	23.82 (1.42)	23.78 (1.73)
	中央値	23.33	23.59
	最小値, 最大値	22.0, 27.3	22.0, 31.8
Week 1	例数	22	94
	平均値（標準偏差）	18.67 (3.00)	17.32 (2.21)
	中央値	18.83	17.59
	最小値, 最大値	14.0, 24.7	10.0, 23.3
Week 2	例数	22	92
	平均値（標準偏差）	19.04 (3.43)	17.76 (2.33)
	中央値	18.50	17.67
	最小値, 最大値	13.3, 24.3	12.0, 23.8
Week 4	例数	22	89
	平均値（標準偏差）	18.66 (3.37)	17.81 (2.41)
	中央値	18.00	17.67
	最小値, 最大値	13.3, 25.0	12.5, 24.5
Week 4/LOCF [1]	例数	22	94
	平均値（標準偏差）	18.66 (3.37)	17.75 (2.39)
	中央値	18.00	17.67
	最小値, 最大値	13.3, 25.0	12.5, 24.5

[1] LOCF(Last Observation Carried Forward.)による補完

表 2.7.3.3-4. 0.002% DE-117 点眼液群の各規定来院日における ベースラインからの平均日中眼圧変化量（FAS、評価眼）

Analysis Visit	Change from Baseline (mmHg)	ステージ 1 (N=22)	ステージ 2 (N=94)
Week 1	例数	22	94
	平均値（標準偏差）	-5.14 (2.65)	-6.45 (2.40)
	中央値	-5.25	-6.17
	最小値, 最大値	-10.0, -0.3	-16.0, -1.2
Week 2	例数	22	92
	平均値（標準偏差）	-4.78 (2.83)	-6.04 (2.30)
	中央値	-4.75	-5.83
	最小値, 最大値	-9.7, 1.0	-14.7, -1.2
Week 4	例数	22	89
	平均値（標準偏差）	-5.16 (2.85)	-5.96 (2.45)
	中央値	-5.25	-6.00
	最小値, 最大値	-9.7, 1.0	-16.8, 0.3
Week 4/LOCF [1]	例数	22	94
	平均値（標準偏差）	-5.16 (2.85)	-6.03 (2.45)
	中央値	-5.25	-6.09
	最小値, 最大値	-9.7, 1.0	-16.8, 0.3

[1] LOCF(Last Observation Carried Forward.)による補完

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 部分集団における結果の比較を行った試験

有効性を評価した 4 試験のうち、投与期間（4 週間）及び対象被験者（原発開放隅角緑内障又は高眼圧症）が同じである 01171503 試験ステージ 1 及びステージ 2、並びに 01171504 試験の 3 試験について、部分集団における比較検討の評価を実施した。01171504 試験については、01171503 試験とベースライン眼圧の基準が同じであり DE-117 点眼液単剤投与群であるグループ 2 のみについて検討した。

2.7.3.3.3.2 診断名

診断名別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-5 に示した。

0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、原発開放隅角緑内障、高眼圧症、正常眼圧緑内障、落屑緑内障のいずれの集団でも認められた。

表 2.7.3.3-5. Week 4 における診断名別の眼圧下降作用

診断名	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
原発開放隅角緑内障（POAG）	例数	9	37	18
	平均値（標準偏差）	-4.56 (3.49)	-6.38 (1.80)	-5.32 (3.20)
	中央値	-6.00	-6.67	-5.00
	最小値, 最大値	-9.2, 1.0	-9.3, -1.8	-13.3, 0.0
高眼圧症（OH）	例数	13	52	17
	平均値（標準偏差）	-5.58 (2.37)	-5.65 (2.80)	-6.29 (2.30)
	中央値	-5.17	-5.67	-6.25
	最小値, 最大値	-9.7, -2.3	-16.8, 0.3	-11.2, -2.0
正常眼圧緑内障（NTG）	例数			1
	平均値（標準偏差）			-2.34 (-)
	中央値			-2.34
	最小値, 最大値			-2.3, -2.3
落屑緑内障	例数			1
	平均値（標準偏差）			-10.33 (-)
	中央値			-10.33
	最小値, 最大値			-10.3, -10.3

2.7.3.3.3.3 性別

男女別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-6 に示した。0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、男女いずれの集団にも認められた。

表 2.7.3.3-6. Week 4 における男女別の眼圧下降作用

性別	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
男	例数	11	41	18
	平均値（標準偏差）	-5.17 (2.78)	-5.99 (2.68)	-5.92 (3.34)
	中央値	-5.17	-6.00	-5.75
	最小値, 最大値	-9.7, -0.3	-16.8, 0.2	-13.3, 0.0
女	例数	11	48	19
	平均値（標準偏差）	-5.16 (3.05)	-5.93 (2.27)	-5.72 (2.47)
	中央値	-6.00	-6.09	-5.66
	最小値, 最大値	-9.2, 1.0	-12.0, 0.3	-10.3, -2.0

2.7.3.3.3.4 年齢

年齢別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-7 に示した。0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、非高齢者、高齢者いずれの集団にも認められた。

表 2.7.3.3-7. Week 4 における年齢別の眼圧下降作用

年齢	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
65 歳未満	例数	8	35	18
	平均値（標準偏差）	-5.99 (3.12)	-6.01 (2.64)	-5.62 (3.13)
	中央値	-5.83	-6.00	-5.34
	最小値, 最大値	-9.7, -0.3	-16.8, -0.5	-11.2, 0.0
65 歳以上	例数	14	54	19
	平均値（標準偏差）	-4.69 (2.68)	-5.92 (2.34)	-6.00 (2.71)
	中央値	-5.25	-6.50	-6.00
	最小値, 最大値	-9.0, 1.0	-12.0, 0.3	-13.3, -2.3

2.7.3.3.3.5 ベースラインの眼圧

ベースライン（Washout 終了時）の眼圧別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-8 に示した。

0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、いずれのベースラインの集団にも認められた。

表 2.7.3.3-8. Week 4 におけるベースラインの眼圧別の眼圧下降作用

ベースライン時の日中眼圧 (mmHg)	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
25 mmHg 未満	例数	17	74	29
	平均値（標準偏差）	-5.34 (2.98)	-5.80 (2.24)	-5.41 (2.74)
	中央値	-5.17	-6.00	-5.50
	最小値, 最大値	-9.7, 1.0	-12.0, 0.3	-13.3, 0.0
25 mmHg 以上	例数	5	15	8
	平均値（標準偏差）	-4.57 (2.57)	-6.71 (3.30)	-7.29 (3.09)
	中央値	-6.00	-6.67	-8.25
	最小値, 最大値	-7.2, -1.3	-16.8, -2.7	-11.2, -2.3

2.7.3.3.3.6 前治療薬

前治療別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-9 に示した。

0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、前治療薬の種類に関わらず認められた。

表 2.7.3.3-9. Week 4 における前治療別の眼圧下降作用

緑内障前治療薬	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
なし	例数	5	26	6
	平均値（標準偏差）	-6.45 (2.22)	-6.46 (2.99)	-4.91 (2.92)
	中央値	-6.50	-6.51	-5.17
	最小値, 最大値	-9.7, -3.8	-16.8, 0.2	-8.7, 0.0
プロスタグランジン関連薬（PG）	例数	10	22	5
	平均値（標準偏差）	-5.07 (3.03)	-5.68 (2.02)	-4.70 (2.06)
	中央値	-5.17	-5.84	-5.00
	最小値, 最大値	-9.2, -0.3	-9.3, -1.5	-7.2, -2.0
β遮断薬（β）	例数	2	8	3
	平均値（標準偏差）	-6.09 (3.19)	-4.50 (2.41)	-8.66 (4.25)
	中央値	-6.09	-5.00	-7.66
	最小値, 最大値	-8.3, -3.8	-7.3, 0.3	-13.3, -5.0
炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）	例数			1
	平均値（標準偏差）			-8.67 (-)
	中央値			-8.67
	最小値, 最大値			-8.7, -8.7
PG + β	例数	2	14	6
	平均値（標準偏差）	-2.50 (4.95)	-5.52 (1.81)	-6.03 (2.37)
	中央値	-2.50	-5.42	-6.42
	最小値, 最大値	-6.0, 1.0	-8.5, -2.7	-8.8, -2.3
PG + CAI	例数	1	1	
	平均値（標準偏差）	-5.17 (-)	-6.83 (-)	
	中央値	-5.17	-6.83	
	最小値, 最大値	-5.2, -5.2	-6.8, -6.8	
他の 2 剤療法	例数	1	6	4
	平均値（標準偏差）	-2.33 (-)	-6.34 (1.43)	-4.60 (1.59)
	中央値	-2.33	-6.34	-4.58
	最小値, 最大値	-2.3, -2.3	-8.3, -4.0	-6.3, -3.0
3 剤以上併用療法	例数	1	12	12
	平均値（標準偏差）	-6.00 (-)	-6.57 (2.89)	-6.08 (3.27)
	中央値	-6.00	-6.67	-5.67
	最小値, 最大値	-6.0, -6.0	-12.0, -0.5	-11.2, -2.3

2.7.3.3.3.7 部分集団における結果の比較のまとめ

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症のいずれの集団においても、0.002% DE-117 点眼液は眼圧下降作用を示した。症例数が少なかったものの、正常眼圧緑内障及び落屑緑内障においても眼圧下降作用が認められた。

男／女、非高齢者／高齢者のいずれの集団においても、0.002% DE-117 点眼液は眼圧下降作用を示した。ベースライン（Washout 終了時）の眼圧値や前治療薬の種類の影響はなく、いずれの集団においても、0.002% DE-117 点眼液は眼圧下降作用を示した。

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 推奨用法・用量

2.7.3.4.1.1 国内試験での有効性

用法について、非臨床及びアメリカで実施した臨床試験（33-001 試験、33-002 試験、及び 33-003 試験）の結果から、DE-117 点眼液の 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼による眼圧下降作用が確認されたため、日本における臨床開発を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼で進めた。01171503 試験ステージ 2 の結果、Week 1 から Week 4 における 0.002% DE-117 点眼液投与後 12 時間、16 時間、20 時間に相当する各測定時点（9 時、13 時、17 時）のベースラインからの平均眼圧変化量（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、-6.05±2.63～-5.67±2.57 mmHg（9 時）、-6.83±2.77～-6.09±2.58 mmHg（13 時）、-6.48±2.59～-6.11±2.91 mmHg（17 時）であり、いずれの測定時点においても良好な眼圧下降作用が認められた（表 2.7.3.4-1）。また、0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証された。01171504 試験の Week 2 から Week 52 における 0.002% DE-117 点眼液投与後 12 時間、16 時間、20 時間に相当する各測定時点（9 時、13 時、17 時）のベースラインからの平均眼圧変化量（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団に 0.002% DE-117 点眼液単剤療法を行ったグループ 1 で-3.81±2.53～-1.89±3.38 mmHg（9 時）、-3.82±2.70～-2.84±3.09 mmHg（13 時）、-3.34±2.07～-2.33±2.53 mmHg（17 時）、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団に 0.002% DE-117 点眼液単剤療法を行ったグループ 2 で-5.67±3.39～-4.94±3.49 mmHg（9 時）、-5.93±3.01～-4.61±3.47 mmHg（13 時）、-6.22±3.15～-5.00±3.35 mmHg（17 時）、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団に 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液の併用療法を行ったグループ 3 で-8.37±3.62～-6.88±3.40 mmHg（9 時）、-8.78±3.89～-7.63±4.17 mmHg（13 時）、-8.11±3.59～-7.09±3.94mmHg（17 時）であり、良好な眼圧下降作用が認められた（表 2.7.3.4-2）。以上のことから、DE-117 点眼液の用法は、1 回 1 滴、1 日 1 回点眼であると判断した。

用量について、アメリカで実施した臨床試験（33-001 試験、33-002 試験、及び 33-003 試験）の結果を参考に、日本で実施した 01171503 試験ステージ 1 においてプラセボ点眼液を対象として 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液を用いて至適濃度の検討を行った。この結果、主要評価項目である Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ点眼液群で-2.30±1.94 mmHg、0.002% DE-117 点眼液群で-5.16±2.85 mmHg、0.0025% DE-117 点眼液群で-4.93±3.05 mmHg であり、DE-117 点眼液のいずれの群も眼圧下降作用を示した。また、プラセボ群と DE-117 点眼液群の Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の群間差は、0.002% DE-117 点眼液群（0.002% DE-117 点眼液群－プラセボ群、平均値±標準誤差）

で-2.92±0.86 mmHg（P=0.0025）及び 0.0025% DE-117 点眼液群（0.0025% DE-117 点眼液群－プラセボ群、平均値±標準誤差）で-2.65±0.86 mmHg（P=0.0031）であり、両 DE-117 点眼液群ともプラセボ投与群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。点推定値における両 DE-117 点眼液群のベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率の比較では、Week 1 及び Week 4 において 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より優れた眼圧下降作用を示した。また、各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量及び変化率においては、Week 4 のすべての測定時点において 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より優れた眼圧下降作用を示した。これらの結果から、DE-117 点眼液の至適濃度は 0.002%と判断した。

表 2.7.3.4-1. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（ステージ 2）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	9 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-6.05 (2.63)	-5.98 (2.49)
		中央値	-6.00	-5.50
		最小値,最大値	-16.5, -0.5	-15.0, 1.0
	13 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-6.83 (2.77)	-6.11 (2.06)
		中央値	-6.50	-6.00
		最小値,最大値	-17.5, -2.0	-12.5, -1.0
	17 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-6.48 (2.59)	-5.73 (2.19)
		中央値	-6.50	-6.00
		最小値,最大値	-15.5, -0.5	-12.0, -1.0
Week 2	9 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-5.77 (2.83)	-6.22 (2.56)
		中央値	-5.50	-6.00
		最小値,最大値	-15.0, 1.0	-18.0, 2.0
	13 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-6.24 (2.38)	-6.34 (2.21)
		中央値	-6.00	-6.50
		最小値,最大値	-16.0, 0.0	-14.0, -1.5
	17 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-6.11 (2.72)	-5.99 (2.11)
		中央値	-6.00	-6.00
		最小値,最大値	-15.5, -0.5	-11.5, -1.0

表 2.7.3.4-1. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（ステージ 2）（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 4	9 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-5.67 (2.57)	-6.56 (2.36)
		中央値	-5.50	-6.50
		最小値,最大値	-15.5, 2.0	-15.0, 0.0
	13 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-6.09 (2.58)	-6.58 (2.16)
		中央値	-6.00	-6.50
		最小値,最大値	-15.0, 2.0	-16.0, -0.5
	17 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-6.11 (2.91)	-6.21 (2.21)
		中央値	-6.00	-6.00
		最小値,最大値	-20.0, 1.0	-11.0, -1.0

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.5.1 より引用

表 2.7.3.4-2. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量（mmHg）	グループ 1 （N=48）	グループ 2 （N=37）	グループ 3 （N=40）
Week 2	9 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	-3.75 (2.55)	-5.53 (3.13)	-7.16 (2.81)
		中央値	-4.00	-5.50	-8.00
		最小値, 最大値	-10.0, 3.0	-12.0, 1.0	-12.5, 0.0
	13 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	-3.79 (2.54)	-5.93 (3.01)	-7.95 (3.81)
		中央値	-4.25	-6.00	-7.50
		最小値, 最大値	-9.0, 3.0	-12.5, 2.0	-22.0, 0.5
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.09 (2.20)	-6.22 (3.15)	-7.75 (3.48)
		中央値	-3.38	-6.50	-8.00
		最小値, 最大値	-7.5, 3.5	-13.5, 0.0	-20.0, -0.5
Week 4	9 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.56 (3.27)	-5.66 (3.35)	-7.54 (2.99)
		中央値	-3.75	-5.00	-7.50
		最小値, 最大値	-10.0, 5.5	-14.0, 0.0	-15.0, -0.5
	13 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.56 (2.88)	-5.70 (3.01)	-7.96 (3.68)
		中央値	-4.00	-6.00	-7.75
		最小値, 最大値	-8.5, 5.0	-14.0, 1.0	-21.0, -1.0
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.11 (2.61)	-6.09 (2.88)	-7.31 (3.49)
		中央値	-3.50	-6.00	-8.00
		最小値, 最大値	-9.0, 4.0	-12.0, -1.0	-17.0, -0.5

表 2.7.3.4-2. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量（mmHg）	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 8	9 時	n	48	37	33
		平均値（標準偏差）	-3.15 (2.87)	-5.42 (3.76)	-7.48 (2.87)
		中央値	-3.50	-5.50	-7.50
		最小値, 最大値	-10.0, 5.0	-14.0, 1.0	-13.0, -1.0
	13 時	n	46	36	33
		平均値（標準偏差）	-3.55 (2.19)	-5.33 (3.47)	-8.14 (3.12)
		中央値	-3.50	-5.50	-7.00
		最小値, 最大値	-9.5, 0.0	-11.5, 0.0	-19.0, -2.0
	17 時	n	45	36	33
		平均値（標準偏差）	-3.22 (1.90)	-5.50 (2.95)	-7.80 (3.01)
		中央値	-3.00	-5.50	-8.50
		最小値, 最大値	-9.0, 0.0	-11.5, 1.0	-15.0, -1.5
Week 12	9 時	n	44	34	32
		平均値（標準偏差）	-2.70 (3.59)	-5.21 (3.60)	-7.03 (4.98)
		中央値	-3.25	-5.00	-7.25
		最小値, 最大値	-10.0, 6.5	-13.0, 3.5	-16.0, 12.5
	13 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	-2.98 (2.93)	-5.03 (3.50)	-8.00 (4.70)
		中央値	-3.00	-4.50	-8.00
		最小値, 最大値	-10.0, 5.0	-13.5, 2.5	-19.5, 9.5
	17 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	-2.73 (2.38)	-5.42 (2.95)	-7.34 (3.70)
		中央値	-2.00	-5.00	-7.75
		最小値, 最大値	-9.0, 2.5	-12.0, 0.0	-16.0, 2.5
Week 26	9 時	n	44	33	30
		平均値（標準偏差）	-1.89 (3.38)	-4.94 (3.49)	-6.88 (3.40)
		中央値	-2.00	-5.00	-6.75
		最小値, 最大値	-9.0, 6.5	-12.0, 3.0	-13.5, 1.0
	13 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	-2.84 (3.09)	-4.61 (3.47)	-7.63 (4.17)
		中央値	-3.00	-4.50	-7.00
		最小値, 最大値	-9.0, 5.0	-11.5, 3.0	-23.0, -1.0
	17 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	-2.33 (2.53)	-5.00 (3.35)	-7.09 (3.94)
		中央値	-2.50	-5.00	-7.00
		最小値, 最大値	-6.5, 4.0	-11.0, 1.0	-18.0, 2.0

表 2.7.3.4-2. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量（mmHg）	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 40	9 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-2.91 (2.67)	-5.67 (3.39)	-8.02 (3.71)
		中央値	-3.00	-5.75	-7.50
		最小値, 最大値	-8.0, 4.0	-14.0, 3.0	-17.0, 0.5
	13 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-3.80 (2.57)	-5.23 (3.29)	-8.78 (3.89)
		中央値	-3.50	-5.00	-8.00
		最小値, 最大値	-9.0, 2.0	-11.0, 2.0	-23.0, -3.0
	17 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-2.80 (2.04)	-5.52 (2.86)	-8.11 (3.59)
		中央値	-3.25	-5.75	-8.00
		最小値, 最大値	-7.5, 1.5	-9.5, 1.0	-17.0, -1.5
Week 52	9 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-3.81 (2.53)	-5.65 (3.07)	-8.37 (3.62)
		中央値	-4.00	-6.00	-8.00
		最小値, 最大値	-9.0, 1.0	-11.5, 1.0	-16.0, 0.0
	13 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-3.82 (2.70)	-5.74 (2.95)	-8.61 (3.75)
		中央値	-4.00	-5.00	-8.00
		最小値, 最大値	-11.0, 2.0	-11.5, -1.0	-21.0, -2.0
	17 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-3.34 (2.07)	-5.53 (2.80)	-8.09 (2.91)
		中央値	-3.50	-5.00	-8.00
		最小値, 最大値	-7.0, 2.0	-12.0, -1.0	-15.0, -2.0

添付資料 5.3.5.2-1　Table 14.2.5 より引用

2.7.3.4.1.2　　海外試験での有効性

アメリカで原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 33-001 試験において、0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液の眼圧下降作用が確認されたが、明確な用量反応性は認められなかった。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 33-002 試験では、0.0003%、0.001%、0.002%、及び 0.003% DE-117 点眼液において、0.0003%～0.002%の濃度範囲における用量反応性が認められ、0.002%付近の濃度で眼圧下降作用が頭打ちになることが示唆された。また、0.002% DE-117 点眼液は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と同程度の眼圧下降作用を示した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 33-003 試験では 0.0012%、0.0016%、0.002%、0.0025%、及び 0.003% DE-117 点眼液において、臨床的意義のある眼圧下降作用を示した。また、DE-117 点眼液群の中で最大の眼圧下降作用を示したのは 0.0025%群であり、3 ヵ月間に渡り 0.0025% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と同程度であったこ

とが確認された。また、眼圧下降作用の用量反応性は、0.0012～0.0025%の範囲において認められた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期に投与された試験（01171504 試験）の有効性解析対象集団における各規定来院日のベースラインからの平均日中眼圧変化量を表 2.7.3.5-1 に示した。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量はいずれのグループにおいても、Week 2 から Week 52 のすべての規定来院日において統計的に有意な下降(P < 0.0001)を示した。Week 52 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準誤差）は、グループ 1 で-3.66±0.34 mmHg (P < 0.0001)、グループ 2 で-5.64±0.49 mmHg (P < 0.0001)、グループ 3 で-8.36±0.62mmHg (P < 0.0001)であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準誤差）は、グループ 1 で-19.51±1.81% (P < 0.0001)、グループ 2 で-23.44±1.87% (P < 0.0001)、グループ 3 で-35.61±2.47% (P < 0.0001)であった。このことから、0.002% DE-117 点眼液は 52 週にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。また、0.5% チモロール点眼液との併用療法により、0.002% DE-117 点眼液単剤療法と比較して相加的な眼圧下降作用が得られることが確認された。

表 2.7.3.5-1. ベースラインからの日中眼圧変化量の解析結果（有効性解析対象集団）

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	n	48	37	36
	平均値（標準誤差）	-3.54 (0.30)	-5.89 (0.44)	-7.63 (0.53)
	差の 95%信頼区間	-4.15, -2.94	-6.79, -5.00	-8.71, -6.54
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 4	n	48	37	36
	平均値（標準誤差）	-3.41 (0.37)	-5.82 (0.47)	-7.60 (0.53)
	差の 95%信頼区間	-4.17, -2.66	-6.78, -4.86	-8.69, -6.52
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 8	n	45	36	33
	平均値（標準誤差）	-3.41 (0.28)	-5.48 (0.54)	-7.81 (0.48)
	差の 95%信頼区間	-3.97, -2.85	-6.57, -4.38	-8.79, -6.82
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 12	n	44	33	32
	平均値（標準誤差）	-2.81 (0.40)	-5.17 (0.55)	-7.46 (0.75)
	差の 95%信頼区間	-3.61, -2.00	-6.29, -4.06	-8.99, -5.93
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 26	n	43	33	28
	平均値（標準誤差）	-2.41 (0.40)	-4.85 (0.55)	-7.28 (0.66)
	差の 95%信頼区間	-3.22, -1.59	-5.97, -3.73	-8.64, -5.91
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 40	n	38	32	27
	平均値（標準誤差）	-3.17 (0.34)	-5.47 (0.53)	-8.30 (0.67)
	差の 95%信頼区間	-3.86, -2.47	-6.55, -4.40	-9.68, -6.92
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001

表 2.7.3.5-1. ベースラインからの日中眼圧変化量の解析結果(有効性解析対象集団)(続き)

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 52	n	37	31	27
	平均値（標準誤差）	-3.66 (0.34)	-5.64 (0.49)	-8.36 (0.62)
	差の 95%信頼区間	-4.35, -2.97	-6.63, -4.65	-9.63, -7.09
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001

[1] ベースラインとの比較（対応のある t 検定）
添付資料 5.3.5.2-1　Table 14.2.2.2 より引用

2.7.3.6　付録

該当資料なし。

Confidential

エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床概要　臨床的安全性

参天製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.3 臨床検査値の評価 86
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 86
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 105
2.7.4.6 市販後データ 134
2.7.4.7 付録 134

表 2.7.4-1. 臨床的安全性の概要で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
D	ジオプター
MedDRA	The Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH で開発された国際医学用語集）
PT	Preferred Term（基本語）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
対照薬	治験において比較の対照として用いられる薬剤
治験薬	治験依頼者から提供する被験薬、導入期用点眼液及び対照薬
被験薬	有効性及び安全性評価の対象とされる薬剤（DE-117 点眼液）

2.7.4 臨床的安全性

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 安全性を評価した試験

安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

DE-117 点眼液の安全性の評価は、健康成人男性を対象とした 01171502 試験、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした 01171503 試験、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症を対象とした 01171504 試験、及び 0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 01171506 試験の結果に基づき実施した。01171502 試験の安全性については 2.7.4.2.1.6 に記載した。

参考資料であるアメリカで実施した臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-2 に示した。原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした 33-001 試験における DE-117 点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液の併用療法における安全性については 2.7.4.5.3.2 に、33-002 試験及び 33-003 試験における 0.002% DE-117 点眼液の安全性については 2.7.4.2.1.10 に記載した。

表 2.7.4.1-1. 安全性を評価した臨床試験の一覧

試験番号 （試験区分）	デザイン	対象 （人種）	投与期間 治験薬	安全性解析対象集団
01171502 試験 （第Ⅰ相試験）	オープン試験	健康成人男性 （日本人、白人）	7 日間 ・ 0.0025% DE-117 点眼液	14 例
01171503 試験 （第Ⅱ/Ⅲ相試験）	ステージ 1： 二重盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	4 週間 ・ プラセボ点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.0025% DE-117 点眼液	63 例
	ステージ 2： 評価者盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	4 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液	190 例
01171504 試験 （第Ⅲ相長期投与試験）	オープン試験	原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障、高眼圧症 （日本人）	52 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液（併用）	125 例
01171506 試験 （第Ⅲ相 0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替オープン試験）	0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替オープン試験	0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	8 週間（導入期） ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液 4 週間（治療期） ・ 0.002% DE-117 点眼液	26 例

表 2.7.4.1-2. 安全性を評価した臨床試験の一覧（参考資料）

試験番号 （試験区分）	デザイン	対象 （人種）	投与期間 治験薬	安全性解析対象集団
33-001 試験 （第Ⅰ/Ⅱ相試験）	評価者盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （非日本人）	4 週間 ・ プラセボ点眼液 ・ 0.003% DE-117 点眼液 ・ 0.01% DE-117 点眼液 ・ 0.03% DE-117 点眼液 ・ 0.003% DE-117 点眼液及び 0.0015% タフルプロスト点眼液（併用） ・ 0.01% DE-117 点眼液及び 0.0015% タフルプロスト点眼液（併用） ・ 0.03% DE-117 点眼液及び 0.0015% タフルプロスト点眼液（併用） ・ 0.0015% タフルプロスト点眼液	治験中止群：14 例 治験完了群：60 例
33-002 試験 （前期第Ⅱ相試験）	評価者盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （非日本人）	4 週間 ・ プラセボ点眼液 ・ 0.0003% DE-117 点眼液 ・ 0.001% DE-117 点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.003% DE-117 点眼液 ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液	91 例
33-003 試験 （後期第Ⅲ相試験）	評価者盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （非日本人）	3 ヵ月間 ・ 0.0012% DE-117 点眼液 ・ 0.0016% DE-117 点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.0025% DE-117 点眼液 ・ 0.003% DE-117 点眼液 ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液	183 例

Confidential

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

（1） 有害事象

1） 有害事象の定義

治験薬点眼開始から最終規定来院日又は治療期中止時までに治験薬を投与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（臨床検査値の異常を含む）とし、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。ただし、対象疾患の症状の自然な変動は有害事象としなかった。また、治験薬との因果関係ありと判断されたものを副作用とした。

臨床検査値の異常を有害事象とする際の基準を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3. 臨床検査値の異常を有害事象とする際の基準

1) 臨床検査値の異常が重篤な有害事象の定義に該当する場合
2) 臨床検査値の異常により治験薬の処置（減量、休薬、中止）が必要になった場合
3) 臨床検査値の異常により内科的治療・外科的治療が必要になった場合
4) 上記には該当しないが臨床検査値の異常が医学的に注目すべきものと医師が判断した場合

2） 有害事象の重症度の基準

軽　度:容易に忍容できる程度

中等度:日常生活に影響を及ぼす程度

高　度:日常生活ができない程度

3） 重篤な有害事象の定義

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院の延長が必要となるもの
4. 失明等永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来たすもの
6. その他の重大な医学的事象

4） 重要なリスク及び有害事象

過去に実施された DE-117 点眼液の外国臨床試験の結果から虹彩炎を重要なリスクと規定した。また、被験者が試験を中止する原因となった有害事象を重要な有害事象とした。

Confidential

5） 有害事象の治験薬との因果関係の定義

有害事象が発現した場合、治験責任医師・治験分担医師はその有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性があるか判断した。合理的な可能性とは、治験薬と有害事象の間の因果関係を示す根拠があることとした。合理的な可能性がありの場合を因果関係ありと扱い、それ以外の場合を因果関係なしと扱った。

（2） 有害事象名のコーディング

症例報告書で収集した個々の有害事象は MedDRA Ver.20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて分類した。なお、本章作成時に用語を統一するために再コーディングを行っているため、本章で示す事象名と各試験の個々の結果に示す事象名に違いがみられる場合がある。

（3） 併合解析の集計方法

緑内障及び高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液の安全性を対照群と比較する目的で、緑内障前治療薬をウォッシュアウト後に投与期間 4 週を設けた 01171503 試験のステージ 1 及びステージ 2（計 253 例）について併合解析を実施した（以下、併合解析 1）。緑内障及び高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液の安全性を検討する目的で 01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験において 0.002% DE-117 点眼液の単剤療法を受けた症例（計 227 例）の併合解析を実施した（以下、併合解析 2）。また、国内外の結果を比較する目的で、参考資料であるアメリカで実施した 33-002 試験及び 33-003 試験において 0.002% DE-117 点眼液の単剤投与を受けた症例（計 43 例）の併合解析を実施した（以下、併合解析 3）。

0.002% DE-117 点眼液とチモロール点眼液 0.5%との併用療法における安全性については 2.7.4.5.3.1 に示した。さらに併合解析 2 に 01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群（グループ 3）を加えた集計は 2.7.4.2.1（3）及び 2.7.4.2.1.1（3）に示した。また、0015%タフルプロスト点眼液との併用療法における安全性については参考資料の 33-001 試験の結果を用いて 2.7.4.5.3.2 に示した。

各併合解析の集計方法を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4. 併合解析の集計方法

併合解析	集団	使用データ（投与期間）
＜併合解析 1＞ 01171503 試験 ステージ 1 及び ステージ 2 の 併合解析	プラセボ点眼液群	01171503 試験ステージ 1 プラセボ点眼液群（4 週間）
	0.002% DE-117 点眼液併合群	01171503 試験ステージ 1 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間） 01171503 試験ステージ 2 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間）
	0.0025% DE-117 点眼液群	01171503 試験ステージ 1 0.0025% DE-117 点眼液群（4 週間）
	0.005% ラタノプロスト点眼液群	01171503 試験ステージ 2 0.005% ラタノプロスト点眼液群(4 週間）
＜併合解析 2＞ 01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験の 0.002% DE-117 点眼液単剤療法の併合解析	0.002% DE-117 点眼液併合群	01171503 試験ステージ 1 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間） 01171503 試験ステージ 2 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間） 01171504 試験 0.002% DE-117 点眼液群（グループ 1 及びグループ 2）（52 週間） 01171506 試験 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間）
＜併合解析 3＞ 国外試験の 0.002% DE-117 点眼液単剤療法の併合解析	0.002% DE-117 点眼液併合群	33-002 試験 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間）※参考資料 33-003 試験 0.002% DE-117 点眼液群（3 ヵ月間）※参考資料

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

DE-117 点眼液の安全性を評価したすべての試験において、DE-117 点眼液の用法用量は 1 回 1 滴、1 日 1 回両眼点眼であった。投与期間は、01171502 試験が 7 日間、01171503 試験及び 01171506 試験が 4 週間、01171504 試験が 52 週間であった。なお、参考資料として示したアメリカで実施した試験についても DE-117 点眼液の用法用量は 1 回 1 滴、1 日 1 回両眼点眼であり、投与期間は 33-001 試験及び 33-002 試験が 4 週、33-003 試験が 3 ヵ月であった。

併合解析 1 における投与期間別の症例数の分布を表 2.7.4.1-5、併合解析 2 と 01171504 試験における 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群及び併合解析 3 における投与期間別の症例数の分布を表 2.7.4.1-6 に示した。

併合解析 1 における平均投与期間（平均値±標準偏差）はプラセボ点眼液群、0.002% DE-117 点眼液併合群、0.0025% DE-117 点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群でそれぞれ、26.9±4.8 日、27.3±3.1 日、27.4±3.1 日及び 27.5±3.0 日であり、同程度であった。

併合解析 2 における平均投与期間（平均値±標準偏差）は 135.4±152.4 日であった。

0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群及び併合解析 3 の平均投与期間（平均値±標準偏差）はそれぞれ 267.1±143.1 日及び 67.9±31.8 日であった。

Confidential

表 2.7.4.1-5. 投与期間別の症例数（併合解析 1）

治験薬の投与期間 (日)	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)	計 (N=253)
例数	19	116	22	96	253
平均値（標準偏差）	26.9 (4.8)	27.3 (3.1)	27.4 (3.1)	27.5 (3.0)	27.4 (3.2)
中央値	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
最小値, 最大値	7, 29	7, 31	14, 31	1, 31	1, 31
1 - 7 日	1 (5.3%)	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)	3 (1.2%)
8 - 14 日	0	2 (1.7%)	1 (4.5%)	0	3 (1.2%)
15 - 28 日	17 (89.5%)	96 (82.8%)	19 (86.4%)	86 (89.6%)	218 (86.2%)
> 28 日	1 (5.3%)	17 (14.7%)	2 (9.1%)	9 (9.4%)	29 (11.5%)

表 2.7.4.1-6. 投与期間別の症例数

（併合解析 2、0.5% チモロール点眼液併用療法群、併合解析 3）

治験薬の投与期間 (日)	併合解析 2 (N=227)	0.002% + TIM (N=40)	併合解析 3 (N=43)
例数	227	40	43
平均値（標準偏差）	135.4 (152.4)	267.1 (143.1)	67.9 (31.8)
中央値	28.0	357.0	89.0
最小値, 最大値	7, 374	4, 370	12, 110
1 - 30 日	139 (61.2%)	5 (12.5%)	15 (34.9%)
31 - 60 日	8 (3.5%)	2 (5.0%)	1 (2.3%)
61 - 90 日	3 (1.3%)	2 (5.0%)	7 (16.3%)
91 - 120 日	0	0	20 (46.5%)
121 - 150 日	0	1 (2.5%)	0
151 - 180 日	3 (1.3%)	3 (7.5%)	0
181 - 210 日	3 (1.3%)	0	0
211 - 240 日	1 (0.4%)	0	0
271 - 300 日	1 (0.4%)	0	0
301 - 330 日	1 (0.4%)	0	0
331 - 360 日	30 (13.2%)	11 (27.5%)	0
> 360 日	38 (16.7%)	16 (40.0%)	0

TIM：0.5% チモロール点眼液

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

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-7 に示した。

0.0025% DE-117 点眼液群において、診断名が原発開放隅角緑内障 27.3%（6/22 例）、高眼圧症 72.7%（16/22 例）であり、他の群と比較して原発開放隅角緑内障の割合が低かった。また、緑内障前治療薬についてプロスタグランジン関連薬とβ遮断薬の併用療法が 31.8%（7/22 例）であり、他の群と比較して割合が高かった。その他の背景因子に投与群間で大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.1-7.人口統計学的及びその他の特性（併合解析 1）

	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)	計 (N=253)
年齢（歳）					
例数	19	116	22	96	253
平均値（標準偏差）	65.3 (11.0)	65.5 (10.2)	68.5 (9.5)	61.5 (13.3)	64.3 (11.7)
中央値	68.0	67.0	68.5	66.0	67.0
最小値, 最大値	43, 83	37, 85	41, 86	31, 87	31, 87
< 65	9 (47.4%)	45 (38.8%)	6 (27.3%)	42 (43.8%)	102 (40.3%)
>= 65	10 (52.6%)	71 (61.2%)	16 (72.7%)	54 (56.3%)	151 (59.7%)
性別					
男	7 (36.8%)	54 (46.6%)	8 (36.4%)	43 (44.8%)	112 (44.3%)
女	12 (63.2%)	62 (53.4%)	14 (63.6%)	53 (55.2%)	141 (55.7%)
診断名					
原発開放隅角緑内障（POAG）	10 (52.6%)	46 (39.7%)	6 (27.3%)	42 (43.8%)	104 (41.1%)
高眼圧症（OH）	9 (47.4%)	70 (60.3%)	16 (72.7%)	54 (56.3%)	149 (58.9%)
前治療薬					
なし	4 (21.1%)	33 (28.4%)	6 (27.3%)	32 (33.3%)	75 (29.6%)
プロスタグランジン関連薬（PG）	7 (36.8%)	35 (30.2%)	7 (31.8%)	29 (30.2%)	78 (30.8%)
β遮断薬（β）	2 (10.5%)	10 (8.6%)	2 (9.1%)	9 (9.4%)	23 (9.1%)
炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.4%)
PG + β	3 (15.8%)	16 (13.8%)	7 (31.8%)	14 (14.6%)	40 (15.8%)
PG + CAI	0	2 (1.7%)	0	0	2 (0.8%)
他の 2 剤療法	0	7 (6.0%)	0	5 (5.2%)	12 (4.7%)
3 剤以上併用療法	3 (15.8%)	13 (11.2%)	0	6 (6.3%)	22 (8.7%)
日中眼圧（mmHg）					
例数	19	116	22	96	253
平均値（標準偏差）	23.41 (0.72)	23.78 (1.67)	23.66 (1.40)	23.40 (1.50)	23.60 (1.54)
中央値	23.50	23.42	23.33	23.00	23.17
最小値, 最大値	22.0, 24.7	22.0, 31.8	22.0, 28.3	22.0, 29.7	22.0, 31.8
9 時の眼圧（mmHg）					
例数	19	116	22	96	253
平均値（標準偏差）	23.79 (1.50)	23.87 (1.82)	24.09 (2.23)	23.70 (1.86)	23.82 (1.85)
中央値	24.00	23.50	24.00	23.00	23.50
最小値, 最大値	21.0, 27.0	21.5, 32.5	20.0, 30.5	22.0, 34.0	20.0, 34.0
13 時の眼圧（mmHg）					
例数	19	116	22	96	253
平均値（標準偏差）	23.29 (0.71)	23.81 (1.84)	23.45 (1.00)	23.40 (1.68)	23.58 (1.66)
中央値	23.00	23.00	23.25	23.00	23.00
最小値, 最大値	22.0, 24.0	22.0, 31.0	22.0, 25.5	22.0, 30.0	22.0, 31.0

Confidential

表 2.7.4.1-7. 人口統計学的及びその他の特性（併合解析 1）（続き）

	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)	計 (N=253)
17 時の眼圧（mmHg）					
例数	19	116	22	96	253
平均値（標準偏差）	23.16 (1.13)	23.67 (1.95)	23.43 (1.66)	23.09 (1.49)	23.39 (1.72)
中央値	23.00	23.00	23.00	22.75	23.00
最小値, 最大値	22.0, 26.0	22.0, 34.0	22.0, 29.0	22.0, 29.0	22.0, 34.0
中心角膜厚（μm）					
例数	19	116	22	96	253
平均値（標準偏差）	546.3 (28.4)	551.1 (31.4)	552.0 (25.2)	553.3 (28.5)	551.6 (29.5)
中央値	538.0	551.5	560.0	555.0	553.0
最小値, 最大値	490, 595	482, 608	501, 591	489, 615	482, 615
隅角（Shaffer 分類）					
Grade 2	0	0	1 (4.5%)	0	1 (0.4%)
Grade 3	5 (26.3%)	21 (18.1%)	3 (13.6%)	15 (15.6%)	44 (17.4%)
Grade 4	14 (73.7%)	95 (81.9%)	18 (81.8%)	81 (84.4%)	208 (82.2%)
緑内障性視野異常の有無					
なし	11 (57.9%)	80 (69.0%)	16 (72.7%)	63 (65.6%)	170 (67.2%)
あり	8 (42.1%)	36 (31.0%)	6 (27.3%)	33 (34.4%)	83 (32.8%)
緑内障性眼底異常の有無					
なし	9 (47.4%)	65 (56.0%)	15 (68.2%)	49 (51.0%)	138 (54.5%)
あり	10 (52.6%)	51 (44.0%)	7 (31.8%)	47 (49.0%)	115 (45.5%)

Confidential

（2） 併合解析 2、0.5% チモロール点眼液併用療法群、併合解析 3

併合解析 2、0.5% チモロール点眼液併用療法群及び併合解析 3 における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-8 に示した。

表 2.7.4.1-8.人口統計学的及びその他の特性
（併合解析 2、0.5% チモロール点眼液併用療法群、併合解析 3）

	併合解析 2 (N=227)	0.002% + TIM (N=40)	併合解析 3 (N=43)
年齢（歳）			
例数	227	40	43
平均値（標準偏差）	65.5 (10.2)	63.8 (9.6)	64.8 (11.8)
中央値	67.0	66.0	66.0
最小値, 最大値	33, 85	42, 80	33, 81
< 65	87 (38.3%)	16 (40.0%)	20 (46.5%)
>= 65	140 (61.7%)	24 (60.0%)	23 (53.5%)
性別			
男	106 (46.7%)	16 (40.0%)	16 (37.2%)
女	121 (53.3%)	24 (60.0%)	27 (62.8%)
診断名			
原発開放隅角緑内障（POAG）	109 (48.0%)	23 (57.5%)	23 (53.5%)
高眼圧症（OH）	102 (44.9%)	17 (42.5%)	20 (46.5%)
正常眼圧緑内障（NTG）	15 (6.6%)	0	0
落屑緑内障	1 (0.4%)	0	0
前治療薬			
なし	48 (21.1%)	10 (25.0%)	14 (32.6%)
プロスタグランジン関連薬（PG）	60 (26.4%)	8 (20.0%)	11 (25.6%)
β 遮断薬（β）	17 (7.5%)	3 (7.5%)	0
炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）	3 (1.3%)	0	3 (7.0%)
他の単剤療法	0	0	2 (4.7%)
PG + β	34 (15.0%)	4 (10.0%)	3 (7.0%)
PG + CAI	4 (1.8%)	1 (2.5%)	4 (9.3%)
他の 2 剤療法	21 (9.3%)	5 (12.5%)	3 (7.0%)
3 剤以上併用療法	40 (17.6%)	9 (22.5%)	3 (7.0%)
日中眼圧（mmHg）			
例数	227	40	43
平均値（標準偏差）	22.68 (2.84)	23.14 (1.69)	25.19 (2.22)
中央値	22.67	22.33	24.50
最小値, 最大値	16.0, 32.8	22.0, 29.5	22.3, 31.4
8-9 時の眼圧（mmHg）			
例数	227	40	43
平均値（標準偏差）	22.87 (3.05)	23.23 (1.43)	26.14 (2.90)
中央値	23.00	23.00	25.50
最小値, 最大値	16.0, 34.0	22.0, 27.0	22.0, 34.0
12-13 時の眼圧（mmHg）			
例数	227	40	43
平均値（標準偏差）	22.61 (2.88)	23.23 (2.26)	25.16 (2.76)
中央値	22.50	22.00	24.00
最小値, 最大値	16.0, 31.5	21.5, 33.0	22.0, 32.0

Confidential

表 2.7.4.1-8.人口統計学的及びその他の特性
（併合解析 2、0.5% チモロール点眼液併用療法群、併合解析 3）（続き）

	併合解析 2 (N=227)	0.002% + TIM (N=40)	併合解析 3 (N=43)
16-17 時の眼圧（mmHg）			
例数	227	40	43
平均値（標準偏差）	22.56 (3.01)	22.96 (1.91)	24.47 (2.62)
中央値	23.00	22.00	24.00
最小値, 最大値	16.0, 34.0	20.0, 30.0	22.0, 35.0
中心角膜厚（μm）			
例数	227	40	43
平均値（標準偏差）	546.6 (32.1)	547.4 (29.7)	556.3 (27.0)
中央値	549.0	546.0	560.0
最小値, 最大値	446, 608	474, 599	504, 599
隅角（Shaffer 分類）			
Grade 2	6 (2.6%)	0	1 (2.3%)
Grade 3	54 (23.8%)	16 (40.0%)	16 (37.2%)
Grade 4	167 (73.6%)	24 (60.0%)	26 (60.5%)
緑内障性視野異常の有無			
なし	125 (55.1%)	21 (52.5%)	N/A
あり	102 (44.9%)	19 (47.5%)	N/A
緑内障性眼底異常の有無			
なし	104 (45.8%)	18 (45.0%)	N/A
あり	123 (54.2%)	22 (55.0%)	N/A
水晶体			
有水晶体眼	185 (81.5%)	34 (85.0%)	39 (90.7%)
偽水晶体眼	42 (18.5%)	6 (15.0%)	4 (9.3%)

TIM：0.5% チモロール点眼液
N/A：該当なし

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

DE-117 点眼液における有害事象の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 47.4%（55/116 例）及び 45.5%（10/22 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 10.5%（2/19 例）及び 27.1%（26/96 例）であり、DE-117 点眼液両群に比べ発現頻度が低かった。

副作用の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 38.8%（45/116 例）及び 40.9%（9/22 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 18.8%（18/96 例）であり、DE-117 点眼液両群に比べ発現頻度が低かった。

Confidential

表 2.7.4.2-1. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（併合解析 1）

	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
有害事象	2 (10.5%)	55 (47.4%)	10 (45.5%)	26 (27.1%)
重篤な有害事象	0	0	0	0
副作用	0	45 (38.8%)	9 (40.9%)	18 (18.8%)
重篤な副作用	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	1 (0.9%)	0	0
有害事象による中止	0	2 (1.7%)	1 (4.5%)	2 (2.1%)

（2） 併合解析 2

併合解析 2 における有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

0.002% DE-117 点眼液における有害事象及び副作用の発現頻度はそれぞれ 55.1%（125/227 例）及び 35.2%（80/227 例）であった。

表 2.7.4.2-2. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（併合解析 2）

	0.002% (N=227)
有害事象	125 (55.1%)
重篤な有害事象	4 (1.8%)
副作用	80 (35.2%)
重篤な副作用	0
重要なリスク（虹彩炎）	3 (1.3%)
有害事象による中止	11 (4.8%)

（3） 併合解析 2 と 0.5% チモロール点眼液併用療法群

併合解析 2 に 01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群（グループ 3）を加えた集計（計 267 例）における有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-3 に示した。

有害事象及び副作用の発現頻度はそれぞれ 60.7%（162/267 例）及び 40.1%（107/267 例）であった。

表 2.7.4.2-3. 有害事象及び副作用の発現頻度概要
（併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）

	0.002% (N=267)
有害事象	162 (60.7%)
重篤な有害事象	5 (1.9%)
副作用	107 (40.1%)
重篤な副作用	0
重要なリスク（虹彩炎）	4 (1.5%)
有害事象による中止	18 (6.7%)

Confidential

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に、重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示した。

DE-117 点眼液において比較的よく見られた有害事象（発現頻度 5%以上）は 0.002% DE-117 点眼液群において結膜充血 24.1%（28/116 例）、角膜肥厚 11.2%（13/116 例）、ウイルス性上気道感染 5.2%（6/116 例）、0.0025% DE-117 点眼液群において結膜充血 27.3%（6/22 例）及び角膜肥厚 13.6%（3/22 例）であった。また、0.005% ラタノプロスト点眼液群において比較的よく見られた有害事象（発現頻度 5%以上）は結膜充血 10.4%（10/96 例）及び点状角膜炎 7.3%（7/96 例）であった。

比較的よく見られた副作用（発現頻度 5%以上）は 0.002% DE-117 点眼液群において結膜充血 24.1%（28/116 例）及び角膜肥厚 11.2%（13/116 例）、0.0025% DE-117 点眼液群において結膜充血 27.3%（6/22 例）及び角膜肥厚 13.6%（3/22 例）であった。また、0.005% ラタノプロスト点眼液群においてにおいて比較的よく見られた副作用（発現頻度 5%以上）は結膜充血 10.4%（10/96 例）及び点状角膜炎 5.2%（5/96 例）であった。

以下に、DE-117 点眼液において比較的よく見られた有害事象について分析した。

1） 結膜充血

DE-117 点眼液において最もよく見られた有害事象は結膜充血であり、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 24.1%（28/116 例）及び 27.3%（6/22 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 10.4%（10/96 例）であった。副作用の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 24.1%（28/116 例）及び 27.3%（6/22 例）であり、プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群ではそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 10.4%（10/96 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して DE-117 点眼液の両群の有害事象及び副作用の発現頻度が高かったものの、重症度は 0.002% DE-117 点眼液群の中等度 1 例及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群の中等度 1 例を除きすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に無処置で回復/軽快した。また、いずれの群においても本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

2） 角膜肥厚

有害事象の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 11.2%（13/116 例）及び 13.6%（3/22 例）であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 1.0%（1/96

例）であった。副作用の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 11.2%（13/116 例）及び 13.6%（3/22 例）であり、プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群ではそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 1.0%（1/96 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して DE-117 点眼液の両群の有害事象及び副作用の発現頻度が高かったものの、重症度はいずれの群においてもすべて軽度であり、すべて無処置で治験継続中又は治験終了後に回復した。また、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

3） ウイルス性上気道感染

有害事象の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 5.2%（6/116 例）及び 0.0%（0/22 例）であり、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 2.1%（2/96 例）であった。重症度はいずれの群においてもすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に回復した。また、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

表 2.7.4.2-4. 有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 1）

器官別大分類 基本語	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
眼障害	1 (5.3%)	48 (41.4%)	9 (40.9%)	20 (20.8%)
結膜充血	0	28 (24.1%)	6 (27.3%)	10 (10.4%)
角膜肥厚	0	13 (11.2%)	3 (13.6%)	1 (1.0%)
眼痛	0	5 (4.3%)	0	1 (1.0%)
羞明	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	0
眼そう痒症	0	3 (2.6%)	0	2 (2.1%)
眼の異物感	0	2 (1.7%)	0	0
霧視	0	2 (1.7%)	0	0
調節障害	0	1 (0.9%)	0	0
結膜出血	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
角膜障害	0	1 (0.9%)	0	0
複視	0	1 (0.9%)	0	0
眼脂	1 (5.3%)	1 (0.9%)	0	0
眼刺激	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)
睫毛の成長	0	1 (0.9%)	0	0
虹彩炎	0	1 (0.9%)	0	0
瞼板腺炎	0	1 (0.9%)	0	0
網膜滲出物	0	1 (0.9%)	0	0
閃輝暗点	0	1 (0.9%)	0	0
視力障害	0	1 (0.9%)	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	0
眼の異常感	0	0	0	1 (1.0%)
角膜上皮欠損	1 (5.3%)	0	0	0
眼瞼そう痒症	1 (5.3%)	0	0	1 (1.0%)
角膜炎	0	0	0	1 (1.0%)
黄斑浮腫	0	0	1 (4.5%)	0
点状角膜炎	0	0	0	7 (7.3%)

Confidential

表 2.7.4.2-4. 有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 1）（続き）

器官別大分類 基本語	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
感染症および寄生虫症	0	10 (8.6%)	0	6 (6.3%)
ウイルス性上気道感染	0	6 (5.2%)	0	2 (2.1%)
アデノウイルス結膜炎	0	3 (2.6%)	0	1 (1.0%)
結膜炎	0	1 (0.9%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.9%)	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (1.0%)
咽頭炎	0	0	0	2 (2.1%)
臨床検査	0	4 (3.4%)	2 (9.1%)	2 (2.1%)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (1.7%)	0	1 (1.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9%)	0	0
白血球数増加	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (1.0%)
血圧上昇	0	0	1 (4.5%)	0
眼圧上昇	0	0	1 (4.5%)	0
神経系障害	0	2 (1.7%)	0	0
頭痛	0	2 (1.7%)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	1 (1.0%)
歯周病	0	1 (0.9%)	0	0
歯肉痛	0	0	0	1 (1.0%)
大腸ポリープ	0	0	1 (4.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9%)	0	0
倦怠感	0	1 (0.9%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9%)	0	0
喘息	0	1 (0.9%)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (1.0%)
動悸	0	0	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	0	2 (9.1%)	0
挫傷	1 (5.3%)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	1 (4.5%)	0
肋骨骨折	0	0	1 (4.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.5%)	0
背部痛	0	0	1 (4.5%)	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-5. 副作用の発現頻度（事象別、併合解析 1）

器官別大分類 基本語	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
眼障害	0	43 (37.1%)	9 (40.9%)	18 (18.8%)
結膜充血	0	28 (24.1%)	6 (27.3%)	10 (10.4%)
角膜肥厚	0	13 (11.2%)	3 (13.6%)	1 (1.0%)
羞明	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	0
眼痛	0	3 (2.6%)	0	0
眼そう痒症	0	2 (1.7%)	0	2 (2.1%)
調節障害	0	1 (0.9%)	0	0
角膜障害	0	1 (0.9%)	0	0
眼脂	0	1 (0.9%)	0	0
眼刺激	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)
睫毛の成長	0	1 (0.9%)	0	0
虹彩炎	0	1 (0.9%)	0	0
眼の異常感	0	0	0	1 (1.0%)
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (1.0%)
角膜炎	0	0	0	1 (1.0%)
黄斑浮腫	0	0	1 (4.5%)	0
点状角膜炎	0	0	0	5 (5.2%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9%)	0	0
結膜炎	0	1 (0.9%)	0	0
臨床検査	0	1 (0.9%)	0	0
白血球数増加	0	1 (0.9%)	0	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-6. 有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 1）

器官別大分類 基本語 重症度	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
眼障害	1 (5.3%)	48 (41.4%)	9 (40.9%)	20 (20.8%)
結膜充血	0	28 (24.1%)	6 (27.3%)	10 (10.4%)
軽度	0	27 (23.3%)	6 (27.3%)	9 (9.4%)
中等度	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
角膜肥厚	0	13 (11.2%)	3 (13.6%)	1 (1.0%)
軽度	0	13 (11.2%)	3 (13.6%)	1 (1.0%)
眼痛	0	5 (4.3%)	0	1 (1.0%)
軽度	0	5 (4.3%)	0	0
中等度	0	0	0	1 (1.0%)
羞明	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	0
軽度	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	0
眼そう痒症	0	3 (2.6%)	0	2 (2.1%)
軽度	0	3 (2.6%)	0	2 (2.1%)
眼の異物感	0	2 (1.7%)	0	0
軽度	0	2 (1.7%)	0	0
霧視	0	2 (1.7%)	0	0
軽度	0	2 (1.7%)	0	0
調節障害	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
結膜出血	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
軽度	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
角膜障害	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
複視	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
眼脂	1 (5.3%)	1 (0.9%)	0	0
軽度	1 (5.3%)	1 (0.9%)	0	0
眼刺激	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)
軽度	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)
睫毛の成長	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
虹彩炎	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
瞼板腺炎	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
網膜滲出物	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
閃輝暗点	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
視力障害	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	0
軽度	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	0
眼の異常感	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)
角膜上皮欠損	1 (5.3%)	0	0	0
軽度	1 (5.3%)	0	0	0
眼瞼そう痒症	1 (5.3%)	0	0	1 (1.0%)
軽度	1 (5.3%)	0	0	1 (1.0%)
角膜炎	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)
黄斑浮腫	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0
点状角膜炎	0	0	0	7 (7.3%)
軽度	0	0	0	7 (7.3%)

表 2.7.4.2-6. 有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 1）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
感染症および寄生虫症	0	10 (8.6%)	0	6 (6.3%)
ウイルス性上気道感染	0	6 (5.2%)	0	2 (2.1%)
軽度	0	6 (5.2%)	0	2 (2.1%)
アデノウイルス結膜炎	0	3 (2.6%)	0	1 (1.0%)
軽度	0	2 (1.7%)	0	1 (1.0%)
中等度	0	1 (0.9%)	0	0
結膜炎	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (0.9%)	0	0
中等度	0	1 (0.9%)	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (1.0%)
中等度	0	0	0	1 (1.0%)
咽頭炎	0	0	0	2 (2.1%)
軽度	0	0	0	2 (2.1%)
臨床検査	0	4 (3.4%)	2 (9.1%)	2 (2.1%)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (1.7%)	0	1 (1.0%)
軽度	0	2 (1.7%)	0	1 (1.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
白血球数増加	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	0
軽度	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)
血圧上昇	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0
眼圧上昇	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0
神経系障害	0	2 (1.7%)	0	0
頭痛	0	2 (1.7%)	0	0
軽度	0	2 (1.7%)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	1 (1.0%)
歯周病	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
歯肉痛	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)
大腸ポリープ	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9%)	0	0
倦怠感	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9%)	0	0
喘息	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (1.0%)
動悸	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)

表 2.7.4.2-6. 有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 1）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	0	2 (9.1%)	0
挫傷	1 (5.3%)	0	0	0
軽度	1 (5.3%)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0
肋骨骨折	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.5%)	0
背部痛	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-7. 副作用の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 1）

器官別大分類 基本語 重症度	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
眼障害	0	43 (37.1%)	9 (40.9%)	18 (18.8%)
結膜充血	0	28 (24.1%)	6 (27.3%)	10 (10.4%)
軽度	0	27 (23.3%)	6 (27.3%)	9 (9.4%)
中等度	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
角膜肥厚	0	13 (11.2%)	3 (13.6%)	1 (1.0%)
軽度	0	13 (11.2%)	3 (13.6%)	1 (1.0%)
羞明	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	0
軽度	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	0
眼痛	0	3 (2.6%)	0	0
軽度	0	3 (2.6%)	0	0
眼そう痒症	0	2 (1.7%)	0	2 (2.1%)
軽度	0	2 (1.7%)	0	2 (2.1%)
調節障害	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
角膜障害	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
眼脂	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
眼刺激	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)
軽度	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)
睫毛の成長	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
虹彩炎	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
眼の異常感	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)
角膜炎	0	0	0	1 (1.0%)
軽度	0	0	0	1 (1.0%)
黄斑浮腫	0	0	1 (4.5%)	0
軽度	0	0	1 (4.5%)	0
点状角膜炎	0	0	0	5 (5.2%)
軽度	0	0	0	5 (5.2%)

Confidential

表 2.7.4.2-7. 副作用の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 1）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9%)	0	0
結膜炎	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0
臨床検査	0	1 (0.9%)	0	0
白血球数増加	0	1 (0.9%)	0	0
軽度	0	1 (0.9%)	0	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

（2） 併合解析 2

併合解析 2 における事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に、重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示した。

比較的よく見られた有害事象（発現頻度 5%以上）は結膜充血 20.3%（46/227 例）、ウイルス性上気道感染 10.1%（23/227 例）及び角膜肥厚 6.6%（15/227 例）であった。

以下に、比較的よく見られた有害事象について分析した。

1） 結膜充血

有害事象発現頻度は 20.3%（46/227 例）で、2 例を除き治験薬との因果関係ありと判断された。重症度は中等度 1 例を除きすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了/中止後に回復/軽快した。また、回復/軽快までに加療が行われたのは 1 例のみであり、その他は無処置で回復/軽快した。また、いずれの群においても、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

2） ウイルス性上気道感染

有害事象発現頻度は 10.1%（23/227 例）で、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。重症度はすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に回復した。また、いずれの群においても、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

3） 角膜肥厚

有害事象発現頻度は 6.6%（15/227 例）で、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。重症度はすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に回復した。また、回復までに加療を要した症例及び治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

表 2.7.4.2-8. 有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=227)
眼障害	92 (40.5%)
結膜充血	46 (20.3%)
角膜肥厚	15 (6.6%)
眼痛	7 (3.1%)
羞明	6 (2.6%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (2.2%)
黄斑浮腫	5 (2.2%)
前房内細胞	4 (1.8%)
霧視	4 (1.8%)
結膜出血	3 (1.3%)
眼そう痒症	3 (1.3%)
虹彩炎	3 (1.3%)
網膜出血	3 (1.3%)
硝子体浮遊物	3 (1.3%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.9%)
眼刺激	2 (0.9%)
眼の異物感	2 (0.9%)
角膜後面沈着物	2 (0.9%)
眼部不快感	2 (0.9%)
後嚢部混濁	2 (0.9%)
点状角膜炎	2 (0.9%)
網膜剥離	2 (0.9%)
調節障害	1 (0.4%)
眼瞼炎	1 (0.4%)
白内障	1 (0.4%)
霰粒腫	1 (0.4%)
結膜浮腫	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
複視	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
黄斑線維症	1 (0.4%)
瞼板腺炎	1 (0.4%)
視神経乳頭出血	1 (0.4%)
網膜滲出物	1 (0.4%)
網膜静脈閉塞	1 (0.4%)
閃輝暗点	1 (0.4%)
視力障害	1 (0.4%)
硝子体混濁	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	38 (16.7%)
ウイルス性上気道感染	23 (10.1%)
インフルエンザ	5 (2.2%)
アデノウイルス結膜炎	3 (1.3%)
麦粒腫	3 (1.3%)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.9%)
虫垂炎	1 (0.4%)
気管支炎	1 (0.4%)
結膜炎	1 (0.4%)
丹毒	1 (0.4%)
外耳炎	1 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-8. 有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=227)
胃腸障害	15 (6.6%)
歯周病	4 (1.8%)
便秘	3 (1.3%)
鼡径ヘルニア	2 (0.9%)
腹部不快感	1 (0.4%)
腹部膨満	1 (0.4%)
下痢	1 (0.4%)
胃炎	1 (0.4%)
大腸ポリープ	1 (0.4%)
食道炎	1 (0.4%)
歯の障害	1 (0.4%)
歯の脱落	1 (0.4%)
嘔吐	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.0%)
節足動物刺傷	2 (0.9%)
挫傷	1 (0.4%)
眼外傷	1 (0.4%)
仙骨骨折	1 (0.4%)
靭帯捻挫	1 (0.4%)
四肢損傷	1 (0.4%)
肋骨骨折	1 (0.4%)
歯牙破折	1 (0.4%)
創傷	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (4.0%)
背部痛	5 (2.2%)
筋骨格痛	1 (0.4%)
変形性関節症	1 (0.4%)
腱鞘炎	1 (0.4%)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)
弾発指	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	9 (4.0%)
接触皮膚炎	3 (1.3%)
湿疹	2 (0.9%)
皮脂欠乏症	1 (0.4%)
蝶形皮疹	1 (0.4%)
皮膚炎	1 (0.4%)
皮膚乾燥	1 (0.4%)
異汗性湿疹	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)
臨床検査	7 (3.1%)
尿中ブドウ糖陽性	5 (2.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)
神経系障害	6 (2.6%)
頭痛	3 (1.3%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)
片頭痛	1 (0.4%)
神経痛	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-8. 有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=227)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)
疲労	1 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	2 (0.9%)
糖尿病	1 (0.4%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9%)
喘息	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)
血管障害	2 (0.9%)
高血圧	2 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)
内リンパ水腫	1 (0.4%)
耳管狭窄	1 (0.4%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)
肝機能異常	1 (0.4%)
免疫系障害	1 (0.4%)
食物アレルギー	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)
不眠症	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-9. 副作用の発現頻度（事象別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=227)
眼障害	78 (34.4%)
結膜充血	44 (19.4%)
角膜肥厚	15 (6.6%)
羞明	6 (2.6%)
眼痛	5 (2.2%)
黄斑浮腫	5 (2.2%)
前房内細胞	4 (1.8%)
嚢胞様黄斑浮腫	4 (1.8%)
虹彩炎	3 (1.3%)
眼刺激	2 (0.9%)
眼そう痒症	2 (0.9%)
角膜後面沈着物	2 (0.9%)
眼部不快感	2 (0.9%)
網膜剥離	2 (0.9%)
調節障害	1 (0.4%)
結膜浮腫	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
点状角膜炎	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)
結膜炎	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-10.有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=227)
眼障害	92 (40.5%)
結膜充血	46 (20.3%)
軽度	45 (19.8%)
中等度	1 (0.4%)
角膜肥厚	15 (6.6%)
軽度	15 (6.6%)
眼痛	7 (3.1%)
軽度	7 (3.1%)
羞明	6 (2.6%)
軽度	6 (2.6%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (2.2%)
軽度	2 (0.9%)
中等度	3 (1.3%)
黄斑浮腫	5 (2.2%)
軽度	3 (1.3%)
中等度	2 (0.9%)
前房内細胞	4 (1.8%)
軽度	4 (1.8%)
霧視	4 (1.8%)
軽度	4 (1.8%)
結膜出血	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
眼そう痒症	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
虹彩炎	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
網膜出血	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
硝子体浮遊物	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
眼刺激	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
眼の異物感	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
角膜後面沈着物	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
眼部不快感	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
後嚢部混濁	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
点状角膜炎	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
網膜剥離	2 (0.9%)
軽度	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
調節障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼瞼炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
白内障	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
霰粒腫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-10.有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=227)
結膜浮腫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
複視	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
黄斑線維症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
瞼板腺炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
視神経乳頭出血	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
網膜滲出物	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
網膜静脈閉塞	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
閃輝暗点	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
視力障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
硝子体混濁	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	38 (16.7%)
ウイルス性上気道感染	23 (10.1%)
軽度	23 (10.1%)
インフルエンザ	5 (2.2%)
軽度	4 (1.8%)
中等度	1 (0.4%)
アデノウイルス結膜炎	3 (1.3%)
軽度	2 (0.9%)
中等度	1 (0.4%)
麦粒腫	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
虫垂炎	1 (0.4%)
高度	1 (0.4%)
気管支炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
結膜炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
丹毒	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
外耳炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-10.有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=227)
胃腸障害	15 (6.6%)
歯周病	4 (1.8%)
軽度	4 (1.8%)
便秘	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
腹部不快感	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
腹部膨満	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
下痢	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
胃炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
大腸ポリープ	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
食道炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
歯の障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
歯の脱落	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
嘔吐	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.0%)
節足動物刺傷	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
挫傷	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼外傷	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
仙骨骨折	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
靭帯捻挫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
四肢損傷	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
肋骨骨折	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
歯牙破折	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
創傷	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (4.0%)
背部痛	5 (2.2%)
軽度	5 (2.2%)
筋骨格痛	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
変形性関節症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
腱鞘炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-10.有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=227)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
弾発指	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	9 (4.0%)
接触皮膚炎	3 (1.3%)
軽度	2 (0.9%)
中等度	1 (0.4%)
湿疹	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
皮脂欠乏症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
蝶形皮疹	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
皮膚炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
皮膚乾燥	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
異汗性湿疹	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
臨床検査	7 (3.1%)
尿中ブドウ糖陽性	5 (2.2%)
軽度	5 (2.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
神経系障害	6 (2.6%)
頭痛	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
片頭痛	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
神経痛	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)
疲労	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-10.有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=227)
代謝および栄養障害	2 (0.9%)
糖尿病	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9%)
喘息	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
血管障害	2 (0.9%)
高血圧	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)
内リンパ水腫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
耳管狭窄	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)
肝機能異常	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
免疫系障害	1 (0.4%)
食物アレルギー	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)
不眠症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-11. 副作用の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=227)
眼障害	78 (34.4%)
結膜充血	44 (19.4%)
軽度	43 (18.9%)
中等度	1 (0.4%)
角膜肥厚	15 (6.6%)
軽度	15 (6.6%)
羞明	6 (2.6%)
軽度	6 (2.6%)
眼痛	5 (2.2%)
軽度	5 (2.2%)
黄斑浮腫	5 (2.2%)
軽度	3 (1.3%)
中等度	2 (0.9%)
前房内細胞	4 (1.8%)
軽度	4 (1.8%)
嚢胞様黄斑浮腫	4 (1.8%)
軽度	2 (0.9%)
中等度	2 (0.9%)
虹彩炎	3 (1.3%)
軽度	3 (1.3%)
眼刺激	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
眼そう痒症	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
角膜後面沈着物	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
眼部不快感	2 (0.9%)
軽度	2 (0.9%)
網膜剥離	2 (0.9%)
軽度	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
調節障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
結膜浮腫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
点状角膜炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)
結膜炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

（3） 併合解析２と 0.5% チモロール点眼液併用療法群

併合解析 2 に 01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群（グループ 3）を加えた集計（計 267 例）における事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-13 に、重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-14 及び表 2.7.4.2-15 に示した。

比較的よく見られた有害事象（発現頻度 5%以上）は結膜充血 24.0%（64/267 例）、ウイルス性上気道感染 10.9%（29/267 例）、角膜肥厚 6.7%（18/267 例）及び黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）6.0%（16/267 例）であり、併合解析 2 でよく見られた有害事象と大きな相違はなかった。

表 2.7.4.2-12. 有害事象の発現頻度
（事象別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=267)
眼障害	121 (45.3%)
結膜充血	64 (24.0%)
角膜肥厚	18 (6.7%)
眼痛	10 (3.7%)
黄斑浮腫	9 (3.4%)
嚢胞様黄斑浮腫	7 (2.6%)
羞明	6 (2.2%)
霧視	6 (2.2%)
前房内細胞	5 (1.9%)
結膜出血	4 (1.5%)
虹彩炎	4 (1.5%)
硝子体浮遊物	4 (1.5%)
眼瞼炎	3 (1.1%)
眼そう痒症	3 (1.1%)
点状角膜炎	3 (1.1%)
網膜剥離	3 (1.1%)
網膜出血	3 (1.1%)
結膜浮腫	2 (0.7%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.7%)
眼刺激	2 (0.7%)
眼の異物感	2 (0.7%)
角膜後面沈着物	2 (0.7%)
眼部不快感	2 (0.7%)
後嚢部混濁	2 (0.7%)
調節障害	1 (0.4%)
眼瞼痙攣	1 (0.4%)
白内障	1 (0.4%)
霰粒腫	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
複視	1 (0.4%)
眼乾燥	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
黄斑線維症	1 (0.4%)
瞼板腺炎	1 (0.4%)
視神経乳頭出血	1 (0.4%)
網膜滲出物	1 (0.4%)
網膜静脈閉塞	1 (0.4%)
閃輝暗点	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-12. 有害事象の発現頻度

（事象別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=267)
視力低下	1 (0.4%)
視力障害	1 (0.4%)
硝子体癒着	1 (0.4%)
硝子体混濁	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	48 (18.0%)
ウイルス性上気道感染	29 (10.9%)
インフルエンザ	5 (1.9%)
結膜炎	4 (1.5%)
アデノウイルス結膜炎	3 (1.1%)
麦粒腫	3 (1.1%)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.7%)
胃腸炎	2 (0.7%)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)
虫垂炎	1 (0.4%)
気管支炎	1 (0.4%)
丹毒	1 (0.4%)
外耳炎	1 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.4%)
胃腸障害	16 (6.0%)
歯周病	4 (1.5%)
便秘	3 (1.1%)
鼡径ヘルニア	2 (0.7%)
腹部不快感	1 (0.4%)
腹部膨満	1 (0.4%)
齲歯	1 (0.4%)
下痢	1 (0.4%)
胃炎	1 (0.4%)
大腸ポリープ	1 (0.4%)
食道炎	1 (0.4%)
歯の障害	1 (0.4%)
歯の脱落	1 (0.4%)
嘔吐	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	12 (4.5%)
背部痛	6 (2.2%)
外骨腫	1 (0.4%)
筋骨格痛	1 (0.4%)
変形性関節症	1 (0.4%)
関節周囲炎	1 (0.4%)
腱鞘炎	1 (0.4%)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)
弾発指	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (4.1%)
節足動物刺傷	3 (1.1%)
挫傷	2 (0.7%)
眼外傷	1 (0.4%)
仙骨骨折	1 (0.4%)
靱帯捻挫	1 (0.4%)
四肢損傷	1 (0.4%)
肋骨骨折	1 (0.4%)
歯牙破折	1 (0.4%)
創傷	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-12. 有害事象の発現頻度

（事象別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=267)
神経系障害	9 (3.4%)
頭痛	3 (1.1%)
頚腕症候群	1 (0.4%)
味覚異常	1 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)
片頭痛	1 (0.4%)
神経痛	1 (0.4%)
坐骨神経痛	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.4%)
接触皮膚炎	3 (1.1%)
湿疹	2 (0.7%)
皮脂欠乏症	1 (0.4%)
蝶形皮疹	1 (0.4%)
皮膚炎	1 (0.4%)
皮膚乾燥	1 (0.4%)
異汗性湿疹	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)
臨床検査	8 (3.0%)
尿中ブドウ糖陽性	6 (2.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.1%)
疲労	1 (0.4%)
滴下投与部位刺激感	1 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	3 (1.1%)
糖尿病	2 (0.7%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)
血管障害	3 (1.1%)
高血圧	3 (1.1%)
腎および尿路障害	2 (0.7%)
糖尿	1 (0.4%)
血尿	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)
喘息	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)
内リンパ水腫	1 (0.4%)
耳管狭窄	1 (0.4%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)
肝機能異常	1 (0.4%)
免疫系障害	1 (0.4%)
食物アレルギー	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-12. 有害事象の発現頻度
（事象別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=267)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)
不眠症	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-13. 副作用の発現頻度
（事象別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=267)
眼障害	104 (39.0%)
結膜充血	61 (22.8%)
角膜肥厚	18 (6.7%)
黄斑浮腫	8 (3.0%)
眼痛	7 (2.6%)
嚢胞様黄斑浮腫	6 (2.2%)
羞明	6 (2.2%)
前房内細胞	5 (1.9%)
虹彩炎	4 (1.5%)
網膜剥離	3 (1.1%)
結膜浮腫	2 (0.7%)
眼刺激	2 (0.7%)
眼そう痒症	2 (0.7%)
角膜後面沈着物	2 (0.7%)
眼部不快感	2 (0.7%)
点状角膜炎	2 (0.7%)
霧視	2 (0.7%)
調節障害	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
視力低下	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	2 (0.7%)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)
結膜炎	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)
滴下投与部位刺激感	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-14. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
眼障害	121 (45.3%)
結膜充血	64 (24.0%)
軽度	63 (23.6%)
中等度	1 (0.4%)
角膜肥厚	18 (6.7%)
軽度	18 (6.7%)
眼痛	10 (3.7%)
軽度	10 (3.7%)
黄斑浮腫	9 (3.4%)
軽度	3 (1.1%)
中等度	6 (2.2%)
嚢胞様黄斑浮腫	7 (2.6%)
軽度	3 (1.1%)
中等度	4 (1.5%)
羞明	6 (2.2%)
軽度	6 (2.2%)
霧視	6 (2.2%)
軽度	6 (2.2%)
前房内細胞	5 (1.9%)
軽度	5 (1.9%)
結膜出血	4 (1.5%)
軽度	4 (1.5%)
虹彩炎	4 (1.5%)
軽度	4 (1.5%)
硝子体浮遊物	4 (1.5%)
軽度	4 (1.5%)
眼瞼炎	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
眼そう痒症	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
点状角膜炎	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
網膜剥離	3 (1.1%)
軽度	1 (0.4%)
中等度	2 (0.7%)
網膜出血	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
結膜浮腫	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
眼刺激	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
眼の異物感	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
角膜後面沈着物	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
眼部不快感	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
後嚢部混濁	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
調節障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼瞼痙攣	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-14. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
白内障	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
霰粒腫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
複視	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼乾燥	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
黄斑線維症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
瞼板腺炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
視神経乳頭出血	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
網膜滲出物	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
網膜静脈閉塞	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
閃輝暗点	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
視力低下	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
視力障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
硝子体癒着	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
硝子体混濁	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	48 (18.0%)
ウイルス性上気道感染	29 (10.9%)
軽度	29 (10.9%)
インフルエンザ	5 (1.9%)
軽度	4 (1.5%)
中等度	1 (0.4%)
結膜炎	4 (1.5%)
軽度	4 (1.5%)
アデノウイルス結膜炎	3 (1.1%)
軽度	2 (0.7%)
中等度	1 (0.4%)
麦粒腫	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
胃腸炎	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)

Confidential

表 2.7.4.2-14. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
虫垂炎	1 (0.4%)
高度	1 (0.4%)
気管支炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
丹毒	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
外耳炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
胃腸障害	16 (6.0%)
歯周病	4 (1.5%)
軽度	4 (1.5%)
便秘	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
鼡径ヘルニア	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
腹部不快感	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
腹部膨満	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
齲歯	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
下痢	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
胃炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
大腸ポリープ	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
食道炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
歯の障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
歯の脱落	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
嘔吐	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	12 (4.5%)
背部痛	6 (2.2%)
軽度	6 (2.2%)
外骨腫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
筋骨格痛	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
変形性関節症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
関節周囲炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
腱鞘炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-14. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
弾発指	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (4.1%)
節足動物刺傷	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
挫傷	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
眼外傷	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
仙骨骨折	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
靭帯捻挫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
四肢損傷	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
肋骨骨折	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
歯牙破折	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
創傷	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
神経系障害	9 (3.4%)
頭痛	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
頚腕症候群	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
味覚異常	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
片頭痛	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
神経痛	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
坐骨神経痛	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.4%)
接触皮膚炎	3 (1.1%)
軽度	2 (0.7%)
中等度	1 (0.4%)
湿疹	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
皮脂欠乏症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
蝶形皮疹	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
皮膚炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
皮膚乾燥	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-14. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
異汗性湿疹	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
臨床検査	8 (3.0%)
尿中ブドウ糖陽性	6 (2.2%)
軽度	6 (2.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.1%)
疲労	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
滴下投与部位刺激感	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	3 (1.1%)
糖尿病	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
血管障害	3 (1.1%)
高血圧	3 (1.1%)
軽度	3 (1.1%)
腎および尿路障害	2 (0.7%)
糖尿	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
血尿	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)
喘息	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)
内リンパ水腫	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
耳管狭窄	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

Confidential

表 2.7.4.2-14. 有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
肝胆道系障害	1 (0.4%)
肝機能異常	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
免疫系障害	1 (0.4%)
食物アレルギー	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)
不眠症	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-15. 副作用の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
眼障害	104 (39.0%)
結膜充血	61 (22.8%)
軽度	60 (22.5%)
中等度	1 (0.4%)
角膜肥厚	18 (6.7%)
軽度	18 (6.7%)
黄斑浮腫	8 (3.0%)
軽度	3 (1.1%)
中等度	5 (1.9%)
眼痛	7 (2.6%)
軽度	7 (2.6%)
嚢胞様黄斑浮腫	6 (2.2%)
軽度	3 (1.1%)
中等度	3 (1.1%)
羞明	6 (2.2%)
軽度	6 (2.2%)
前房内細胞	5 (1.9%)
軽度	5 (1.9%)
虹彩炎	4 (1.5%)
軽度	4 (1.5%)
網膜剥離	3 (1.1%)
軽度	1 (0.4%)
中等度	2 (0.7%)
結膜浮腫	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
眼刺激	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)

Confidential

表 2.7.4.2-15. 副作用の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2 及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=267)
眼そう痒症	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
角膜後面沈着物	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
眼部不快感	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
点状角膜炎	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
霧視	2 (0.7%)
軽度	2 (0.7%)
調節障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
角膜障害	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
眼脂	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
睫毛の成長	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
視力低下	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	2 (0.7%)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)
中等度	1 (0.4%)
結膜炎	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)
滴下投与部位刺激感	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.4%)
白血球数増加	1 (0.4%)
軽度	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

2.7.4.2.1.2 死亡

国内で実施した 4 試験（01171502 試験、01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）において死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内で実施した 4 試験（01171502 試験、01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）におけるその他の重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.4.2-16 に示した。

重篤な有害事象は、丹毒、鼠径ヘルニア、皮膚有棘細胞癌、虫垂炎及び硝子体癒着（CRF 記載：黄斑牽引症候群）の 5 例に認められ、すべて治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度は鼠径ヘルニアの 1 例（軽度）及び「虫垂炎」の 1 例（高度）を除き中等度で、治験継続中又は治験中止後に回復/軽快した。

表 2.7.4.2-16. 重篤な有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団）

試験	被験者識別コード	投与群	年齢/性別	基本語	発現日（日）	転帰日（日）	重症度	因果関係	転帰
01171504	1174-03-05	0.002% (Group 1)	4[redacted]/女	丹毒	[redacted] (213)		中等度	なし	軽快
	1174-04-01	0.002% (Group 1)	7[redacted]/男	鼠径ヘルニア	[redacted] (198)	[redacted] (230)	軽度	なし	回復
	1174-09-01	0.002% (Group 1)	7[redacted]/女	皮膚有棘細胞癌	[redacted] (240)	[redacted] (331)	中等度	なし	回復
	1174-13-10	0.002% (Group 2)	6[redacted]/女	虫垂炎	[redacted] (155)	[redacted] (162)	高度	なし	回復
	1174-13-12	0.002% ＋ TIM (Group 3)	5[redacted]/女	硝子体癒着	[redacted] (117)	[redacted] (265)	中等度	なし	回復

TIM：0.5% チモロール点眼液
MedDRA Version 20.0

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

国内で実施した 4 試験（01171502 試験、01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）において有害事象により治験薬の投与中止に至った症例の一覧を表 2.7.4.2-17 に示した。治験薬の投与中止に至った有害事象については併合解析を行い 2.7.4.2.1.4（1）及び（2）に記載した。

重要なリスクとして規定した虹彩炎の発現症例の一覧を表 2.7.4.2-18 に示した。国内で実施した 4 試験（01171502 試験、01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）において、重要なリスク（虹彩炎）は計 4 例（0.002% DE-117 点眼液で 3 例、0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法で 1 例）に認められ、因果関係はいずれもありであった。重症度はいずれも軽度で、各症例の転帰及び加療の有無はそれぞれ 1173-01-09：無処置で回復、1174-03-06：無処置で回復、1174-03-10：治験薬の投与中止及びステロイド性抗炎症薬の加療で回復、1174-09-01：非ステロイド性抗炎症薬及び抗菌薬の加療で回復であった。なお、1174-03-10（0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群）は虹彩炎により治験薬の投与中止に至った。

Confidential

表 2.7.4.2-17. 有害事象により治験薬の投与中止に至った症例一覧
（安全性解析対象集団）

試験	被験者識別コード	投与群	年齢/性別	基本語	発現日（日）	転帰日（日）	重症度	因果関係	転帰
01171503 Stage 1	1172-09-01	0.0025%	7[redacted]/女	眼圧上昇	[redacted] (15)	[redacted] (22)	軽度	なし	回復
01171503 Stage 2	1173-06-10	0.002%	7[redacted]/男	アデノウイルス結膜炎	[redacted] (22)	[redacted] (50)	軽度	なし	回復
				アデノウイルス結膜炎	[redacted] (23)	[redacted] (50)	軽度	なし	回復
	1173-13-15	Latanoprost	7[redacted]/女	動悸	[redacted] (2)	[redacted] (4)	軽度	なし	回復
	1173-29-07	0.002%	5[redacted]/男	アデノウイルス結膜炎	[redacted] (18)		中等度	なし	軽快
	1173-37-03	Latanoprost	6[redacted]/女	アデノウイルス結膜炎	[redacted] (20)	[redacted] (44)	軽度	なし	回復
01171504	1174-03-07	0.002% (Group 1)	7[redacted]/女	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted] (57)	[redacted] (92)	中等度	なし	回復
	1174-03-10	0.002% + TIM (Group 3)	7[redacted]/男	虹彩炎	[redacted] (176)	[redacted] (239)	軽度	あり	回復
	1174-03-13	0.002% + TIM (Group 3)	5[redacted]/男	眼痛	[redacted] (20)	[redacted] (52)	軽度	あり	回復
	1174-05-03	0.002% + TIM (Group 3)	6[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted] (37)	[redacted] (106)	中等度	あり	回復
	1174-08-01	0.002% + TIM (Group 3)	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted] (154)	[redacted] (204)	中等度	あり	回復
	1174-08-02	0.002% (Group 1)	7[redacted]/女	網膜静脈閉塞	[redacted] (188)		中等度	なし	未回復
	1174-08-06	0.002% + TIM (Group 3)	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted] (113)	[redacted] (253)	中等度	あり	回復
	1174-09-06	0.002% (Group 1)	8[redacted]/女	羞明	[redacted] (38)	[redacted] (99)	軽度	あり	回復
				前房内細胞	[redacted] (56)	[redacted] (70)	軽度	あり	回復
	1174-09-09	0.002% (Group 1)	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted] (218)		中等度	あり	軽快
	1174-09-10	0.002% + TIM (Group 3)	6[redacted]/女	前房内細胞	[redacted] (4)	[redacted] (15)	軽度	あり	回復
	1174-10-06	0.002% (Group 1)	6[redacted]/男	黄斑浮腫	[redacted] (37)	[redacted] (55)	中等度	あり	回復
	1174-12-02	0.002% (Group 1)	6[redacted]/男	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted] (176)		中等度	あり	軽快
				網膜剥離	[redacted] (176)	[redacted] (260)	中等度	あり	回復
	1174-12-05	0.002% (Group 2)	6[redacted]/女	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted] (277)	[redacted] (385)	軽度	あり	回復
				網膜剥離	[redacted] (277)	[redacted] (385)	軽度	あり	回復
	1174-13-12	0.002% + TIM (Group 3)	5[redacted]/女	硝子体癒着	[redacted] (117)	[redacted] (265)	中等度	なし	回復
	1174-14-05	0.002% (Group 1)	6[redacted]/女	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted] (152)	[redacted] (270)	中等度	あり	回復
	1174-14-08	0.002% (Group 1)	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted] (320)	[redacted] (428)	軽度	あり	回復

MedDRA Version 20.0
TIM：0.5% チモロール点眼液

Confidential

表 2.7.4.2-18. 重要なリスク（虹彩炎）の発現症例一覧（安全性解析対象集団）

試験	被験者識別コード	投与群	年齢/性別	基本語	発現日（日）	転帰日（日）	重症度	因果関係	転帰
01171503 Stage 2	1173-01-09	0.002%	7[redacted]/男	虹彩炎	[redacted] (29)	[redacted] (39)	軽度	あり	回復
01171504	1174-03-06	0.002% (Group 1)	7[redacted]/男	虹彩炎	[redacted] (281)	[redacted] (288)	軽度	あり	回復
	1174-03-10	0.002% + TIM (Group 3)	7[redacted]/男	虹彩炎	[redacted] (176)	[redacted] (239)	軽度	あり	回復
	1174-09-01	0.002% (Group 1)	7[redacted]/女	虹彩炎	[redacted] (154)	[redacted] (287)	軽度	あり	回復

MedDRA Version 20.0
TIM：0.5% チモロール

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度に群間の大きな差異は認められなかった。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断されており、重篤な有害事象はなかった。動悸については無処置で、それ以外については適切な加療により回復/軽快した。

表 2.7.4.2-19. 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（併合解析 1）

器官別大分類 基本語	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.7%)	0	1 (1.0%)
アデノウイルス結膜炎	0	2 (1.7%)	0	1 (1.0%)
心臓障害	0	0	0	1 (1.0%)
動悸	0	0	0	1 (1.0%)
臨床検査	0	0	1 (4.5%)	0
眼圧上昇	0	0	1 (4.5%)	0

MedDRA Version 20.0

（2） 併合解析 2

併合解析 2 における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-20 に、眼内レンズ有無別黄斑浮腫及び嚢胞様黄斑浮腫の発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かったのは、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）3.1%（7/227 例）であった。重症度は軽度又は中等度で、いずれも治験中止後に軽快又は回復した。治験薬の投与中止に至った黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）はいずれも眼内レンズ挿入眼に発現した。併合解析 2 において片眼あるいは両眼に眼内レンズを挿入した症例における黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫含む）の発現頻度は 22.2%（10/45 例）であった。治験薬の投与中止に至ったその他の有害事象の発現頻度は、すべて 1.0%以下であった。治験薬との因果関係が否定されたものは、嚢胞様黄斑浮腫の 1 例、網膜静脈閉塞の 1 例及びアデノウイルス結膜炎の 2 例であった。因果関係ありと判定され加療が必要であったものは、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含

む）6 例及び前房内細胞 1 例であった。なお、網膜剥離が発現した症例では嚢胞様黄斑浮腫が同時期に発現しており、網膜剥離の症例報告書上の記載は漿液性網膜剥離で嚢胞様黄斑浮腫の一形態であった。

表 2.7.4.2-20. 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度（併合解析 2）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=227)
眼障害	9 (4.0%)
嚢胞様黄斑浮腫	4 (1.8%)
黄斑浮腫	3 (1.3%)
網膜剥離	2 (0.9%)
前房内細胞	1 (0.4%)
羞明	1 (0.4%)
網膜静脈閉塞	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	2 (0.9%)
アデノウイルス結膜炎	2 (0.9%)

MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-21. 眼内レンズ有無別黄斑浮腫及び嚢胞様黄斑浮腫の発現頻度（併合解析 2）

いずれかの眼で発現	眼内レンズなし (N=182)	眼内レンズ挿入 (N=45)	計 (N=227)
あり	0	10（22.2%）	10（4.4%）
なし	182（100%）	35（77.8%）	217（95.6%）

MedDRA Version 20.0

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1） 併合解析 1

併合解析 1 において認められた器官別（MedDRA による読み替え分類集計）の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-22 及び表 2.7.4.2-23 に示した。

DE-117 点眼液において最も高頻度であった有害事象の器官別大分類は眼障害であり、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 41.4%（48/116 例）及び 40.9%（9/22 例）に認められた。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における眼障害の発現頻度はそれぞれ 5.3%（1/19 例）及び 20.8%（20/96 例）であり、いずれも DE-117 点眼液両群に比べ発現頻度が低かった。これは、2.7.4.2.1.1（1）1）及び 2.7.4.2.1.1（1）2）に記載した通り、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群において結膜充血及び角膜肥厚の発現頻度がプラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ高かったことに起因するものと考えられた。次に 0.002% DE-117 点眼液において高頻度であった分類は感染症および寄生虫症 8.6%（10/116 例）、臨床検査 3.4%（4/116 例）であり、その他の発現頻度は 1.7%以下であった。眼障害以外の分類について、感染症および寄生虫症の 1 例（PT：結膜炎）及び臨床検査の 1 例（PT：白血球数増加）を除きいずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。また、最も高頻度であった副作用の器官別大分類も眼障害であり、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 37.1%（43/116 例）及び 40.9%（9/22

例）に認められ、プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群でそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 18.8%（18/96 例）であった。

以上、DE-117 点眼液の有害事象は主に眼局所に発現すると考えられた。

表 2.7.4.2-22. 有害事象の発現頻度（器官分類別、併合解析 1）

器官別大分類	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
眼障害	1 (5.3%)	48 (41.4%)	9 (40.9%)	20 (20.8%)
感染症および寄生虫症	0	10 (8.6%)	0	6 (6.3%)
臨床検査	0	4 (3.4%)	2 (9.1%)	2 (2.1%)
神経系障害	0	2 (1.7%)	0	0
胃腸障害	0	1 (0.9%)	1 (4.5%)	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.9%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9%)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	0	2 (9.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.5%)	0

被験者が器官別大分類内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-23. 副作用の発現頻度（器官分類別、併合解析 1）

器官別大分類	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
眼障害	0	43 (37.1%)	9 (40.9%)	18 (18.8%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9%)	0	0
臨床検査	0	1 (0.9%)	0	0

被験者が器官別大分類内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

（2） 併合解析 2

併合解析 2 において認められた器官別（MedDRA による読み替え分類集計）の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-24 及び表 2.7.4.2-25 に示した。

最も高頻度であった有害事象の器官別大分類は眼障害 40.5%（92/227 例）であった。次に発現頻度が高かったのは感染症および寄生虫症 16.7%（38/227 例）、胃腸障害 6.6%（15/227 例）であり、その他の発現頻度は 4.0%以下であった。眼障害以外の有害事象について、発現頻度はいずれも眼障害に比べ低かった。また、最も高頻度であった副作用の器官別大分類も眼障害であり、34.4%（78/227 例）に認められた。眼障害以外の分類について、感染症および寄生虫症の 1 例（PT：結膜炎）及び臨床検査の 1 例（PT：白血球数増加）を除きいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

以上、0.002% DE-117 点眼液による有害事象は、主に眼局所に発現すると考えられた。

表 2.7.4.2-24. 有害事象の発現頻度（器官分類別、併合解析 2）

器官別大分類	0.002% (N=227)
眼障害	92 (40.5%)
感染症および寄生虫症	38 (16.7%)
胃腸障害	15 (6.6%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.0%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (4.0%)
皮膚および皮下組織障害	9 (4.0%)
臨床検査	7 (3.1%)
神経系障害	6 (2.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)
代謝および栄養障害	2 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9%)
血管障害	2 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)
免疫系障害	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-25. 副作用の発現頻度（器官分類別、併合解析 2）

器官別大分類	0.002% (N=227)
眼障害	78 (34.4%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.4%)

被験者が器官別大分類内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

2.7.4.2.1.6 健康成人男性を対象とした試験における有害事象の解析

健康成人男性を対象として実施した、01171502 試験において認められた有害事象及び副作用の概要を表 2.7.4.2-26 に、事象別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.2-28 に示した。また、重症度別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-29 及び表 2.7.4.2-30 に示した。

日本人及び白人における有害事象はそれぞれ 14.3%（1/7 例）及び 42.9%（3/7 例）に認められ、それらはすべて治験薬との因果関係ありと判断された。その内訳は、日本人で結膜充血 14.3%（1/7 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14.3%（1/7 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 14.3%（1/7 例）であり、白人で結膜充血 28.6%（2/7 例）及び羞明 28.6%（2/7 例）であった。重症度はいずれも軽度であり、すべての有害事象は無処置にて回復した。重篤な有害事象及び有害事象のため治験薬の投与中止に至った症例は認められなかった。

本試験においては、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の潜在的可能性を検討するために 12 誘導心電図を実施し、すべての症例のすべての測定時点において QC/QTc を含む心電図波形に異常は認められなかった。また、血圧・脈拍数への影響及び関連する有害事象の発現も認められなかった。

以上、DE-117 点眼液の安全性について特段の懸念はないものと考えられた。

表 2.7.4.2-26. 有害事象の発現頻度概要（01171502 試験）

	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	計 (N=14)
有害事象	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0

表 2.7.4.2-27. 有害事象の発現頻度（事象別、01171502 試験）

器官別大分類 基本語	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-28. 副作用の発現頻度（事象別、01171502 試験）

器官別大分類 基本語	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-29. 有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、01171502 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
軽度	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
軽度	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
軽度	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
軽度	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-30. 副作用の発現頻度（事象別、重症度別、01171502 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
軽度	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
軽度	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
軽度	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
軽度	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

2.7.4.2.1.7 長期投与試験の発現時期別の有害事象の解析

長期投与試験である 01171504 試験における発現時期別の有害事象及び副作用概要を表 2.7.4.2-31 に事象別の有害事象を表 2.7.4.2-32 に示した。

有害事象の初回発現時期は、グループ 1 及び 2 の併合群で 1～89 日 45 例、90～179 日 9 例、180～269 日 6 例、270～359 日 4 例、360 日以降 1 例、グループ 3 で 1～89 日 29 例、90～179 日 1 例、180～269 日 5 例、270～359 日 2 例、360 日以降 0 例であり、いずれのグループでも治験薬投与早期に発現例数が多かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現時期はグループ 1 及び 2 の併合群で 1～89 日 3 例、90～179 日 2 例、180～269 日 2 例、270～359 日 2 例、グループ 3 で 1～89 日 3 例、90～179 日 4 例であった。また、01171504 試験で比較的よく見られた有害事象〔全体の発現率 3%以上；結膜充血、ウイルス性上気道感染、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）、背部痛、角膜肥厚、眼痛、霧視〕のうち、比較的早期に初回発現した事象は結膜充血、角膜肥厚、眼痛及び霧視であった。背部痛は 1～179 日で初回発現し、ウイルス性上気道感染は 1～179 日で

初回発現例が多かったものの 180～359 日にも初回発現例が認められた。黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）の発現時期に一定の傾向は見られなかった。

表 2.7.4.2-31. 有害事象及び副作用の発現例数概要（発現時期別、01171504 試験）

	Group 1 + 2 (N=85)					Group 3 (N=40)				
	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -
有害事象	45	9	6	4	1	29	1	5	2	0
重篤な有害事象	0	1	3	0	0	0	1	0	0	0
副作用	23	3	2	5	0	24	2	0	1	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
有害事象による中止	3	2	2	2	0	3	4	0	0	0

初回発現を対象として集計した。

表 2.7.4.2-32. 有害事象の発現例数（発現時期別、事象別、01171504 試験）

	Group 1 + 2 (N=85)					Group 3 (N=40)				
器官別大分類 基本語	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -
眼障害	25	6	3	6	1	25	2	1	1	0
前房内細胞	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
眼瞼炎	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
白内障	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
結膜充血	15	1	0	0	0	18	0	0	0	0
結膜浮腫	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
角膜肥厚	2	0	0	0	0	2	0	1	0	0
嚢胞様黄斑浮腫	1	2	0	2	0	0	0	1	0	1
眼乾燥	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
眼刺激	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0
虹彩炎	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
角膜後面沈着物	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	1	0	1	3	0	1	2	0	1	0
眼部不快感	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視神経乳頭出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
羞明	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後嚢部混濁	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0
網膜剥離	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
網膜出血	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
硝子体癒着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.7.4.2-32. 有害事象の発現例数（発現時期別、事象別、01171504 試験）（続き）

	Group 1 + 2 (N=85)					Group 3 (N=40)				
器官別大分類 基本語	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -
硝子体浮遊物	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
硝子体混濁	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
内リンパ水腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
耳管狭窄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	6	2	3	3	0	1	0	0	0	0
腹部不快感	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
便秘	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
下痢	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周病	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
歯の脱落	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
疲労	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滴下投与部位刺激感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	9	7	6	3	1	5	3	0	2	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
虫垂炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	8	4	3	1	0	3	2	0	1	0

Confidential

表 2.7.4.2-32. 有害事象の発現例数（発現時期別、事象別、01171504 試験）（続き）

	Group 1 + 2 (N=85)					Group 3 (N=40)				
器官別大分類 基本語	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -
傷害、中毒および処置合併症	3	4	1	1	0	0	0	0	2	0
節足動物刺傷	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
挫傷	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼外傷	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
仙骨骨折	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
糖尿病	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
石灰沈着性関節周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	2	3	1	0	1	1	1	0	0
背部痛	3	2	0	0	0	1	0	0	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
筋骨格痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
弾発指	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	0	1	2	0	1	0	1	1	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
味覚異常	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精神障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.2-32. 有害事象の発現例数（発現時期別、事象別、01171504 試験）（続き）

	Group 1 + 2 (N=85)					Group 3 (N=40)				
器官別大分類 基本語	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
糖尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
蝶形皮疹	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
異汗性湿疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
高血圧	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0

初回発現を対象として集計した。
MedDRA Version 20.0

Confidential

2.7.4.2.1.8 ラタノプロストからの切替え後の有害事象の解析

0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象に 0.005% ラタノプロスト点眼液から 0.002% DE-117 点眼液への切り替えにおける有効性及び安全性について検討した 01171506 試験における有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-33 に、事象別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.2-34 及び表 2.7.4.2-35 に、重症度別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.2-36 及び表 2.7.4.2-37 に示した。

0.005% ラタノプロスト点眼液からウォッシュアウト期間を設けずに 0.002% DE-117 点眼液に切替えた後の有害事象は 19.2%（5/26 例）に副作用は 7.7%（2/26 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は前房内細胞 7.7%（2/26 例）、結膜充血 7.7%（2/26 例）及び尿中ブドウ糖陽性 7.7%（2/26 例）であり、副作用は前房内細胞 7.7%（2/26 例）及び結膜充血 7.7%（2/26 例）であった。重症度はいずれも軽度であった。切替え後に重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重要なリスクと規定した虹彩炎は認められなかった。

その他の国内 2 試験（0117153 試験及び 01171504 試験）と比較して、01171506 試験のみで認められた有害事象は眼瞼紅斑 3.8%（1/26 例）、気管支炎 3.8%（1/26 例）であった。いずれも軽度であり、眼瞼紅斑については無処置で、気管支炎については適切な加療にて治験継続中に回復した。また、眼瞼紅斑については治験薬との因果関係ありと判断された。

以上より、0.005% ラタノプロスト点眼液から 0.002% DE-117 点眼液への切替えにおける安全性について特段の懸念はないものと考えられた。

表 2.7.4.2-33. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（01171506 試験）

	0.002% (N=26)
有害事象	5 (19.2%)
重篤な有害事象	0
副作用	2 (7.7%)
重篤な副作用	0
重要なリスク（虹彩炎）	0
有害事象による中止	0

Confidential

表 2.7.4.2-34. 有害事象の発現頻度（事象別、01171506 試験）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=26)
眼障害	3 (11.5%)
前房内細胞	2 (7.7%)
結膜充血	2 (7.7%)
眼瞼紅斑	1 (3.8%)
網膜出血	1 (3.8%)
感染症および寄生虫症	2 (7.7%)
気管支炎	1 (3.8%)
インフルエンザ	1 (3.8%)
ウイルス性上気道感染	1 (3.8%)
臨床検査	2 (7.7%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (7.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-35. 副作用の発現頻度（事象別、01171506 試験）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=26)
眼障害	2 (7.7%)
前房内細胞	2 (7.7%)
結膜充血	2 (7.7%)
眼瞼紅斑	1 (3.8%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-36. 有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、01171506 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=26)
眼障害	3 (11.5%)
前房内細胞	2 (7.7%)
軽度	2 (7.7%)
結膜充血	2 (7.7%)
軽度	2 (7.7%)
眼瞼紅斑	1 (3.8%)
軽度	1 (3.8%)
網膜出血	1 (3.8%)
軽度	1 (3.8%)
感染症および寄生虫症	2 (7.7%)
気管支炎	1 (3.8%)
軽度	1 (3.8%)
インフルエンザ	1 (3.8%)
軽度	1 (3.8%)
ウイルス性上気道感染	1 (3.8%)
軽度	1 (3.8%)
臨床検査	2 (7.7%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (7.7%)
軽度	2 (7.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-37. 副作用の発現頻度（事象別、重症度別、01171506 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=26)
眼障害	2 (7.7%)
前房内細胞	2 (7.7%)
軽度	2 (7.7%)
結膜充血	2 (7.7%)
軽度	2 (7.7%)
眼瞼紅斑	1 (3.8%)
軽度	1 (3.8%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

2.7.4.2.1.9 長期投与試験とその他の国内試験との比較

長期投与試験とその他の投与期間が比較的短期であった国内試験との安全性を比較する目的で、緑内障前治療薬をウォッシュアウト後に実施した長期投与試験（01171504 試験）の 0.002% DE-117 点眼液単剤療法群（グループ 1 及びグループ 2）（以下、長期投与群）及び投与期間 4 週の併合解析 1 の 0.002% DE-117 点眼液群（以下、4 週投与群）の有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-38 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度（発現頻度 1%以上）を表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.2-40 に、重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度（発現頻度 1%以上）を表 2.7.4.2-41 及び表 2.7.4.2-42 に示した。

長期投与群で比較的よく見られた有害事象（3%以上）は結膜充血 18.8%（16/85 例）、ウイルス性上気道感染 18.8%（16/85 例）、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）11.8%（10/85 例）、背部痛 5.9%（5/85 例）、インフルエンザ 3.5%（3/85 例）、麦粒腫 3.5%（3/85 例）、歯周病 3.5%（3/85 例）及び便秘 3.5%（3/85 例）であった。また、4 週投与群で比較的よく見られた有害事象（3%以上）は結膜充血 24.1%（28/116 例）、角膜肥厚 11.2%（13/116 例）、ウイルス性上気道感染 5.2%（6/116 例）、眼痛 4.3%（5/116 例）及び羞明 3.4%（4/116 例）であった。なお、最も発現頻度の高かった結膜充血の重症度については、4 週投与群で認められた中等度 1 例を除きいずれも軽度であった。

長期投与群で比較的よく見られた副作用（3%以上）は結膜充血 16.5%（14/85 例）及び黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）10.6%（9/85 例）であった。4 週投与群で比較的よく見られた副作用（3%以上）は結膜充血 24.1%（28/116 例）、角膜肥厚 11.2%（13/116 例）及び羞明 3.4%（4/116 例）であった。

4 週投与群と比較して、長期投与群でのみ発現した有害事象のうち器官別大分類で眼障害に該当する事象は、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）11.8%（10/85 例）、前房内細胞 2.4%（2/85 例）、アレルギー性結膜炎 2.4%（2/85 例）、角膜後面沈着物 2.4%（2/85 例）、眼部不快感 2.4%（2/85 例）、後嚢部混濁 2.4%（2/85 例）、点状角膜炎 2.4%（2/85 例）、網膜剥離 2.4%（2/85 例）、網膜出血 2.4%（2/85 例）、眼瞼炎 1.2%（1/85 例）、白内障 1.2%（1/85 例）、霰粒腫 1.2%（1/85 例）、結膜浮腫 1.2%（1/85 例）、黄斑繊維症 1.2%（1/85 例）、視神経乳頭出血 1.2%（1/85 例）、網膜静脈閉塞 1.2%（1/85 例）及び硝子体混濁 1.2%（1/85 例）であった。このうち、最も発現頻

度の高かった黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）10 例の発現時期は治験薬投与後 37、57、152、176、218、277、320、358、358 及び 358 日であった。いずれも眼内レンズ挿入眼に発現しており、重症度は軽度又は中等度で、いずれもステロイド又は非ステロイド性抗炎症剤等の加療により治験中止後に回復/軽快した。また、嚢胞様黄斑浮腫 1 例を除き治験薬との因果関係はありと判断された。重篤な有害事象と判断された事象はなかった。長期投与試験でのみ発現した眼障害のうち黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）以外の有害事象は発現頻度が 2.4%以下と低く、網膜剥離（中等度）1 例、白内障（中等度）1 例及び網膜静脈閉塞（中等度）1 例を除きいずれも軽度であった。なお、網膜剥離が発現した症例では嚢胞様黄斑浮腫が同時期に発現しており、網膜剥離の症例報告書上の記載は漿液性網膜剥離で嚢胞様黄斑浮腫の一形態であった。

長期投与群及び 4 週投与群の両群で発現が認められた事象のうち、長期投与群の発現頻度が 4 週投与群に比べ 3%以上高かった有害事象はウイルス性上気道感染であり、長期投与群及び 4 週投与群において 18.8%（16/85 例）及び 5.2%（6/116 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係はなく、重症度はすべて軽度で、すべて治験継続中又は終了後に回復した。その他、4 週投与群と比較して長期投与群で発現頻度が大きく増加した有害事象及び副作用は認められなかった。

以上、0.002% DE-117 点眼液を中・長期的に使用した場合に、眼内レンズ挿入眼において黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）が発現するリスクが存在すると考えられた。

表 2.7.4.2-38. 有害事象及び副作用の発現頻度概要
（01171504、01171503 試験）

	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
有害事象	65 (76.5%)	55 (47.4%)
重篤な有害事象	4 (4.7%)	0
副作用	33 (38.8%)	45 (38.8%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	2 (2.4%)	1 (0.9%)
有害事象による中止	9 (10.6%)	2 (1.7%)

表 2.7.4.2-39. 有害事象の発現頻度

（事象別、1%以上、01171504、01171503 試験）

器官別大分類 基本語	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
眼障害		
結膜充血	16 (18.8%)	28 (24.1%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	13 (11.2%)
眼痛	2 (2.4%)	5 (4.3%)
羞明	2 (2.4%)	4 (3.4%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (5.9%)	0
黄斑浮腫	5 (5.9%)	0
霧視	2 (2.4%)	2 (1.7%)
結膜出血	2 (2.4%)	1 (0.9%)
眼そう痒症	0	3 (2.6%)
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (0.9%)
硝子体浮遊物	2 (2.4%)	1 (0.9%)
前房内細胞	2 (2.4%)	0
アレルギー性結膜炎	2 (2.4%)	0
眼刺激	1 (1.2%)	1 (0.9%)
眼の異物感	0	2 (1.7%)
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
後嚢部混濁	2 (2.4%)	0
点状角膜炎	2 (2.4%)	0
網膜剥離	2 (2.4%)	0
網膜出血	2 (2.4%)	0
眼瞼炎	1 (1.2%)	0
白内障	1 (1.2%)	0
霰粒腫	1 (1.2%)	0
結膜浮腫	1 (1.2%)	0
黄斑線維症	1 (1.2%)	0
視神経乳頭出血	1 (1.2%)	0
網膜静脈閉塞	1 (1.2%)	0
硝子体混濁	1 (1.2%)	0
感染症および寄生虫症		
ウイルス性上気道感染	16 (18.8%)	6 (5.2%)
インフルエンザ	3 (3.5%)	1 (0.9%)
アデノウイルス結膜炎	0	3 (2.6%)
麦粒腫	3 (3.5%)	0
爪の皮膚糸状菌症	2 (2.4%)	0
虫垂炎	1 (1.2%)	0
丹毒	1 (1.2%)	0
外耳炎	1 (1.2%)	0
咽頭炎	1 (1.2%)	0
胃腸障害		
歯周病	3 (3.5%)	1 (0.9%)
便秘	3 (3.5%)	0
鼠径ヘルニア	2 (2.4%)	0
腹部不快感	1 (1.2%)	0
腹部膨満	1 (1.2%)	0
下痢	1 (1.2%)	0
胃炎	1 (1.2%)	0
大腸ポリープ	1 (1.2%)	0
食道炎	1 (1.2%)	0
歯の障害	1 (1.2%)	0
歯の脱落	1 (1.2%)	0
嘔吐	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-39. 有害事象の発現頻度

（事象別、1%以上、01171504、01171503 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物刺傷	2 (2.4%)	0
挫傷	1 (1.2%)	0
眼外傷	1 (1.2%)	0
仙骨骨折	1 (1.2%)	0
靭帯捻挫	1 (1.2%)	0
四肢損傷	1 (1.2%)	0
肋骨骨折	1 (1.2%)	0
歯牙破折	1 (1.2%)	0
創傷	1 (1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (5.9%)	0
筋骨格痛	1 (1.2%)	0
変形性関節症	1 (1.2%)	0
腱鞘炎	1 (1.2%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (1.2%)	0
弾発指	1 (1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害		
接触皮膚炎	3 (3.5%)	0
湿疹	2 (2.4%)	0
皮脂欠乏症	1 (1.2%)	0
蝶形皮疹	1 (1.2%)	0
皮膚炎	1 (1.2%)	0
皮膚乾燥	1 (1.2%)	0
異汗性湿疹	1 (1.2%)	0
発疹	1 (1.2%)	0
神経系障害		
頭痛	1 (1.2%)	2 (1.7%)
感覚鈍麻	1 (1.2%)	0
片頭痛	1 (1.2%)	0
神経痛	1 (1.2%)	0
臨床検査		
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2%)	2 (1.7%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	1 (1.2%)	0
代謝および栄養障害		
糖尿病	1 (1.2%)	0
石灰沈着性関節周囲炎	1 (1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	0
血管障害		
高血圧	2 (2.4%)	0
耳および迷路障害		
内リンパ水腫	1 (1.2%)	0
耳管狭窄	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-39. 有害事象の発現頻度

（事象別、1%以上、01171504、01171503 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
肝胆道系障害		
肝機能異常	1 (1.2%)	0
免疫系障害		
食物アレルギー	1 (1.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚有棘細胞癌	1 (1.2%)	0
精神障害		
不眠症	1 (1.2%)	0

被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-40. 副作用の発現頻度

（事象別、1%以上、01171504、01171503 試験）

器官別大分類 基本語	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
眼障害		
結膜充血	14 (16.5%)	28 (24.1%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	13 (11.2%)
羞明	2 (2.4%)	4 (3.4%)
眼痛	2 (2.4%)	3 (2.6%)
黄斑浮腫	5 (5.9%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	4 (4.7%)	0
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (0.9%)
前房内細胞	2 (2.4%)	0
眼刺激	1 (1.2%)	1 (0.9%)
眼そう痒症	0	2 (1.7%)
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
網膜剥離	2 (2.4%)	0
結膜浮腫	1 (1.2%)	0
点状角膜炎	1 (1.2%)	0

被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-41. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、1%以上、01171504、01171503 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
眼障害		
結膜充血	16 (18.8%)	28 (24.1%)
軽度	16 (18.8%)	27 (23.3%)
中等度	0	1 (0.9%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	13 (11.2%)
軽度	2 (2.4%)	13 (11.2%)
眼痛	2 (2.4%)	5 (4.3%)
軽度	2 (2.4%)	5 (4.3%)
羞明	2 (2.4%)	4 (3.4%)
軽度	2 (2.4%)	4 (3.4%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (5.9%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
中等度	3 (3.5%)	0
黄斑浮腫	5 (5.9%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
中等度	2 (2.4%)	0
霧視	2 (2.4%)	2 (1.7%)
軽度	2 (2.4%)	2 (1.7%)
結膜出血	2 (2.4%)	1 (0.9%)
軽度	2 (2.4%)	1 (0.9%)
眼そう痒症	0	3 (2.6%)
軽度	0	3 (2.6%)
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (0.9%)
軽度	2 (2.4%)	1 (0.9%)
硝子体浮遊物	2 (2.4%)	1 (0.9%)
軽度	2 (2.4%)	1 (0.9%)
前房内細胞	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
アレルギー性結膜炎	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼刺激	1 (1.2%)	1 (0.9%)
軽度	1 (1.2%)	1 (0.9%)
眼の異物感	0	2 (1.7%)
軽度	0	2 (1.7%)
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
後嚢部混濁	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
点状角膜炎	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
網膜剥離	2 (2.4%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
網膜出血	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼瞼炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
白内障	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
霰粒腫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
結膜浮腫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-41. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、1%以上、01171504、01171503 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
黄斑線維症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
視神経乳頭出血	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
網膜静脈閉塞	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
硝子体混濁	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
感染症および寄生虫症		
ウイルス性上気道感染	16 (18.8%)	6 (5.2%)
軽度	16 (18.8%)	6 (5.2%)
インフルエンザ	3 (3.5%)	1 (0.9%)
軽度	3 (3.5%)	0
中等度	0	1 (0.9%)
アデノウイルス結膜炎	0	3 (2.6%)
軽度	0	2 (1.7%)
中等度	0	1 (0.9%)
麦粒腫	3 (3.5%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
爪の皮膚糸状菌症	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
虫垂炎	1 (1.2%)	0
高度	1 (1.2%)	0
丹毒	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
外耳炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
咽頭炎	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
胃腸障害		
歯周病	3 (3.5%)	1 (0.9%)
軽度	3 (3.5%)	1 (0.9%)
便秘	3 (3.5%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
鼠径ヘルニア	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
腹部不快感	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
腹部膨満	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
下痢	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
胃炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
大腸ポリープ	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
食道炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
歯の障害	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
歯の脱落	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
嘔吐	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-41. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、1%以上、01171504、01171503 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物刺傷	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
挫傷	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
眼外傷	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
仙骨骨折	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
靭帯捻挫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
四肢損傷	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
肋骨骨折	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
歯牙破折	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
創傷	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (5.9%)	0
軽度	5 (5.9%)	0
筋骨格痛	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
変形性関節症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
腱鞘炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
弾発指	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害		
接触皮膚炎	3 (3.5%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
湿疹	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
皮脂欠乏症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
蝶形皮疹	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
皮膚炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
皮膚乾燥	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
異汗性湿疹	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
発疹	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-41. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、1%以上、01171504、01171503 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
神経系障害		
頭痛	1 (1.2%)	2 (1.7%)
軽度	1 (1.2%)	2 (1.7%)
感覚鈍麻	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
片頭痛	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
神経痛	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
臨床検査		
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2%)	2 (1.7%)
軽度	1 (1.2%)	2 (1.7%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
代謝および栄養障害		
糖尿病	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
石灰沈着性関節周囲炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
血管障害		
高血圧	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
耳および迷路障害		
内リンパ水腫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
耳管狭窄	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
免疫系障害		
食物アレルギー	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚有棘細胞癌	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-41. 有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、1%以上、01171504、01171503 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
精神障害		
不眠症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0

被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-42. 副作用の発現頻度
（事象別、重症度別、1%以上、01171504、01171503 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	01171504 (N=85)	01171503 (N=116)
眼障害		
結膜充血	14 (16.5%)	28 (24.1%)
軽度	14 (16.5%)	27 (23.3%)
中等度	0	1 (0.9%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	13 (11.2%)
軽度	2 (2.4%)	13 (11.2%)
羞明	2 (2.4%)	4 (3.4%)
軽度	2 (2.4%)	4 (3.4%)
眼痛	2 (2.4%)	3 (2.6%)
軽度	2 (2.4%)	3 (2.6%)
黄斑浮腫	5 (5.9%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
中等度	2 (2.4%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	4 (4.7%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
中等度	2 (2.4%)	0
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (0.9%)
軽度	2 (2.4%)	1 (0.9%)
前房内細胞	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼刺激	1 (1.2%)	1 (0.9%)
軽度	1 (1.2%)	1 (0.9%)
眼そう痒症	0	2 (1.7%)
軽度	0	2 (1.7%)
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
網膜剥離	2 (2.4%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
結膜浮腫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
点状角膜炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0

被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

2.7.4.2.1.10　　国内外の臨床試験の比較

（1）　併合解析 1

緑内障及び高眼圧症患者において緑内障前治療薬をウォッシュアウトした後に 0.002% DE-117 点眼液の 4 週間投与を行った臨床試験における国内外の有害事象及び副作用の比較目的で、併合解析 1 の 0.002% DE-117 点眼液群（以下、国内群）とアメリカで実施した 33-002 試験の 0.002% DE-117 点眼液群（以下、国外群）における有害事象及び副作用の発現頻度を検討した。有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-43 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-44 及び表 2.7.4.2-45 に、重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-46 及び表 2.7.4.2-47 に示した。

国内外で実施した臨床試験において認められた有害事象の大部分は眼障害であり、国内群及び国外群でそれぞれ 41.4%（48/116 例）及び 50.0%（7/14 例）に認められた。国内群においてよく見られた有害事象（5%以上）は結膜充血 24.1%（28/116 例）、角膜肥厚 11.2%（13/116 例）及びウイルス性上気道感染 5.2%（6/116 例）であった。これらの事象の、国外群における発現頻度はそれぞれ 14.3%（2/14 例）、0.0%（0/14 例）及び 0.0%（0/14 例）であり、いずれも国内群の発現頻度の方が高かった。なお、結膜充血については、眼充血を含めて集計した場合の発現頻度は国内外で同程度であった。これら事象の重症度は国内群の結膜充血 1 例（中等度）を除き軽度であり、いずれも回復性であったことから、日本人への使用に安全性上の問題はないと考えられた。また、国外群で結膜充血及び眼充血と並びよく見られた眼痛及び羞明について、国内群/国外群における発現頻度はそれぞれ 4.3%（5/116 例）/14.3%（2/14 例）及び 3.4%（4/116 例）/14.3%（2/14 例）であり、国内群の発現頻度の方が低かった。本事象の重症度はいずれも軽度で治験継続中又は終了/中止後に回復した。その他国内外で実施した臨床試験において認められた有害事象の種類及び重症度について大きな差異は認められなかった。

以上、国内外で実施した 0.002% DE-117 点眼液の 4 週間投与を行った臨床試験において、臨床上問題となる差異は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4.2-43. 国内外の臨床試験における有害事象及び副作用の発現頻度概要（併合解析 1、33-002 試験）

	01171503 (N=116)	33-002 (N=14)
有害事象	55 (47.4%)	9 (64.3%)
重篤な有害事象	0	0
副作用	45 (38.8%)	6 (42.9%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	1 (0.9%)	0
有害事象による中止	2 (1.7%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ

表 2.7.4.2-44. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 1、33-002 試験）

器官別大分類 基本語	01171503 (N=116)	33-002 (N=14)
眼障害	48 (41.4%)	7 (50.0%)
結膜充血	28 (24.1%)	2 (14.3%)
角膜肥厚	13 (11.2%)	0
眼痛	5 (4.3%)	2 (14.3%)
羞明	4 (3.4%)	2 (14.3%)
眼そう痒症	3 (2.6%)	0
眼の異物感	2 (1.7%)	0
眼充血	0	2 (14.3%)
霧視	2 (1.7%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.9%)	1 (7.1%)
調節障害	1 (0.9%)	0
結膜出血	1 (0.9%)	0
角膜障害	1 (0.9%)	0
複視	1 (0.9%)	0
眼乾燥	0	1 (7.1%)
眼脂	1 (0.9%)	0
眼刺激	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	1 (0.9%)	0
虹彩炎	1 (0.9%)	0
瞼板腺炎	1 (0.9%)	0
眼部不快感	0	1 (7.1%)

Confidential

表 2.7.4.2-44. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度
（事象別、併合解析 1、33-002 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	01171503 (N=116)	33-002 (N=14)
点状角膜炎	0	1 (7.1%)
網膜滲出物	1 (0.9%)	0
閃輝暗点	1 (0.9%)	0
視力障害	1 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症	10 (8.6%)	1 (7.1%)
ウイルス性上気道感染	6 (5.2%)	0
アデノウイルス結膜炎	3 (2.6%)	0
結膜炎	1 (0.9%)	0
せつ	0	1 (7.1%)
インフルエンザ	1 (0.9%)	0
臨床検査	4 (3.4%)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.7%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9%)	2 (14.3%)
胸痛	0	1 (7.1%)
滴下投与部位痛	0	1 (7.1%)
倦怠感	1 (0.9%)	0
神経系障害	2 (1.7%)	0
頭痛	2 (1.7%)	0
胃腸障害	1 (0.9%)	0
歯周病	1 (0.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.1%)
節足動物刺傷	0	1 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9%)	0
喘息	1 (0.9%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-45. 国内外の臨床試験における副作用の発現頻度
（事象別、併合解析 1、33-002 試験）

器官別大分類 基本語	01171503 (N=116)	33-002 (N=14)
眼障害	43 (37.1%)	6 (42.9%)
結膜充血	28 (24.1%)	2 (14.3%)
角膜肥厚	13 (11.2%)	0
羞明	4 (3.4%)	2 (14.3%)
眼痛	3 (2.6%)	2 (14.3%)
眼そう痒症	2 (1.7%)	0
眼充血	0	2 (14.3%)
調節障害	1 (0.9%)	0
角膜障害	1 (0.9%)	0
眼乾燥	0	1 (7.1%)
眼脂	1 (0.9%)	0
眼刺激	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	1 (0.9%)	0
虹彩炎	1 (0.9%)	0
眼部不快感	0	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (7.1%)
滴下投与部位痛	0	1 (7.1%)
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0
結膜炎	1 (0.9%)	0
臨床検査	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-46. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 1、33-002 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 (N=116)	33-002 (N=14)
眼障害	48 (41.4%)	7 (50.0%)
結膜充血	28 (24.1%)	2 (14.3%)
軽度	27 (23.3%)	2 (14.3%)
中等度	1 (0.9%)	0
角膜肥厚	13 (11.2%)	0
軽度	13 (11.2%)	0
眼痛	5 (4.3%)	2 (14.3%)
軽度	5 (4.3%)	2 (14.3%)
羞明	4 (3.4%)	2 (14.3%)
軽度	4 (3.4%)	2 (14.3%)
眼そう痒症	3 (2.6%)	0
軽度	3 (2.6%)	0
眼の異物感	2 (1.7%)	0
軽度	2 (1.7%)	0
眼充血	0	2 (14.3%)
軽度	0	2 (14.3%)
霧視	2 (1.7%)	0
軽度	2 (1.7%)	0
硝子体浮遊物	1 (0.9%)	1 (7.1%)
軽度	1 (0.9%)	1 (7.1%)
調節障害	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
結膜出血	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
角膜障害	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
複視	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼乾燥	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
眼脂	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼刺激	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
虹彩炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
瞼板腺炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼部不快感	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
点状角膜炎	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
網膜滲出物	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
閃輝暗点	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
視力障害	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-46. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 1、33-002 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 (N=116)	33-002 (N=14)
感染症および寄生虫症	10 (8.6%)	1 (7.1%)
ウイルス性上気道感染	6 (5.2%)	0
軽度	6 (5.2%)	0
アデノウイルス結膜炎	3 (2.6%)	0
軽度	2 (1.7%)	0
中等度	1 (0.9%)	0
結膜炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
せつ	0	1 (7.1%)
中等度	0	1 (7.1%)
インフルエンザ	1 (0.9%)	0
中等度	1 (0.9%)	0
臨床検査	4 (3.4%)	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.7%)	0
軽度	2 (1.7%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9%)	2 (14.3%)
胸痛	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
滴下投与部位痛	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
倦怠感	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
神経系障害	2 (1.7%)	0
頭痛	2 (1.7%)	0
軽度	2 (1.7%)	0
胃腸障害	1 (0.9%)	0
歯周病	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.1%)
節足動物刺傷	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9%)	0
喘息	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-47. 国内外の臨床試験における副作用の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 1、33-002 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 (N=116)	33-002 (N=14)
眼障害	43 (37.1%)	6 (42.9%)
結膜充血	28 (24.1%)	2 (14.3%)
軽度	27 (23.3%)	2 (14.3%)
中等度	1 (0.9%)	0
角膜肥厚	13 (11.2%)	0
軽度	13 (11.2%)	0
羞明	4 (3.4%)	2 (14.3%)
軽度	4 (3.4%)	2 (14.3%)
眼痛	3 (2.6%)	2 (14.3%)
軽度	3 (2.6%)	2 (14.3%)
眼そう痒症	2 (1.7%)	0
軽度	2 (1.7%)	0
眼充血	0	2 (14.3%)
軽度	0	2 (14.3%)
調節障害	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
角膜障害	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼乾燥	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
眼脂	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼刺激	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
虹彩炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼部不快感	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (7.1%)
滴下投与部位痛	0	1 (7.1%)
軽度	0	1 (7.1%)
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0
結膜炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
臨床検査	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

（2） 併合解析 2、併合解析 3

緑内障及び高眼圧症患者において 0.002% DE-117 点眼液の単剤投与を行った臨床試験における国内外の有害事象及び副作用の比較目的で、併合解析 2 である 0.002% DE-117 点眼液単剤療法群（以下､国内群）と併合解析 3 であるアメリカで実施した 33-002 及び 33-003 試験の 0.002% DE-117 点眼液群の併合群（以下、国外群）における有害事象及び副作用の発現頻度を検討した。有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-48 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.2-49 及び表 2.7.4.2-50 に､重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-51 及び表 2.7.4.2-52 に示した。

国内外で実施した臨床試験において認められた有害事象の大部分は眼障害であり、国内群及び国外群でそれぞれ 40.5%（92/227 例）及び 41.9%（18/43 例）に認められた。国内群においてよく見られた有害事象（5%以上）は結膜充血 20.3%（46/227 例）、角膜肥厚 6.6%（15/227 例）及びウイルス性上気道感染 10.1%（23/227 例）であった。これらの事象の、国外群における発現頻度はそれぞれ 16.3%（7/43 例）、0.0%（0/43 例）及び 0.0%（0/43 例）であり、いずれも国内群の発現頻度の方が高かったものの、国内群におけるこれら事象の重症度は結膜充血の 1 例（中等度）を除き軽度で、いずれも回復/軽快したことから、日本人への使用に安全性上の問題はないと考えられた。また、国外群において 2 番目に発現頻度の高かった羞明について、国内群及び国外群における発現頻度はそれぞれ 2.6%（6/227 例）及び 14.0%（6/43 例）であり、国内群の発現頻度の方が低かった。本事象の重症度はいずれも軽度で治験継続中又は終了/中止後に回復した。その他国内外で実施した臨床試験において認められた有害事象の種類及び重症度について大きな差異は認められなかった。

以上、国内外で実施した 0.002% DE-117 点眼液の単剤投与を行った臨床試験において、臨床上問題となる差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-48. 国内外の臨床試験における有害事象及び副作用の発現頻度概要（併合解析 2、併合解析 3）

	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
有害事象	125 (55.1%)	24 (55.8%)
重篤な有害事象	4 (1.8%)	1 (2.3%)
副作用	80 (35.2%)	17 (39.5%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	3 (1.3%)	1 (2.3%)
有害事象による中止	11 (4.8%)	1 (2.3%)

0.002% DE-117 点眼液群のデータ

Confidential

表 2.7.4.2-49. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度
（事象別、併合解析 2、併合解析 3）

器官別大分類 基本語	01171503 01171504 01171506 (N=227)	33-002 33-003 (N=43)
眼障害	92 (40.5%)	18 (41.9%)
結膜充血	46 (20.3%)	7 (16.3%)
角膜肥厚	15 (6.6%)	0
羞明	6 (2.6%)	6 (14.0%)
眼痛	7 (3.1%)	4 (9.3%)
霧視	4 (1.8%)	2 (4.7%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (2.2%)	0
黄斑浮腫	5 (2.2%)	0
前房内細胞	4 (1.8%)	0
虹彩炎	3 (1.3%)	1 (2.3%)
硝子体浮遊物	3 (1.3%)	1 (2.3%)
結膜出血	3 (1.3%)	0
眼刺激	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼そう痒症	3 (1.3%)	0
眼の異物感	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼部不快感	2 (0.9%)	1 (2.3%)
点状角膜炎	2 (0.9%)	1 (2.3%)
網膜出血	3 (1.3%)	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.9%)	0
眼脂	1 (0.4%)	1 (2.3%)
角膜後面沈着物	2 (0.9%)	0
黄斑線維症	1 (0.4%)	1 (2.3%)
眼充血	0	2 (4.7%)
後嚢部混濁	2 (0.9%)	0
網膜剥離	2 (0.9%)	0
調節障害	1 (0.4%)	0
眼瞼炎	1 (0.4%)	0
白内障	1 (0.4%)	0
霰粒腫	1 (0.4%)	0
結膜浮腫	1 (0.4%)	0
角膜沈着物	0	1 (2.3%)
角膜障害	1 (0.4%)	0
複視	1 (0.4%)	0
眼乾燥	0	1 (2.3%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)	0
睫毛の成長	1 (0.4%)	0
流涙増加	0	1 (2.3%)
瞼板腺炎	1 (0.4%)	0
視神経乳頭出血	1 (0.4%)	0
屈折障害	0	1 (2.3%)
網膜滲出物	1 (0.4%)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.4%)	0
閃輝暗点	1 (0.4%)	0
視力障害	1 (0.4%)	0
硝子体混濁	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	38 (16.7%)	3 (7.0%)
ウイルス性上気道感染	23 (10.1%)	0
インフルエンザ	5 (2.2%)	0
アデノウイルス結膜炎	3 (1.3%)	0
麦粒腫	3 (1.3%)	0
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.9%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-49. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

器官別大分類 基本語	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
上気道感染	0	2 (4.7%)
虫垂炎	1 (0.4%)	0
気管支炎	1 (0.4%)	0
結膜炎	1 (0.4%)	0
丹毒	1 (0.4%)	0
せつ	0	1 (2.3%)
外耳炎	1 (0.4%)	0
咽頭炎	1 (0.4%)	0
胃腸障害	15 (6.6%)	0
歯周病	4 (1.8%)	0
便秘	3 (1.3%)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0
腹部不快感	1 (0.4%)	0
腹部膨満	1 (0.4%)	0
下痢	1 (0.4%)	0
胃炎	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	1 (0.4%)	0
食道炎	1 (0.4%)	0
歯の障害	1 (0.4%)	0
歯の脱落	1 (0.4%)	0
嘔吐	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.0%)	3 (7.0%)
節足動物刺傷	2 (0.9%)	2 (4.7%)
挫傷	1 (0.4%)	0
眼外傷	1 (0.4%)	0
転倒	0	1 (2.3%)
仙骨骨折	1 (0.4%)	0
靭帯捻挫	1 (0.4%)	0
四肢損傷	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (0.4%)	0
歯牙破折	1 (0.4%)	0
創傷	1 (0.4%)	0
臨床検査	7 (3.1%)	2 (4.7%)
尿中ブドウ糖陽性	5 (2.2%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	0
血中カリウム減少	0	1 (2.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4%)	0
角膜生体染色陽性	0	1 (2.3%)
白血球数増加	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (4.0%)	0
背部痛	5 (2.2%)	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	0
変形性関節症	1 (0.4%)	0
腱鞘炎	1 (0.4%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)	0
弾発指	1 (0.4%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-49. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度（事象別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

器官別大分類 基本語	01171503 01171504 01171506 (N=227)	33-002 33-003 (N=43)
神経系障害	6 (2.6%)	3 (7.0%)
頭痛	3 (1.3%)	2 (4.7%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)	0
意識消失	0	1 (2.3%)
片頭痛	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (4.0%)	0
接触皮膚炎	3 (1.3%)	0
湿疹	2 (0.9%)	0
皮脂欠乏症	1 (0.4%)	0
蝶形皮疹	1 (0.4%)	0
皮膚炎	1 (0.4%)	0
皮膚乾燥	1 (0.4%)	0
異汗性湿疹	1 (0.4%)	0
発疹	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	2 (4.7%)
胸痛	0	1 (2.3%)
疲労	1 (0.4%)	0
滴下投与部位痛	0	1 (2.3%)
倦怠感	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	2 (0.9%)	0
糖尿病	1 (0.4%)	0
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9%)	0
喘息	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0
血管障害	2 (0.9%)	0
高血圧	2 (0.9%)	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0
内リンパ水腫	1 (0.4%)	0
耳管狭窄	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	0
肝機能異常	1 (0.4%)	0
免疫系障害	1 (0.4%)	0
食物アレルギー	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4%)	0
精神障害	1 (0.4%)	0
不眠症	1 (0.4%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-50. 国内外の臨床試験における副作用の発現頻度
（事象別、併合解析 2、併合解析 3）

器官別大分類 基本語	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
眼障害	78 (34.4%)	17 (39.5%)
結膜充血	44 (19.4%)	7 (16.3%)
角膜肥厚	15 (6.6%)	0
羞明	6 (2.6%)	6 (14.0%)
眼痛	5 (2.2%)	4 (9.3%)
黄斑浮腫	5 (2.2%)	0
前房内細胞	4 (1.8%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	4 (1.8%)	0
虹彩炎	3 (1.3%)	1 (2.3%)
眼刺激	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼部不快感	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼脂	1 (0.4%)	1 (2.3%)
眼そう痒症	2 (0.9%)	0
角膜後面沈着物	2 (0.9%)	0
眼充血	0	2 (4.7%)
網膜剥離	2 (0.9%)	0
霧視	0	2 (4.7%)
調節障害	1 (0.4%)	0
結膜浮腫	1 (0.4%)	0
角膜沈着物	0	1 (2.3%)
角膜障害	1 (0.4%)	0
眼乾燥	0	1 (2.3%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)	0
眼の異物感	0	1 (2.3%)
睫毛の成長	1 (0.4%)	0
点状角膜炎	1 (0.4%)	0
屈折障害	0	1 (2.3%)
臨床検査	1 (0.4%)	1 (2.3%)
角膜生体染色陽性	0	1 (2.3%)
白血球数増加	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3%)
滴下投与部位痛	0	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0
結膜炎	1 (0.4%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.2-51. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）

	01171503	
器官別大分類	01171504	33-002
基本語	01171506	33-003
重症度	(N=227)	(N=43)
眼障害	92 (40.5%)	18 (41.9%)
結膜充血	46 (20.3%)	7 (16.3%)
軽度	45 (19.8%)	6 (14.0%)
中等度	1 (0.4%)	1 (2.3%)
角膜肥厚	15 (6.6%)	0
軽度	15 (6.6%)	0
羞明	6 (2.6%)	6 (14.0%)
軽度	6 (2.6%)	6 (14.0%)
眼痛	7 (3.1%)	4 (9.3%)
軽度	7 (3.1%)	4 (9.3%)
霧視	4 (1.8%)	2 (4.7%)
軽度	4 (1.8%)	2 (4.7%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (2.2%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
中等度	3 (1.3%)	0
黄斑浮腫	5 (2.2%)	0
軽度	3 (1.3%)	0
中等度	2 (0.9%)	0
前房内細胞	4 (1.8%)	0
軽度	4 (1.8%)	0
虹彩炎	3 (1.3%)	1 (2.3%)
軽度	3 (1.3%)	1 (2.3%)
硝子体浮遊物	3 (1.3%)	1 (2.3%)
軽度	3 (1.3%)	1 (2.3%)
結膜出血	3 (1.3%)	0
軽度	3 (1.3%)	0
眼刺激	2 (0.9%)	1 (2.3%)
軽度	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼そう痒症	3 (1.3%)	0
軽度	3 (1.3%)	0
眼の異物感	2 (0.9%)	1 (2.3%)
軽度	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼部不快感	2 (0.9%)	1 (2.3%)
軽度	2 (0.9%)	1 (2.3%)
点状角膜炎	2 (0.9%)	1 (2.3%)
軽度	2 (0.9%)	1 (2.3%)
網膜出血	3 (1.3%)	0
軽度	3 (1.3%)	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
眼脂	1 (0.4%)	1 (2.3%)
軽度	1 (0.4%)	1 (2.3%)
角膜後面沈着物	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
黄斑線維症	1 (0.4%)	1 (2.3%)
軽度	1 (0.4%)	0
中等度	0	1 (2.3%)
眼充血	0	2 (4.7%)
軽度	0	2 (4.7%)
後嚢部混濁	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
網膜剥離	2 (0.9%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-51. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

	01171503	
器官別大分類	01171504	33-002
基本語	01171506	33-003
重症度	(N=227)	(N=43)
調節障害	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
眼瞼炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
白内障	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
霰粒腫	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
結膜浮腫	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
角膜沈着物	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
角膜障害	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
複視	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
眼乾燥	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
睫毛の成長	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
流涙増加	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
瞼板腺炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
視神経乳頭出血	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
屈折障害	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
網膜滲出物	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
閃輝暗点	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
視力障害	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
硝子体混濁	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	38 (16.7%)	3 (7.0%)
ウイルス性上気道感染	23 (10.1%)	0
軽度	23 (10.1%)	0
インフルエンザ	5 (2.2%)	0
軽度	4 (1.8%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
アデノウイルス結膜炎	3 (1.3%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
麦粒腫	3 (1.3%)	0
軽度	3 (1.3%)	0
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-51. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
上気道感染	0	2 (4.7%)
軽度	0	1 (2.3%)
中等度	0	1 (2.3%)
虫垂炎	1 (0.4%)	0
高度	1 (0.4%)	0
気管支炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
結膜炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
丹毒	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
せつ	0	1 (2.3%)
中等度	0	1 (2.3%)
外耳炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
咽頭炎	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
胃腸障害	15 (6.6%)	0
歯周病	4 (1.8%)	0
軽度	4 (1.8%)	0
便秘	3 (1.3%)	0
軽度	3 (1.3%)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
腹部不快感	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
腹部膨満	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
下痢	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
胃炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
大腸ポリープ	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
食道炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
歯の障害	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
歯の脱落	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
嘔吐	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.0%)	3 (7.0%)
節足動物刺傷	2 (0.9%)	2 (4.7%)
軽度	2 (0.9%)	2 (4.7%)
挫傷	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
眼外傷	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
転倒	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)

Confidential

表 2.7.4.2-51. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
仙骨骨折	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
靭帯捻挫	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
四肢損傷	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
肋骨骨折	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
歯牙破折	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
創傷	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
臨床検査	7 (3.1%)	2 (4.7%)
尿中ブドウ糖陽性	5 (2.2%)	0
軽度	5 (2.2%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
血中カリウム減少	0	1 (2.3%)
高度	0	1 (2.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
角膜生体染色陽性	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
白血球数増加	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (4.0%)	0
背部痛	5 (2.2%)	0
軽度	5 (2.2%)	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
変形性関節症	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
腱鞘炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
弾発指	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
神経系障害	6 (2.6%)	3 (7.0%)
頭痛	3 (1.3%)	2 (4.7%)
軽度	3 (1.3%)	2 (4.7%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
意識消失	0	1 (2.3%)
高度	0	1 (2.3%)
片頭痛	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-51. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
皮膚および皮下組織障害	9 (4.0%)	0
接触皮膚炎	3 (1.3%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
湿疹	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
皮脂欠乏症	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
蝶形皮疹	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
皮膚炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
皮膚乾燥	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
異汗性湿疹	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
発疹	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	2 (4.7%)
胸痛	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
疲労	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
滴下投与部位痛	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
倦怠感	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	2 (0.9%)	0
糖尿病	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
石灰沈着性関節周囲炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9%)	0
喘息	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
血管障害	2 (0.9%)	0
高血圧	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0
内リンパ水腫	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
耳管狭窄	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	0
肝機能異常	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-51. 国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
免疫系障害	1 (0.4%)	0
食物アレルギー	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
精神障害	1 (0.4%)	0
不眠症	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.2-52. 国内外の臨床試験における副作用の発現頻度（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
眼障害	78 (34.4%)	17 (39.5%)
結膜充血	44 (19.4%)	7 (16.3%)
軽度	43 (18.9%)	6 (14.0%)
中等度	1 (0.4%)	1 (2.3%)
角膜肥厚	15 (6.6%)	0
軽度	15 (6.6%)	0
羞明	6 (2.6%)	6 (14.0%)
軽度	6 (2.6%)	6 (14.0%)
眼痛	5 (2.2%)	4 (9.3%)
軽度	5 (2.2%)	4 (9.3%)
黄斑浮腫	5 (2.2%)	0
軽度	3 (1.3%)	0
中等度	2 (0.9%)	0
前房内細胞	4 (1.8%)	0
軽度	4 (1.8%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	4 (1.8%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
中等度	2 (0.9%)	0
虹彩炎	3 (1.3%)	1 (2.3%)
軽度	3 (1.3%)	1 (2.3%)
眼刺激	2 (0.9%)	1 (2.3%)
軽度	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼部不快感	2 (0.9%)	1 (2.3%)
軽度	2 (0.9%)	1 (2.3%)
眼脂	1 (0.4%)	1 (2.3%)
軽度	1 (0.4%)	1 (2.3%)
眼そう痒症	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0

Confidential

表 2.7.4.2-52. 国内外の臨床試験における副作用の発現頻度
（事象別、重症度別、併合解析 2、併合解析 3）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	01171503 01171504 01171506 (N=227)	 33-002 33-003 (N=43)
角膜後面沈着物	2 (0.9%)	0
軽度	2 (0.9%)	0
眼充血	0	2 (4.7%)
軽度	0	2 (4.7%)
網膜剥離	2 (0.9%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
中等度	1 (0.4%)	0
霧視	0	2 (4.7%)
軽度	0	2 (4.7%)
調節障害	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
結膜浮腫	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
角膜沈着物	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
角膜障害	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
眼乾燥	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
眼瞼紅斑	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
眼の異物感	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
睫毛の成長	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
点状角膜炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
屈折障害	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
臨床検査	1 (0.4%)	1 (2.3%)
角膜生体染色陽性	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
白血球数増加	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.3%)
滴下投与部位痛	0	1 (2.3%)
軽度	0	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0
結膜炎	1 (0.4%)	0
軽度	1 (0.4%)	0

0.002% DE-117 点眼液群のデータ
被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び虹彩炎に関する個別の文章による説明（叙述）は、第 5 部の治験総括報告書中に記載した。

- 第Ⅱ/Ⅲ相試験（01171503）：添付資料 5.3.5.1-1　122～123 ページ（ステージ 1）
  168～171 ページ（ステージ 2）
- 第Ⅲ相試験（01171504）：添付資料 5.3.5.2-3　116～135 ページ
- 第Ⅲ相試験（01171506）：添付資料 5.3.5.2-2　89～92 ページ

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における臨床検査値の推移を表 2.7.4.7-2 から表 2.7.4.7-4 に、変化量の推移を表 2.7.4.7-5 から表 2.7.4.7-6 に、異常変動が認められた症例の割合を表 2.7.4.7-7 から表 2.7.4.7-9 に示した。また、臨床検査測定機関における基準値を表 2.7.4.7-18 に示した。

いずれの群においてもベースラインから Week 4 までの各臨床検査値に大きな変動は認められなかった。

（2） 併合解析 2

臨床検査値の推移を表 2.7.4.7-10 から表 2.7.4.7-12 に、変化量の推移を表 2.7.4.7-13 から表 2.7.4.7-14 に、異常変動が認められた症例の割合を表 2.7.4.7-15 から表 2.7.4.7-17 に示した。また、臨床検査測定機関における基準値を表 2.7.4.7-18 に示した。

ベースラインから Week 52 までの各臨床検査値に大きな変動は認められなかった。

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

2.7.4.4.1 血圧・脈拍数

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における血圧・脈拍数の推移を表 2.7.4.7-19 に、変化量の推移を表 2.7.4.7-20 に、異常変動が認められた症例の割合を表 2.7.4.7-21 に示した。

いずれの群においてもベースラインから Week 4 までの血圧・脈拍数に大きな変動は認められなかった。

（2） 併合解析 2

併合解析 2 における血圧・脈拍数の推移を表 2.7.4.7-22 に、変化量の推移を表 2.7.4.7-23 に、異常変動が認められた症例の割合を表 2.7.4.7-24 に示した。

ベースラインから Week 52 までの血圧・脈拍数に大きな変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

健康成人男性を対象とした 01171502 試験において、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用の潜在的可能性を検討するために 12 誘導心電図を実施した。すべての症例のすべての測定時点において QC/QTc を含む心電図波形に異常は認められなかった。

2.7.4.4.3 眼科的検査

2.7.4.4.3.1 前房蛋白

01171502 試験における前房蛋白の推移を表 2.7.4.4-1 に、変化量推移を表 2.7.4.4-2 に示した。

日本人及び白人における前房蛋白の変化量はベースラインから Day 8 にかけわずかな変動を示したものの、関連する細隙灯顕微鏡検査の前房セル及び前房フレアのスコアはいずれの症例においてもベースラインから変動は無く、臨床的意義のある変動ではないと考えられた。

なお、日本人と白人の前房蛋白の推移に大きな差異は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4.4-1. 前房蛋白（01171502 試験）

Analysis Visit	Analysis Timepoint	Aqueous flare (photon counts/ms)	Japanese (N=7)	White (N=7)	Overall (N=14)
Day 1	08:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	5.64 (1.45)	4.43 (3.08)	5.04 (2.40)
		中央値	5.60	3.80	4.60
		最小値, 最大値	3.9, 7.7	1.2, 9.6	1.2, 9.6
	11:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	4.77 (1.23)	3.71 (1.66)	4.24 (1.51)
		中央値	4.70	4.20	4.35
		最小値, 最大値	3.3, 7.2	1.3, 5.4	1.3, 7.2
	21:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	4.99 (1.65)	3.21 (1.51)	4.10 (1.78)
		中央値	4.80	2.90	4.35
		最小値, 最大値	2.4, 6.7	1.2, 5.3	1.2, 6.7
Day 3	08:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	8.03 (3.60)	1.97 (0.75)	5.00 (4.01)
		中央値	6.80	1.90	3.55
		最小値, 最大値	4.0, 13.9	1.1, 3.1	1.1, 13.9
	11:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	7.73 (4.27)	3.83 (2.36)	5.78 (3.88)
		中央値	6.20	2.70	5.70
		最小値, 最大値	3.2, 15.7	1.6, 7.2	1.6, 15.7
	21:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	8.43 (5.64)	3.46 (2.54)	5.94 (4.93)
		中央値	5.70	3.70	5.00
		最小値, 最大値	4.5, 19.8	0.9, 7.3	0.9, 19.8
Day 7	08:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	13.74 (7.26)	7.63 (4.83)	10.69 (6.72)
		中央値	10.80	6.80	9.00
		最小値, 最大値	6.7, 27.1	2.8, 16.0	2.8, 27.1
	11:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	8.86 (5.00)	4.30 (3.48)	6.58 (4.77)
		中央値	6.70	2.90	6.40
		最小値, 最大値	5.4, 19.4	1.0, 9.7	1.0, 19.4
	21:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	11.64 (7.13)	4.97 (3.89)	8.31 (6.51)
		中央値	8.10	3.50	6.00
		最小値, 最大値	5.6, 23.8	0.9, 11.6	0.9, 23.8
Day 8	09:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	11.61 (5.97)	6.26 (4.20)	8.94 (5.68)
		中央値	10.30	4.30	8.75
		最小値, 最大値	6.1, 22.2	1.6, 12.5	1.6, 22.2

表 2.7.4.4-2. ベースラインからの前房蛋白変化量（01171502 試験）

Analysis Visit	Analysis Timepoint	Change from Baseline (photon counts/ms)	Japanese (N=7)	White (N=7)	Overall (N=14)
Day 1	11:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	-0.87 (2.20)	-0.71 (2.56)	-0.79 (2.29)
		中央値	-0.60	-0.60	-0.60
		最小値, 最大値	-4.4, 2.5	-4.2, 2.9	-4.4, 2.9
	21:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	-0.66 (2.07)	-1.21 (2.98)	-0.94 (2.48)
		中央値	-0.90	0.50	-0.20
		最小値, 最大値	-4.2, 2.0	-6.7, 1.5	-6.7, 2.0
Day 3	08:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	2.39 (3.41)	-2.46 (2.97)	-0.04 (3.97)
		中央値	1.00	-1.10	-0.55
		最小値, 最大値	-0.9, 6.9	-7.7, -0.1	-7.7, 6.9
	11:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	2.09 (3.89)	-0.60 (1.32)	0.74 (3.12)
		中央値	2.10	-0.90	0.05
		最小値, 最大値	-2.9, 8.0	-2.4, 1.6	-2.9, 8.0
	21:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	2.79 (5.05)	-0.97 (2.05)	0.91 (4.18)
		中央値	0.90	-0.40	0.00
		最小値, 最大値	-2.2, 12.1	-3.8, 2.2	-3.8, 12.1
Day 7	08:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	8.10 (6.89)	3.20 (4.79)	5.65 (6.25)
		中央値	4.30	1.60	3.15
		最小値, 最大値	1.0, 19.4	0.5, 13.9	0.5, 19.4
	11:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	3.21 (4.38)	-0.13 (2.99)	1.54 (4.00)
		中央値	1.20	-0.90	0.65
		最小値, 最大値	-0.7, 11.7	-3.3, 5.3	-3.3, 11.7
	21:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	6.00 (6.93)	0.54 (4.16)	3.27 (6.18)
		中央値	1.50	-0.40	1.05
		最小値, 最大値	-0.1, 16.1	-5.9, 7.1	-5.9, 16.1
Day 8	09:00	例数	7	7	14
		平均値（標準偏差）	5.97 (5.67)	1.83 (2.77)	3.90 (4.80)
		中央値	2.90	1.80	2.35
		最小値, 最大値	0.7, 14.5	-1.1, 7.2	-1.1, 14.5

2.7.4.4.3.2 細隙灯顕微鏡検査

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における各細隙顕微鏡検査スコアの推移を表 2.7.4.7-25 に、各項目において 2 段階以上スコアが悪化した症例の割合を表 2.7.4.7-26 に示した。

0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群において結膜充血のスコアが 1 以上の症例の割合は Week 1 で増加し、Week 4 に至るまでほぼ一定であった。0.005% ラタノプロスト点眼液群においても結膜充血のスコアが 1 以上の症例の割合は Week 1 で増加し、Week 4 に至るまでほぼ一定であったものの、その割合は DE-117 点眼液両群に比べ小さかった。プラセボ点眼液群においてスコアが 1 以上の症例の割合に変動は認められなかった。また、結膜充血のスコアがベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例の割合（評価眼/非評価眼）は、0.002% DE-117 点眼液群では Week 1 で 4.3%（5/116 例）/4.3%（5/116 例）、Week 2 で 4.3%（5/115 例）/5.2%（6/115 例）、Week 4 で 5.3%（6/114 例）/5.3%（6/114 例）、0.0025% DE-117 点眼液群ではすべての来院日で 0.0%/0.0%であった。また、0.005% ラタノプロスト点眼液群では Week 1 で 2.1%（2/96 例）/2.1%（2/96 例）、Week 2 で 2.1%（2/95 例）/2.1%（2/95 例）、Week 4 で 3.2%（3/95 例）/2.1%（2/95 例）、プラセボ点眼液群ではすべての来院日で 0.0%/0.0%であった。以上から、DE-117 点眼液の投与によって結膜充血スコアは主に点眼開始直後に変動し、Week 4 に至るまで大きな悪化はなく推移するものと考えられた。

その他の細隙灯顕微鏡検査項目については、ベースラインから Week 4 までスコアに大きな変動は認められなかった。

（2） 併合解析 2

併合解析 2 における各細隙顕微鏡検査スコアの推移を表 2.7.4.7-27 に、各項目において 2 段階以上スコアが悪化した症例の割合を表 2.7.4.7-28 に示した。

結膜充血のスコアが 1 以上の症例の割合は Week 1 で増加し、Week 52 に至るまで減少傾向を示した。また、結膜充血のスコアがベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例の割合（評価眼/非評価眼）は、Week 1 で 4.3%（6/141 例）/4.3%（6/141 例）、Week 2 で 2.7%（6/226 例）/3.1%（7/226 例）、Week 4 で 3.1%（7/223 例）/3.1%（7/223 例）、Week 8 で 1.2%（1/85 例）/1.2%（1/85 例）、Week 12 で 0.0%（0/80 例）/0.0%（0/80 例）、Week 26 で 0.0%（0/77 例）/0.0%（0/77 例）、Week 40 で 0.0%（0/73 例）/0.0%（0/73 例）、Week 52 で 0.0%（0/71 例）/0.0%（0/71 例）であり、0.002% DE-117 点眼液点眼開始直後に一時的に結膜充血スコアは悪化したものの Week 52 までに治験開始前の状態に回復したことが確認された。また、有害事象の結膜充血の本剤投与後から発現までの日数を表 2.7.4.4-3 に示した。有害事象の結膜充血の本剤投与後から発現までの日数の平均値は8.9 日であり、本結果からも結膜充血は本剤開点眼開始直後に発現することが確認された。

その他の細隙灯顕微鏡検査項目については、ベースラインから Week 52 までスコアに大きな変動は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4.4-3. 有害事象の結膜充血の本剤投与後から発現までの日数（併合解析 2）

発現までの日数 (日)	0.002% (N=227)
例数	46
平均値（標準偏差）	8.9 (20.6)
中央値	3.0
最小値, 最大値	1, 133

2.7.4.4.3.3 視力検査

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における LogMAR 視力の推移を表 2.7.4.7-29 に、変化量推移を表 2.7.4.7-30 に、LogMAR 視力がベースラインから 0.2 以上悪化した症例の割合を表 2.7.4.7-31 に示した。

いずれの群においてもベースラインから Week 4 までの LogMAR 視力に大きな変動は認められなかった。

（2） 併合解析 2

併合解析 2 における LogMAR 視力の推移を表 2.7.4.7-32 に、変化量推移を表 2.7.4.7-33 に、LogMAR 視力がベースラインから 0.2 以上悪化した症例の割合を表 2.7.4.7-34 に示した。

ベースラインから Week 52 までの LogMAR 視力に大きな変動は認められなかった

2.7.4.4.3.4 中心角膜厚

（1） 併合解析 1

併合解析 1 における中心角膜厚を表 2.7.4.4-4 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.4.4-5 に、ベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合を表 2.7.4.4-6 に示した。

0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群における中心角膜厚は Week 1 から増加が認められ、Week 4 までのベースラインからの変化量の平均値は約 20 µm であった。一方、プラセボ点眼液群における変化量の平均値は約 5 µm、0.005% ラタノプロスト点眼液群において変動はほとんど認められなかった。また、中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合は、0.005% ラタノプロスト点眼液群では Week 4 の評価眼/非評価眼においてそれぞれ 1.1%（1/94 例）/0.0%（0/94 例）、0.002% DE-117 点眼液群では Week 1、Week 2 及び Week 4 の評価眼/非評価眼においてそれぞれ 2.6%（3/116 例）/4.3%（5/116 例）、0.9%（1/115 例）/1.7%（2/115 例）及び 4.5%（5/112 例）/3.6%（4/112 例）、0.0025% DE-117 点眼液群では Week 1、Week 2 及び Week 4 の評価眼/非評価眼においてそれぞれ 18.2%（4/22 例）/9.1%（2/22 例）、9.1%（2/22 例）/4.5%（1/22 例）及び 9.5%（2/21 例）/4.8%（1/21 例）に認められた。いずれの症例においても視力低下等の随伴症状や角膜浮腫、角膜混濁等の関連する有害事象は認められなかった。

以上、中心角膜厚の増加は DE-117 点眼液に特徴的な事象と考えられるものの、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.4-4. 中心角膜厚（評価眼・非評価眼、併合解析 1）

		Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Analysis Visit	Central Corneal Thickness (μm)	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Screening	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	552.9	549.6	548.6	550.6	550.8	549.4	555.7	552.9
		(29.2)	(31.0)	(30.3)	(29.9)	(23.2)	(28.0)	(29.7)	(31.4)
	中央値	561.0	549.0	550.5	553.0	549.5	558.0	558.5	558.5
	最小値, 最大値	497, 599	481, 594	481, 600	481, 598	504, 588	489, 583	489, 600	482, 600
Baseline	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	546.3	547.9	551.1	550.5	552.0	548.9	553.3	551.0
		(28.4)	(34.7)	(31.4)	(31.5)	(25.2)	(33.9)	(28.5)	(31.1)
	中央値	538.0	543.0	551.5	550.0	560.0	560.0	555.0	551.5
	最小値, 最大値	490, 595	472, 607	482, 608	476, 610	501, 591	453, 591	489, 615	473, 619
Week 1	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	546.8	545.8	567.4	570.1	575.3	572.5	553.2	551.7
		(31.5)	(29.7)	(35.1)	(37.0)	(32.9)	(36.8)	(29.5)	(33.2)
	中央値	545.0	551.0	567.0	568.5	579.0	589.0	552.5	554.0
	最小値, 最大値	495, 604	489, 590	490, 656	473, 661	520, 641	485, 614	485, 605	452, 617
Week 2	例数	18	18	115	115	22	22	95	95
	平均値（標準偏差）	550.1	548.2	566.3	565.7	572.3	568.8	553.4	551.2
		(24.9)	(28.1)	(34.7)	(34.2)	(28.1)	(31.8)	(29.2)	(32.2)
	中央値	553.5	546.5	568.0	562.0	574.0	570.5	555.0	552.0
	最小値, 最大値	515, 586	511, 585	460, 644	457, 640	514, 617	496, 607	486, 609	440, 622
Week 4	例数	18	18	112	112	21	21	94	94
	平均値（標準偏差）	553.2	547.9	567.0	566.4	566.6	567.1	554.5	551.9
		(25.8)	(25.1)	(36.2)	(35.8)	(23.3)	(27.3)	(29.4)	(30.7)
	中央値	549.0	544.0	569.5	563.5	568.0	577.0	556.0	554.0
	最小値, 最大値	510, 590	511, 593	482, 684	456, 658	530, 599	504, 604	492, 617	456, 615

Confidential

表 2.7.4.4-5. ベースラインからの中心角膜厚変化量（評価眼・非評価眼、併合解析 1）

		Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Analysis Visit	Change from Baseline (μm)	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Week 1	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	0.6 (18.9)	-2.1 (12.0)	16.3 (19.7)	19.6 (18.9)	23.3 (21.3)	23.6 (16.5)	-0.1 (11.7)	0.6 (12.0)
	中央値	3.0	0.0	16.5	19.0	17.5	25.0	0.0	0.0
	最小値, 最大値	-68, 26	-24, 17	-48, 91	-27, 96	-7, 68	-6, 60	-27, 33	-27, 39
Week 2	例数	18	18	115	115	22	22	95	95
	平均値（標準偏差）	4.8 (13.6)	1.5 (15.8)	15.1 (16.2)	15.1 (16.5)	20.4 (17.5)	19.9 (16.4)	0.5 (10.5)	0.6 (11.9)
	中央値	2.0	3.0	13.0	14.0	17.0	18.5	0.0	1.0
	最小値, 最大値	-17, 39	-23, 46	-33, 58	-35, 65	0, 69	-5, 53	-26, 36	-38, 36
Week 4	例数	18	18	112	112	21	21	94	94
	平均値（標準偏差）	7.9 (15.4)	1.3 (21.9)	15.6 (19.1)	15.4 (18.0)	16.5 (18.8)	20.2 (15.1)	1.9 (14.8)	1.5 (12.5)
	中央値	6.0	-1.0	15.0	13.0	15.0	16.0	-0.5	0.0
	最小値, 最大値	-9, 61	-40, 73	-63, 91	-43, 70	-15, 54	-3, 51	-22, 77	-22, 42

表 2.7.4.4-6. 中心角膜厚がベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合（評価眼・非評価眼、併合解析 1）

		Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Analysis Visit	Central Corneal Thickness	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
	Increase from Baseline > 50 μm	0	0	3 (2.6%)	5 (4.3%)	4 (18.2%)	2 (9.1%)	0	0
Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
	Increase from Baseline > 50 μm	0	0	1 (0.9%)	2 (1.7%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	0	0
Week 4	n	18	18	112	112	21	21	94	94
	Increase from Baseline > 50 μm	1 (5.6%)	1 (5.6%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)	1 (1.1%)	0

（2） 併合解析 2

併合解析 2 における中心角膜厚を表 2.7.4.4-7 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.4.4-8 に、ベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合を表 2.7.4.4-9 に示した。

0.002% DE-117 点眼液の点眼により、Week 1 から中心角膜厚の増加が認められ、Week 52 までのベースラインからの変化量の平均値は約 15 μm であり、経時的に変化量が増加する傾向は認められなかった。また、中心角膜厚がベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合は、Week 52 に至るまでに 2.7～ 6.5%（評価眼）、1.2～ 8.6%（非評価眼）に認められたが、経時的に変化量が増加する傾向は認められなかった。いずれの症例においても視力低下等の随伴症状や角膜浮腫、角膜混濁等の関連する有害事象は認められなかった。

以上、本剤の点眼により中心角膜厚が増加するものの投与後 1 週以降から経時的に増加する傾向はなく、臨床的にも問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.4-7. 中心角膜厚（評価眼・非評価眼、併合解析 2）

		0.002% (N=227)	
Analysis Visit	Central Corneal Thickness (um)	Study Eye	Non-Study Eye
Screening	例数	227	227
	平均値（標準偏差）	545.7 (31.8)	547.1 (30.9)
	中央値	548.0	547.0
	最小値, 最大値	480, 600	481, 599
Baseline	例数	227	227
	平均値（標準偏差）	546.6 (32.1)	547.0 (31.7)
	中央値	549.0	546.0
	最小値, 最大値	446, 608	473, 610
Week 1	例数	141	141
	平均値（標準偏差）	567.2 (34.8)	569.6 (36.3)
	中央値	567.0	568.0
	最小値, 最大値	485, 656	473, 661
Week 2	例数	226	226
	平均値（標準偏差）	560.2 (35.4)	559.5 (34.9)
	中央値	560.0	559.0
	最小値, 最大値	460, 644	457, 640
Week 4	例数	221	221
	平均値（標準偏差）	560.9 (36.5)	560.9 (36.3)
	中央値	561.0	559.0
	最小値, 最大値	477, 684	451, 658
Week 8	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	551.5 (35.1)	551.5 (34.2)
	中央値	551.0	553.0
	最小値, 最大値	482, 637	464, 639
Week 12	例数	79	79
	平均値（標準偏差）	551.9 (33.9)	553.5 (33.1)
	中央値	555.0	555.0
	最小値, 最大値	471, 616	487, 617
Week 26	例数	77	77
	平均値（標準偏差）	558.4 (35.7)	556.3 (35.4)
	中央値	559.0	555.0
	最小値, 最大値	490, 630	483, 629
Week 40	例数	70	70
	平均値（標準偏差）	552.3 (32.5)	554.6 (34.5)
	中央値	552.5	556.0
	最小値, 最大値	483, 637	487, 638
Week 52	例数	68	68
	平均値（標準偏差）	553.5 (32.7)	557.0 (33.7)
	中央値	557.0	557.5
	最小値, 最大値	477, 621	469, 621

表 2.7.4.4-8. ベースラインからの中心角膜厚変化量（評価眼・非評価眼、併合解析 2）

		0.002% (N=227)	
Analysis Visit	Change from Baseline (um)	Study Eye	Non-Study Eye
Week 1	例数	141	141
	平均値（標準偏差）	15.3 (19.2)	18.2 (19.0)
	中央値	13.0	16.0
	最小値, 最大値	-48, 91	-27, 96
Week 2	例数	226	226
	平均値（標準偏差）	13.5 (17.4)	12.4 (17.2)
	中央値	11.0	11.0
	最小値, 最大値	-53, 75	-37, 65
Week 4	例数	221	221
	平均値（標準偏差）	14.3 (16.9)	13.7 (17.9)
	中央値	13.0	13.0
	最小値, 最大値	-63, 91	-84, 70
Week 8	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	14.0 (19.1)	12.3 (16.7)
	中央値	11.0	13.0
	最小値, 最大値	-28, 93	-35, 52
Week 12	例数	79	79
	平均値（標準偏差）	14.8 (15.1)	14.4 (15.8)
	中央値	14.0	13.0
	最小値, 最大値	-36, 57	-23, 64
Week 26	例数	77	77
	平均値（標準偏差）	21.9 (17.6)	17.9 (18.3)
	中央値	16.0	15.0
	最小値, 最大値	-16, 69	-26, 69
Week 40	例数	70	70
	平均値（標準偏差）	15.9 (16.1)	16.0 (19.0)
	中央値	13.0	13.5
	最小値, 最大値	-15, 66	-21, 69
Week 52	例数	68	68
	平均値（標準偏差）	17.8 (16.6)	18.9 (20.9)
	中央値	16.5	15.0
	最小値, 最大値	-16, 61	-56, 67

表 2.7.4.4-9. 中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合（評価眼・非評価眼、併合解析 2）

		0.002% (N=227)	
Analysis Visit	Central Corneal Thickness	Study Eye	Non-Study Eye
Week 1	n	141	141
	Increase from Baseline > 50 um	4 (2.8%)	6 (4.3%)
Week 2	n	226	226
	Increase from Baseline > 50 um	6 (2.7%)	4 (1.8%)
Week 4	n	221	221
	Increase from Baseline > 50 um	7 (3.2%)	6 (2.7%)
Week 8	n	85	85
	Increase from Baseline > 50 um	4 (4.7%)	1 (1.2%)
Week 12	n	79	79
	Increase from Baseline > 50 um	3 (3.8%)	1 (1.3%)
Week 26	n	77	77
	Increase from Baseline > 50 um	5 (6.5%)	5 (6.5%)
Week 40	n	70	70
	Increase from Baseline > 50 um	2 (2.9%)	6 (8.6%)
Week 52	n	68	68
	Increase from Baseline > 50 um	3 (4.4%)	5 (7.4%)

2.7.4.4.3.5 角膜内皮細胞密度

01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液単剤療法群（グループ 1 及びグループ 2）における角膜内皮細胞密度の推移を表 2.7.4.4-10 に、変化量の推移を表 2.7.4.4-11 に示した。

ベースラインから Week 52 までの角膜内皮細胞密度変化量（平均値±標準偏差）は評価眼において-17.8±247.2～ -101.1±321.4 cells/mm^2、非評価眼において 14.0±261.1～ -96.9±334.8 cells/mm^2 であり、変化量は小さいことから臨床的意義はなく、本剤による角膜内皮細胞密度への影響はないと考えられた。

Confidential

表 2.7.4.4-10. 角膜内皮細胞密度（評価眼・非評価眼、01171504 試験）

		0.002% (N=85)	
Analysis Visit	Corneal Endothelial Cell Density (cells/mm^2)	Study Eye	Non-Study Eye
Screening	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	2583.5 (308.4)	2602.4 (309.2)
	中央値	2597.0	2636.0
	最小値, 最大値	2000, 3273	1766, 3311
Baseline	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	2591.0 (327.0)	2577.5 (330.2)
	中央値	2624.0	2586.0
	最小値, 最大値	1824, 3322	1959, 3412
Week 2	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	2548.3 (340.0)	2581.3 (335.9)
	中央値	2556.0	2538.0
	最小値, 最大値	1623, 3472	1730, 3558
Week 4	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	2573.2 (305.8)	2591.4 (317.0)
	中央値	2551.0	2572.0
	最小値, 最大値	1838, 3267	1814, 3533
Week 8	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	2551.5 (313.5)	2546.4 (332.1)
	中央値	2555.0	2525.0
	最小値, 最大値	1694, 3236	1516, 3176
Week 12	例数	79	79
	平均値（標準偏差）	2564.5 (320.3)	2563.1 (341.6)
	中央値	2604.0	2550.0
	最小値, 最大値	1834, 3258	1303, 3224
Week 26	例数	77	77
	平均値（標準偏差）	2502.6 (374.4)	2495.7 (400.2)
	中央値	2525.0	2532.0
	最小値, 最大値	1413, 3155	1380, 3077
Week 40	例数	70	70
	平均値（標準偏差）	2579.0 (317.0)	2592.7 (286.8)
	中央値	2624.5	2600.5
	最小値, 最大値	1912, 3341	1821, 3354
Week 52	例数	68	68
	平均値（標準偏差）	2578.3 (343.1)	2560.6 (354.4)
	中央値	2593.5	2557.5
	最小値, 最大値	1620, 3341	1385, 3144

表 2.7.4.4-11. ベースラインからの角膜内皮細胞密度変化量
（評価眼・非評価眼、01171504 試験）

		0.002% (N=85)	
Analysis Visit	Change from Baseline (cells/mm^2)	Study Eye	Non-Study Eye
Week 2	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	-42.7 (205.5)	3.8 (277.9)
	中央値	-42.0	2.0
	最小値, 最大値	-505, 656	-746, 1077
Week 4	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	-17.8 (247.2)	14.0 (261.1)
	中央値	0.0	0.0
	最小値, 最大値	-878, 1085	-749, 1054
Week 8	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	-39.5 (227.2)	-31.0 (278.5)
	中央値	-8.0	0.0
	最小値, 最大値	-1095, 410	-1495, 729
Week 12	例数	79	79
	平均値（標準偏差）	-27.4 (204.0)	-20.9 (267.4)
	中央値	0.0	0.0
	最小値, 最大値	-1025, 425	-1638, 518
Week 26	例数	77	77
	平均値（標準偏差）	-101.1 (321.4)	-96.9 (334.8)
	中央値	-49.0	-6.0
	最小値, 最大値	-1373, 514	-1441, 421
Week 40	例数	70	70
	平均値（標準偏差）	-41.8 (219.7)	-1.0 (199.0)
	中央値	-26.0	0.0
	最小値, 最大値	-557, 581	-795, 449
Week 52	例数	68	68
	平均値（標準偏差）	-54.4 (283.9)	-42.3 (286.9)
	中央値	-3.5	-0.5
	最小値, 最大値	-1258, 581	-1070, 434

Confidential

2.7.4.4.3.6 屈折度数及び角膜屈折力

01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液単剤療法群（グループ 1 及びグループ 2）における屈折度数及び角膜屈折力の推移を表 2.7.4.4-12 に、変化量の推移を表 2.7.4.4-13 に示した。

ベースラインから Week 52 までの球面屈折度数の変化量（平均値±標準偏差）は評価眼において-0.135±0.416～ 0.068±0.397 D、非評価眼において-0.143±0.399～ 0.025±0.462 D、円柱屈折度数の変化量（平均値±標準偏差）は評価眼において-0.149±0.416～ -0.002±0.365 D、非評価眼において-0.032±0.532～ 0.051±0.429 D、弱主経線における角膜屈折力の変化量（平均値±標準偏差）は評価眼において-0.182±0.470～ -0.024±0.312 D、非評価眼において-0.123±0.370～ 0.050±0.501 D、強主経線における角膜屈折力の変化量（平均値±標準偏差）は評価眼において-0.107±0.283～ 0.020±0.392 D、非評価眼において-0.043±0.447～ 0.144±0.637 D であった。いずれも、変化量は小さいことから臨床的意義はなく、本剤が屈折度数及び角膜屈折力に与える影響はないと考えられた。

表 2.7.4.4-12. 屈折度数及び角膜屈折力（評価眼・非評価眼、01171504 試験）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Auto Ref-Keratometry	Study Eye	Non-Study Eye
Refractive index(spherical)	Screening	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.694 (3.477)	-1.376 (3.069)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-13.50, 4.75	-9.25, 4.25
	Baseline	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.764 (3.442)	-1.463 (3.097)
		中央値	-0.750	-1.000
		最小値, 最大値	-14.00, 4.00	-9.25, 4.75
	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.696 (3.498)	-1.469 (3.126)
		中央値	-0.750	-1.000
		最小値, 最大値	-14.00, 5.00	-9.50, 4.50
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.827 (3.526)	-1.528 (3.169)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-14.00, 4.00	-9.75, 5.00
	Week 8	例数	85	84
		平均値（標準偏差）	-1.861 (3.401)	-1.504 (3.172)
		中央値	-1.060	-1.000
		最小値, 最大値	-14.00, 4.00	-9.25, 4.50
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	-1.973 (3.558)	-1.685 (3.119)
		中央値	-1.350	-1.250
		最小値, 最大値	-14.75, 4.00	-9.00, 4.75
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	-1.863 (3.556)	-1.550 (3.106)
		中央値	-1.140	-0.960
		最小値, 最大値	-15.00, 4.50	-10.00, 4.25

Confidential

表 2.7.4.4-12. 屈折度数及び角膜屈折力（評価眼・非評価眼、01171504 試験）（続き）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Auto Ref-Keratometry	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 40	例数	73	73
		平均値（標準偏差）	-1.655 (3.524)	-1.418 (3.118)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-14.50, 5.00	-8.75, 5.25
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	-1.584 (3.628)	-1.315 (3.124)
		中央値	-0.990	-0.875
		最小値, 最大値	-14.75, 4.50	-8.75, 4.75
Refractive index(cylindrical)	Screening	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.275 (0.876)	-1.212 (0.785)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-4.00, 0.00	-3.25, 0.00
	Baseline	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.236 (0.893)	-1.225 (0.768)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-4.25, -0.09	-3.25, 0.00
	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.385 (0.905)	-1.188 (0.812)
		中央値	-1.250	-1.000
		最小値, 最大値	-4.00, 0.00	-3.75, 0.00
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-1.299 (0.853)	-1.257 (0.885)
		中央値	-1.000	-1.250
		最小値, 最大値	-4.00, -0.19	-3.75, 1.50
	Week 8	例数	85	84
		平均値（標準偏差）	-1.297 (0.865)	-1.226 (0.912)
		中央値	-1.000	-1.080
		最小値, 最大値	-4.00, 0.00	-5.50, 0.00
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	-1.256 (0.884)	-1.176 (0.740)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-4.00, 0.00	-3.00, 0.00
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	-1.336 (0.863)	-1.174 (0.755)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-4.00, -0.14	-3.25, -0.25
	Week 40	例数	73	73
		平均値（標準偏差）	-1.313 (0.874)	-1.185 (0.736)
		中央値	-1.000	-1.000
		最小値, 最大値	-3.75, 0.00	-3.25, 0.00
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	-1.320 (0.898)	-1.222 (0.759)
		中央値	-1.000	-1.250
		最小値, 最大値	-4.00, -0.25	-3.00, 0.00

Confidential

表 2.7.4.4-12. 屈折度数及び角膜屈折力（評価眼・非評価眼、01171504 試験）（続き）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Auto Ref-Keratometry	Study Eye	Non-Study Eye
Refractive Power of Cornea(Flattest Median)	Screening	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	43.561 (1.498)	43.479 (1.511)
		中央値	43.500	43.500
		最小値, 最大値	38.00, 47.00	38.25, 46.75
	Baseline	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	43.540 (1.513)	43.489 (1.536)
		中央値	43.500	43.660
		最小値, 最大値	38.00, 47.00	38.25, 47.00
	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	43.490 (1.551)	43.447 (1.538)
		中央値	43.500	43.500
		最小値, 最大値	38.00, 46.75	38.25, 47.00
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	43.497 (1.580)	43.539 (1.658)
		中央値	43.500	43.500
		最小値, 最大値	38.25, 47.00	38.25, 47.25
	Week 8	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	43.490 (1.574)	43.440 (1.574)
		中央値	43.500	43.380
		最小値, 最大値	38.25, 47.00	38.25, 46.75
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	43.564 (1.567)	43.463 (1.540)
		中央値	43.500	43.500
		最小値, 最大値	38.00, 47.25	38.25, 46.75
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	43.522 (1.538)	43.423 (1.542)
		中央値	43.500	43.500
		最小値, 最大値	38.00, 47.00	38.25, 46.50
	Week 40	例数	72	72
		平均値（標準偏差）	43.431 (1.570)	43.408 (1.628)
		中央値	43.500	43.500
		最小値, 最大値	38.00, 46.50	38.25, 46.50
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	43.468 (1.549)	43.349 (1.570)
		中央値	43.500	43.550
		最小値, 最大値	38.00, 46.75	38.25, 46.50
Refractive Power of Cornea(Steepest Median)	Screening	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	44.487 (1.612)	44.393 (1.580)
		中央値	44.700	44.410
		最小値, 最大値	38.25, 47.75	39.00, 47.50
	Baseline	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	44.485 (1.622)	44.367 (1.599)
		中央値	44.700	44.350
		最小値, 最大値	38.25, 47.50	39.00, 47.75

Confidential

表 2.7.4.4-12. 屈折度数及び角膜屈折力（評価眼・非評価眼、01171504 試験）（続き）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Auto Ref-Keratometry	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	44.470 (1.639)	44.385 (1.608)
		中央値	44.490	44.290
		最小値, 最大値	38.25, 47.50	39.00, 47.50
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	44.505 (1.679)	44.511 (1.740)
		中央値	44.640	44.500
		最小値, 最大値	38.25, 47.75	39.00, 49.25
	Week 8	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	44.487 (1.654)	44.368 (1.607)
		中央値	44.500	44.350
		最小値, 最大値	38.25, 47.25	39.00, 47.40
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	44.507 (1.624)	44.338 (1.593)
		中央値	44.750	44.500
		最小値, 最大値	38.25, 48.00	39.00, 48.00
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	44.488 (1.672)	44.348 (1.640)
		中央値	44.750	44.290
		最小値, 最大値	38.25, 48.00	39.00, 48.00
	Week 40	例数	72	72
		平均値（標準偏差）	44.420 (1.641)	44.352 (1.681)
		中央値	44.540	44.410
		最小値, 最大値	38.25, 47.25	39.00, 47.75
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	44.422 (1.653)	44.329 (1.665)
		中央値	44.610	44.330
		最小値, 最大値	38.25, 47.50	38.75, 47.75

表 2.7.4.4-13. ベースラインからの屈折度数及び角膜屈折力変化量（評価眼・非評価眼、01171504 試験）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Study Eye	Non-Study Eye
Refractive index(spherical)	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	0.068 (0.397)	-0.006 (0.392)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-0.75, 1.50	-1.50, 1.50
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-0.063 (0.403)	-0.065 (0.446)
		中央値	0.000	-0.030
		最小値, 最大値	-1.75, 1.00	-1.25, 1.25

表 2.7.4.4-13. ベースラインからの屈折度数及び角膜屈折力変化量（評価眼・非評価眼、01171504 試験）（続き）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 8	例数	85	84
		平均値（標準偏差）	-0.097 (0.435)	-0.063 (0.517)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.25, 2.00	-1.25, 2.75
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	-0.135 (0.416)	-0.143 (0.399)
		中央値	-0.250	-0.040
		最小値, 最大値	-1.25, 0.75	-1.12, 1.00
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	-0.124 (0.411)	-0.108 (0.414)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.25, 1.00	-1.00, 1.00
	Week 40	例数	73	73
		平均値（標準偏差）	0.028 (0.444)	-0.017 (0.447)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.00, 1.50	-1.25, 1.00
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	0.057 (0.417)	0.025 (0.462)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.00, 1.25	-1.25, 1.00
Refractive index(cylindrical)	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-0.149 (0.416)	0.037 (0.439)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-2.00, 1.00	-2.25, 1.50
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-0.063 (0.378)	-0.032 (0.532)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-0.75, 1.75	-1.75, 2.50
	Week 8	例数	85	84
		平均値（標準偏差）	-0.061 (0.368)	-0.022 (0.594)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.50, 0.75	-4.00, 1.50
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	-0.002 (0.365)	0.048 (0.447)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.00, 1.50	-1.00, 1.25
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	-0.069 (0.477)	0.051 (0.429)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.75, 1.00	-1.00, 1.75
	Week 40	例数	73	73
		平均値（標準偏差）	-0.032 (0.479)	0.047 (0.472)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-2.25, 1.25	-1.00, 1.75

Confidential

表 2.7.4.4-13. ベースラインからの屈折度数及び角膜屈折力変化量（評価眼・非評価眼、01171504 試験）（続き）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	-0.045 (0.396)	0.019 (0.398)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.25, 1.00	-1.00, 1.00
Refractive Power of Cornea(Flattest Median)	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-0.051 (0.382)	-0.043 (0.398)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-2.00, 0.75	-1.75, 1.00
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-0.043 (0.425)	0.050 (0.501)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-3.00, 0.75	-1.00, 3.50
	Week 8	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-0.050 (0.349)	-0.050 (0.373)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.00, 1.00	-1.25, 1.50
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	-0.024 (0.312)	-0.041 (0.400)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-0.75, 0.75	-1.25, 2.00
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	-0.062 (0.297)	-0.078 (0.398)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-0.75, 1.00	-1.75, 1.50
	Week 40	例数	72	72
		平均値（標準偏差）	-0.182 (0.470)	-0.109 (0.413)
		中央値	-0.250	-0.085
		最小値, 最大値	-3.00, 0.50	-2.00, 1.00
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	-0.102 (0.281)	-0.123 (0.370)
		中央値	-0.050	-0.110
		最小値, 最大値	-0.75, 0.50	-1.25, 0.75
Refractive Power of Cornea(Steepest Median)	Week 2	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	-0.016 (0.318)	0.019 (0.344)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-2.00, 0.51	-1.75, 1.00
	Week 4	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	0.020 (0.440)	0.144 (0.637)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-3.00, 1.00	-0.75, 4.50
	Week 8	例数	85	85
		平均値（標準偏差）	0.002 (0.385)	0.001 (0.294)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.00, 2.25	-1.00, 1.25

Confidential

表 2.7.4.4-13. ベースラインからの屈折度数及び角膜屈折力変化量（評価眼・非評価眼、01171504 試験）（続き）

			0.002% (N=85)	
Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 12	例数	79	79
		平均値（標準偏差）	0.020 (0.392)	-0.032 (0.335)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-0.75, 2.50	-1.00, 1.25
	Week 26	例数	77	77
		平均値（標準偏差）	-0.006 (0.304)	-0.026 (0.372)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-1.00, 0.83	-1.00, 1.06
	Week 40	例数	72	72
		平均値（標準偏差）	-0.107 (0.283)	-0.043 (0.447)
		中央値	-0.030	0.000
		最小値, 最大値	-1.07, 0.59	-2.25, 2.00
	Week 52	例数	70	70
		平均値（標準偏差）	-0.052 (0.308)	-0.020 (0.367)
		中央値	0.000	0.000
		最小値, 最大値	-0.84, 1.01	-0.75, 2.00

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

2.7.4.5.1.1 性別

併合解析 2 における性別の有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.5-1 に示した。また、事象別の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.7-35 及び表 2.7.4.7-36 に、重症度別の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.7-37 及び表 2.7.4.7-38 に示した。

性別の比較において、有害事象の発現頻度は男性 50.9%（54/106 例）及び女性 58.7%（71/121 例）、副作用の発現頻度は男性 31.1%（33/106 例）及び女性 38.8%（47/121 例）であった。性別の発現頻度に 5%以上の差異が認められた有害事象は、結膜充血：男性 16.0%（17/106 例）及び女性 24.0%（29/121 例）、ウイルス性上気道感染：男性 4.7%（5/106 例）及び女性 14.9%（18/121 例）であり、副作用は結膜充血：男性 15.1%（16/106 例）及び女性 23.1%（28/121 例）であった。性別の発現頻度に 5%以上の差異が認められた有害事象及び副作用の重症度は、男性における結膜充血（中等度）1 例を除きいずれも軽度であり、すべて回復/軽快した。

重篤な有害事象の発現頻度は男性 0.9%（1/106 例）及び女性 2.5%（3/121 例）であり、女性における発現頻度の方がやや高かったものの、いずれの事象も治験薬との因果関係はなく、適切な処置により治験継続中又は治験終了後に回復/軽快した。

重要なリスクとして規定した虹彩炎の発現頻度は男性 1.9%（2/106 例）及び女性 0.8%（1/121 例）であり、男性における発現頻度の方がやや高かったものの、重症度はいずれも軽度で、無処置又は適切な処置によりすべて治験継続中又は治験終了後に回復した。

Confidential

有害事象により中止に至った症例は男性で 3.8%（4/106 例）及び女性 5.8%（7/121 例）であった。その内訳は男性で黄斑浮腫 1 例、嚢胞様黄斑浮腫及び網膜剥離（CRF 記載 : 漿液性網膜剥離）1 例、アデノウイルス結膜炎 2 例、女性で嚢胞様黄斑浮腫 2 例、黄斑浮腫 2 例、嚢胞様黄斑浮腫及び網膜剥離（CRF 記載 : 漿液性網膜剥離）1 例、羞明及び前房内細胞 1 例、網膜静脈閉塞（CRF 記載 : 網膜中心静脈閉塞）1 例であり、治験薬との因果関係なしと判断された網膜静脈閉塞 1 例を除きいずれも回復/軽快した。治験の中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かった黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫含む）の発現頻度は男性 1.9%（2/106 例）及び女性 4.1%（5/121 例）であり、いずれも眼内レンズ挿入眼で認められた。女性における発現頻度の方がやや高かったものの、重症度は男性で中等度 2 例、女性で軽度 2 例、中等度 3 例で大きな差はなく、いずれも治験中止後に回復/軽快した。なお、併合解析 2 において片眼あるいは両眼に眼内レンズを挿入していた 45 症例の性別構成は男性 44.4%（20/45 例）及び女性 55.6%（25/45 例）であり、性別で差はなかった。

以上、本剤の安全性に大きな性差はないと考えられた。

表 2.7.4.5-1. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（性別、併合解析 2）

	男 (N=106)	女 (N=121)
有害事象	54 (50.9%)	71 (58.7%)
重篤な有害事象	1 (0.9%)	3 (2.5%)
副作用	33 (31.1%)	47 (38.8%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	2 (1.9%)	1 (0.8%)
有害事象による中止	4 (3.8%)	7 (5.8%)

2.7.4.5.1.2 高齢者

併合解析 2 における非高齢者（65 歳未満）/高齢者（65 歳以上）別の有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.5-2 に示した。また、事象別の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4 に、重症度別の有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.5-5 及び表 2.7.4.5-6 に示した。

年齢別の比較において、重篤な有害事象の発現頻度に差はなかった。重要なリスクとして規定した虹彩炎の発現頻度は非高齢者 0.0%（0/87 例）及び高齢者 2.1%（3/140 例）であり、高齢者にのみ認められたものの、重症度はいずれも軽度で、無処置又は適切な処置によりすべて治験継続中又は治験終了後に回復した。前房内細胞も高齢者のみに認められた（2.9%、4/140 例）が、程度はすべて軽度で無処置又は適切な処置により治験継続中又は治験終了/中止後に回復した。有害事象により中止に至った症例は非高齢者 1.1%（1/87 例）及び高齢者 7.1%（10/140 例）であった。その内訳は、非高齢者でアデノウイルス結膜炎 1 例、高齢者でアデノウイルス結膜炎 1 例、嚢胞様黄斑浮腫 2 例、黄斑浮腫 3 例、嚢胞様黄斑浮腫及び網膜剥離（CRF 記載：漿液性網膜剥離）2 例、羞明及び前房内細胞 1 例、網膜静脈閉塞（CRF 記載：網膜中心静脈閉塞）1 例であり、治験薬との因果関係なしと判断された網膜静脈閉塞 1 例を除きいずれの事象も中止後に回復/軽快し

Confidential

た。治験の中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かった黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫含む）の発現頻度は非高齢者 0.0%（0/87 例）及び高齢者 5.0%（7/140 例）であり、高齢者でのみ認められた。また、いずれも眼内レンズ挿入眼で認められた。併合解析 2 において片眼あるいは両眼に眼内レンズを挿入していた 45 症例の年齢構成は非高齢者 6.7%（3/45 例）及び高齢者 93.3%（42/45 例）であり、眼内レンズ挿入例の高齢者の割合が 90%を超えており、このことが高齢者でのみ発現している主な原因と考えられた。なお、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）の重症度は軽度又は中等度で、いずれもステロイド剤や非ステロイド性抗炎症剤等による加療により治験中止後に回復/軽快した。その他非高齢者/高齢者別の有害事象及び副作用の発現頻度に大きな差異は認められなかった。

以上、高齢者における 0.002% DE-117 点眼液の安全性に問題はないと考えられた。

表 2.7.4.5-2. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（非高齢者/高齢者別、併合解析 2）

	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
有害事象	49 (56.3%)	76 (54.3%)
重篤な有害事象	2 (2.3%)	2 (1.4%)
副作用	29 (33.3%)	51 (36.4%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	3 (2.1%)
有害事象による中止	1 (1.1%)	10 (7.1%)

表 2.7.4.5-3. 有害事象の発現頻度（事象別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
眼障害	35 (40.2%)	57 (40.7%)
結膜充血	20 (23.0%)	26 (18.6%)
角膜肥厚	8 (9.2%)	7 (5.0%)
眼痛	1 (1.1%)	6 (4.3%)
羞明	4 (4.6%)	2 (1.4%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	5 (3.6%)
黄斑浮腫	0	5 (3.6%)
前房内細胞	0	4 (2.9%)
霧視	1 (1.1%)	3 (2.1%)
結膜出血	2 (2.3%)	1 (0.7%)
眼そう痒症	2 (2.3%)	1 (0.7%)
虹彩炎	0	3 (2.1%)
網膜出血	0	3 (2.1%)
硝子体浮遊物	0	3 (2.1%)
アレルギー性結膜炎	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼刺激	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼の異物感	0	2 (1.4%)
角膜後面沈着物	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼部不快感	1 (1.1%)	1 (0.7%)
後嚢部混濁	0	2 (1.4%)
点状角膜炎	0	2 (1.4%)
網膜剥離	0	2 (1.4%)
調節障害	1 (1.1%)	0
眼瞼炎	1 (1.1%)	0

Confidential

表 2.7.4.5-3. 有害事象の発現頻度（事象別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
白内障	1 (1.1%)	0
霰粒腫	0	1 (0.7%)
結膜浮腫	0	1 (0.7%)
角膜障害	1 (1.1%)	0
複視	0	1 (0.7%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.7%)
眼脂	1 (1.1%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.7%)
黄斑線維症	0	1 (0.7%)
瞼板腺炎	1 (1.1%)	0
視神経乳頭出血	0	1 (0.7%)
網膜滲出物	0	1 (0.7%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.7%)
閃輝暗点	0	1 (0.7%)
視力障害	0	1 (0.7%)
硝子体混濁	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	19 (21.8%)	19 (13.6%)
ウイルス性上気道感染	9 (10.3%)	14 (10.0%)
インフルエンザ	4 (4.6%)	1 (0.7%)
アデノウイルス結膜炎	1 (1.1%)	2 (1.4%)
麦粒腫	3 (3.4%)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.1%)	1 (0.7%)
虫垂炎	1 (1.1%)	0
気管支炎	1 (1.1%)	0
結膜炎	0	1 (0.7%)
丹毒	1 (1.1%)	0
外耳炎	1 (1.1%)	0
咽頭炎	0	1 (0.7%)
胃腸障害	5 (5.7%)	10 (7.1%)
歯周病	1 (1.1%)	3 (2.1%)
便秘	1 (1.1%)	2 (1.4%)
鼡径ヘルニア	1 (1.1%)	1 (0.7%)
腹部不快感	1 (1.1%)	0
腹部膨満	0	1 (0.7%)
下痢	1 (1.1%)	0
胃炎	0	1 (0.7%)
大腸ポリープ	0	1 (0.7%)
食道炎	0	1 (0.7%)
歯の障害	0	1 (0.7%)
歯の脱落	1 (1.1%)	0
嘔吐	0	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.4%)	6 (4.3%)
節足動物刺傷	1 (1.1%)	1 (0.7%)
挫傷	0	1 (0.7%)
眼外傷	0	1 (0.7%)
仙骨骨折	1 (1.1%)	0
靭帯捻挫	0	1 (0.7%)
四肢損傷	1 (1.1%)	0
肋骨骨折	0	1 (0.7%)
歯牙破折	0	1 (0.7%)
創傷	0	1 (0.7%)

Confidential

表 2.7.4.5-3. 有害事象の発現頻度（事象別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.6%)	5 (3.6%)
背部痛	3 (3.4%)	2 (1.4%)
筋骨格痛	0	1 (0.7%)
変形性関節症	0	1 (0.7%)
腱鞘炎	1 (1.1%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (1.1%)	0
弾発指	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4%)	6 (4.3%)
接触皮膚炎	1 (1.1%)	2 (1.4%)
湿疹	1 (1.1%)	1 (0.7%)
皮脂欠乏症	1 (1.1%)	0
蝶形皮疹	0	1 (0.7%)
皮膚炎	0	1 (0.7%)
皮膚乾燥	0	1 (0.7%)
異汗性湿疹	1 (1.1%)	0
発疹	1 (1.1%)	0
臨床検査	3 (3.4%)	4 (2.9%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (2.3%)	3 (2.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.7%)
白血球数増加	0	1 (0.7%)
神経系障害	1 (1.1%)	5 (3.6%)
頭痛	0	3 (2.1%)
感覚鈍麻	0	1 (0.7%)
片頭痛	1 (1.1%)	0
神経痛	0	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1%)	1 (0.7%)
疲労	1 (1.1%)	0
倦怠感	0	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	0	2 (1.4%)
糖尿病	0	1 (0.7%)
石灰沈着性関節周囲炎	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1%)	1 (0.7%)
喘息	0	1 (0.7%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1%)	0
血管障害	1 (1.1%)	1 (0.7%)
高血圧	1 (1.1%)	1 (0.7%)
耳および迷路障害	1 (1.1%)	0
内リンパ水腫	1 (1.1%)	0
耳管狭窄	1 (1.1%)	0
肝胆道系障害	1 (1.1%)	0
肝機能異常	1 (1.1%)	0
免疫系障害	1 (1.1%)	0
食物アレルギー	1 (1.1%)	0

表 2.7.4.5-3. 有害事象の発現頻度（事象別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.7%)
精神障害	0	1 (0.7%)
不眠症	0	1 (0.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.5-4. 副作用の発現頻度（事象別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
眼障害	29 (33.3%)	49 (35.0%)
結膜充血	19 (21.8%)	25 (17.9%)
角膜肥厚	8 (9.2%)	7 (5.0%)
羞明	4 (4.6%)	2 (1.4%)
眼痛	1 (1.1%)	4 (2.9%)
黄斑浮腫	0	5 (3.6%)
前房内細胞	0	4 (2.9%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	4 (2.9%)
虹彩炎	0	3 (2.1%)
眼刺激	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼そう痒症	1 (1.1%)	1 (0.7%)
角膜後面沈着物	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼部不快感	1 (1.1%)	1 (0.7%)
網膜剥離	0	2 (1.4%)
調節障害	1 (1.1%)	0
結膜浮腫	0	1 (0.7%)
角膜障害	1 (1.1%)	0
眼瞼紅斑	0	1 (0.7%)
眼脂	1 (1.1%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.7%)
点状角膜炎	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7%)
結膜炎	0	1 (0.7%)
臨床検査	0	1 (0.7%)
白血球数増加	0	1 (0.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.5-5. 有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語 重症度	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
眼障害	35 (40.2%)	57 (40.7%)
結膜充血	20 (23.0%)	26 (18.6%)
軽度	19 (21.8%)	26 (18.6%)
中等度	1 (1.1%)	0
角膜肥厚	8 (9.2%)	7 (5.0%)
軽度	8 (9.2%)	7 (5.0%)
眼痛	1 (1.1%)	6 (4.3%)
軽度	1 (1.1%)	6 (4.3%)
羞明	4 (4.6%)	2 (1.4%)
軽度	4 (4.6%)	2 (1.4%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	5 (3.6%)
軽度	0	2 (1.4%)
中等度	0	3 (2.1%)
黄斑浮腫	0	5 (3.6%)
軽度	0	3 (2.1%)
中等度	0	2 (1.4%)
前房内細胞	0	4 (2.9%)
軽度	0	4 (2.9%)
霧視	1 (1.1%)	3 (2.1%)
軽度	1 (1.1%)	3 (2.1%)
結膜出血	2 (2.3%)	1 (0.7%)
軽度	2 (2.3%)	1 (0.7%)
眼そう痒症	2 (2.3%)	1 (0.7%)
軽度	2 (2.3%)	1 (0.7%)
虹彩炎	0	3 (2.1%)
軽度	0	3 (2.1%)
網膜出血	0	3 (2.1%)
軽度	0	3 (2.1%)
硝子体浮遊物	0	3 (2.1%)
軽度	0	3 (2.1%)
アレルギー性結膜炎	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼刺激	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼の異物感	0	2 (1.4%)
軽度	0	2 (1.4%)
角膜後面沈着物	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼部不快感	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
後嚢部混濁	0	2 (1.4%)
軽度	0	2 (1.4%)
点状角膜炎	0	2 (1.4%)
軽度	0	2 (1.4%)
網膜剥離	0	2 (1.4%)
軽度	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
調節障害	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
眼瞼炎	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
白内障	1 (1.1%)	0
中等度	1 (1.1%)	0
霰粒腫	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)

Confidential

表 2.7.4.5-5. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
結膜浮腫	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
角膜障害	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
複視	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
眼瞼紅斑	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
眼脂	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
黄斑線維症	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
瞼板腺炎	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
視神経乳頭出血	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
網膜滲出物	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
閃輝暗点	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
視力障害	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
硝子体混濁	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	19 (21.8%)	19 (13.6%)
ウイルス性上気道感染	9 (10.3%)	14 (10.0%)
軽度	9 (10.3%)	14 (10.0%)
インフルエンザ	4 (4.6%)	1 (0.7%)
軽度	3 (3.4%)	1 (0.7%)
中等度	1 (1.1%)	0
アデノウイルス結膜炎	1 (1.1%)	2 (1.4%)
軽度	0	2 (1.4%)
中等度	1 (1.1%)	0
麦粒腫	3 (3.4%)	0
軽度	3 (3.4%)	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
虫垂炎	1 (1.1%)	0
高度	1 (1.1%)	0
気管支炎	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
結膜炎	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
丹毒	1 (1.1%)	0
中等度	1 (1.1%)	0
外耳炎	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
咽頭炎	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)

Confidential

表 2.7.4.5-5. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
胃腸障害	5 (5.7%)	10 (7.1%)
歯周病	1 (1.1%)	3 (2.1%)
軽度	1 (1.1%)	3 (2.1%)
便秘	1 (1.1%)	2 (1.4%)
軽度	1 (1.1%)	2 (1.4%)
鼠径ヘルニア	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
腹部不快感	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
腹部膨満	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
下痢	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
胃炎	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
大腸ポリープ	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
食道炎	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
歯の障害	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
歯の脱落	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
嘔吐	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.4%)	6 (4.3%)
節足動物刺傷	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
挫傷	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
眼外傷	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
仙骨骨折	1 (1.1%)	0
中等度	1 (1.1%)	0
靭帯捻挫	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
四肢損傷	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
肋骨骨折	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
歯牙破折	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
創傷	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.6%)	5 (3.6%)
背部痛	3 (3.4%)	2 (1.4%)
軽度	3 (3.4%)	2 (1.4%)
筋骨格痛	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
変形性関節症	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
腱鞘炎	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0

Confidential

表 2.7.4.5-5. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
狭窄性腱鞘炎	1 (1.1%)	0
中等度	1 (1.1%)	0
弾発指	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4%)	6 (4.3%)
接触皮膚炎	1 (1.1%)	2 (1.4%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
湿疹	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
皮脂欠乏症	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
蝶形皮疹	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
皮膚炎	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
皮膚乾燥	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
異汗性湿疹	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
発疹	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
臨床検査	3 (3.4%)	4 (2.9%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (2.3%)	3 (2.1%)
軽度	2 (2.3%)	3 (2.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
白血球数増加	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
神経系障害	1 (1.1%)	5 (3.6%)
頭痛	0	3 (2.1%)
軽度	0	3 (2.1%)
感覚鈍麻	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
片頭痛	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
神経痛	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1%)	1 (0.7%)
疲労	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
倦怠感	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)

Confidential

表 2.7.4.5-5. 有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
代謝および栄養障害	0	2 (1.4%)
糖尿病	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
石灰沈着性関節周囲炎	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1%)	1 (0.7%)
喘息	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
血管障害	1 (1.1%)	1 (0.7%)
高血圧	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
耳および迷路障害	1 (1.1%)	0
内リンパ水腫	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
耳管狭窄	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
肝胆道系障害	1 (1.1%)	0
肝機能異常	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
免疫系障害	1 (1.1%)	0
食物アレルギー	1 (1.1%)	0
中等度	1 (1.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
精神障害	0	1 (0.7%)
不眠症	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.5-6. 副作用の発現頻度（事象別、重症度別、非高齢者/高齢者別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語 重症度	65 歳未満 (N=87)	65 歳以上 (N=140)
眼障害	29 (33.3%)	49 (35.0%)
結膜充血	19 (21.8%)	25 (17.9%)
軽度	18 (20.7%)	25 (17.9%)
中等度	1 (1.1%)	0
角膜肥厚	8 (9.2%)	7 (5.0%)
軽度	8 (9.2%)	7 (5.0%)
羞明	4 (4.6%)	2 (1.4%)
軽度	4 (4.6%)	2 (1.4%)
眼痛	1 (1.1%)	4 (2.9%)
軽度	1 (1.1%)	4 (2.9%)
黄斑浮腫	0	5 (3.6%)
軽度	0	3 (2.1%)
中等度	0	2 (1.4%)
前房内細胞	0	4 (2.9%)
軽度	0	4 (2.9%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	4 (2.9%)
軽度	0	2 (1.4%)
中等度	0	2 (1.4%)
虹彩炎	0	3 (2.1%)
軽度	0	3 (2.1%)
眼刺激	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼そう痒症	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
角膜後面沈着物	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
眼部不快感	1 (1.1%)	1 (0.7%)
軽度	1 (1.1%)	1 (0.7%)
網膜剥離	0	2 (1.4%)
軽度	0	1 (0.7%)
中等度	0	1 (0.7%)
調節障害	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
結膜浮腫	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
角膜障害	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
眼瞼紅斑	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
眼脂	1 (1.1%)	0
軽度	1 (1.1%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
点状角膜炎	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7%)
結膜炎	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)
臨床検査	0	1 (0.7%)
白血球数増加	0	1 (0.7%)
軽度	0	1 (0.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

2.7.4.5.2 外因性要因

併合解析2における緑内障前治療薬別の有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.5-7に示した。前治療薬別の有害事象及び副作用の発現頻度に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-7. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（前治療薬別、併合解析 2）

	なし (N=48)	プロスタグランジン関連薬（PG） (N=60)	β遮断薬（β） (N=17)	炭酸脱水酵素阻害薬（CAI） (N=3)	PG＋β (N=34)	PG＋CAI (N=4)	他の2剤療法 (N=21)	3剤以上併用療法 (N=40)
有害事象	27 (56.3%)	34 (56.7%)	10 (58.8%)	2 (66.7%)	13 (38.2%)	1 (25.0%)	13 (61.9%)	25 (62.5%)
重篤な有害事象	0	0	1 (5.9%)	0	2 (5.9%)	0	1 (4.8%)	0
副作用	20 (41.7%)	26 (43.3%)	6 (35.3%)	2 (66.7%)	5 (14.7%)	1 (25.0%)	7 (33.3%)	13 (32.5%)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	1 (1.7%)	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.5%)
有害事象による中止	0	4 (6.7%)	0	0	1 (2.9%)	1 (25.0%)	2 (9.5%)	3 (7.5%)

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 0.5% チモロール点眼液との併用

01171504 試験における 0.002% DE-117 点眼液単剤療法群（グループ 1 及びグループ 2）及び 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群（グループ 3）における有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.5-8 に示した。また、事象別の有害事象を表 2.7.4.5-9、副作用を表 2.7.4.5-10、重症度別の有害事象を表 2.7.4.5-11、副作用を表 2.7.4.5-12 に示した。

0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群における有害事象の発現頻度は 92.5%（37/40 例）であり、0.002% DE-117 点眼液単剤療法群での発現頻度 76.5%（65/85 例）より高かった。事象別では、併用療法群において結膜充血が最も高頻度に認められた。結膜充血の発現頻度は併用療法群及び単剤療法群においてそれぞれ 45.0%（18/40 例）及び 18.8%（16/85 例）であり、併用療法群の方が高かったものの、重症度はいずれも軽度ですべて回復/軽快した。また、回復/軽快までに加療又は治験薬の中断が行われたのは併用療法群の 1 例及び単剤療法群の 1 例のみであり、その他は無処置で回復/軽快した。眼障害に分類されるその他の有害事象の発現頻度に大きな群間の差異は認められなかったことから、有害事象全体の発現頻度の差異は主に結膜充血の発現頻度の差異に起因するものと考えられた。

眼障害以外の有害事象の重症度は併用療法群の急性副鼻腔炎 1 例（中等度）、齲歯 1 例（中等度）及び味覚異常 1 例（中等度）並びに単剤療法群の虫垂炎 1 例（高度）、丹毒 1 例（中等度）、咽頭炎 1 例（中等度）、大腸ポリープ 1 例（中等度）、狭窄性腱鞘炎 1 例（中等度）、弾発指 1 例（中等度）、眼外傷 1 例（中等度）、仙骨骨折 1 例（中等度）、接触皮膚炎 1 例（中等度）、神経痛 1 例（中等度）、皮膚有棘細胞癌 1 例（中等度）及び食物アレルギー1 例（中等度）を除きいずれも軽度であり、併用療法群における滴下投与部位刺激感 1 例及び急性副鼻腔炎 1 例を除きいずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

併用療法群における副作用の発現頻度は 67.5%（27/40 例）であり、単剤療法群での発現頻度 38.8%（33/85 例）よりも高かった。事象別では、有害事象と同様に結膜充血が最も高頻度に認められ、発現頻度は併用療法群及び単剤療法群においてそれぞれ 42.5%（17/40 例）及び 16.5%（14/85 例）であり、併用療法群の方が高かった。眼障害に分類されるその他の副作用及び眼障害以外の副作用の発現頻度に大きな群間の差異は認められなかったことから、副作用全体の発現頻度の差異は主に結膜充血の発現頻度の差異に起因するものと考えられたものの、上述の通り結膜充血の重症度はいずれも軽度ですべて回復/軽快した。

有害事象による中止は併用療法群で 17.5%（7/40 例）に認められ、単剤療法群 10.6%（9/85 例）よりもやや頻度が高かった。中止理由の内訳は併用療法群で黄斑浮腫 3 例、虹彩炎 1 例、眼痛 1 例、前房内細胞 1 例、硝子体癒着（CRF 記載：黄斑牽引症候群）1 例、単剤療法群で嚢胞様黄斑浮腫 2 例、黄斑浮腫 3 例、羞明及び前房内細胞 1 例、嚢胞様黄斑浮腫及び網膜剥離（CRF 記載：漿液性網膜剥離）2 例、網膜静脈閉塞（CRF 記載：網膜中心静脈閉塞）1 例であり両群に大きな差異はなかった。重症度は、併用療法群で黄斑浮腫 3 例（中等度）及び硝子体癒着 1 例（中等度）、単剤療法群で嚢胞様黄斑浮腫 3 例（中等度）、黄斑浮腫 2 例（中等度）、網膜静脈閉塞 1 例（中等度）、網膜剥離 1 例（中等度）を除き軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された網膜静脈閉塞 1 例を除き中止後に回復/軽快した。

以上、01171504 試験において、0.002% DE-117 点眼液を 0.5% チモロール点眼液と併用した場合、単剤療法の場合と比べ結膜充血の発現頻度が高かったものの、重症度はいずれも軽度で回復性のものであったことから、0.002% DE-117 点眼液を 0.5% チモロール点眼液と併用した場合の安全性は臨床上許容可能なものと考えられた。

表 2.7.4.5-8. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）

	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
有害事象	65 (76.5%)	37 (92.5%)
重篤な有害事象	4 (4.7%)	1 (2.5%)
副作用	33 (38.8%)	27 (67.5%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	2 (2.4%)	1 (2.5%)
有害事象による中止	9 (10.6%)	7 (17.5%)

TIM：0.5% チモロール点眼液

表 2.7.4.5-9. 有害事象の発現頻度（事象別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
眼障害		
結膜充血	16 (18.8%)	18 (45.0%)
黄斑浮腫	5 (5.9%)	4 (10.0%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (5.9%)	2 (5.0%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	3 (7.5%)
眼痛	2 (2.4%)	3 (7.5%)
霧視	2 (2.4%)	2 (5.0%)
前房内細胞	2 (2.4%)	1 (2.5%)
眼瞼炎	1 (1.2%)	2 (5.0%)
結膜出血	2 (2.4%)	1 (2.5%)
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (2.5%)
点状角膜炎	2 (2.4%)	1 (2.5%)
網膜剥離	2 (2.4%)	1 (2.5%)
硝子体浮遊物	2 (2.4%)	1 (2.5%)
結膜浮腫	1 (1.2%)	1 (2.5%)
アレルギー性結膜炎	2 (2.4%)	0
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
羞明	2 (2.4%)	0
後嚢部混濁	2 (2.4%)	0
網膜出血	2 (2.4%)	0
眼瞼痙攣	0	1 (2.5%)
白内障	1 (1.2%)	0
霰粒腫	1 (1.2%)	0
眼乾燥	0	1 (2.5%)
眼刺激	1 (1.2%)	0
黄斑線維症	1 (1.2%)	0
視神経乳頭出血	1 (1.2%)	0
網膜静脈閉塞	1 (1.2%)	0
視力低下	0	1 (2.5%)
硝子体癒着	0	1 (2.5%)
硝子体混濁	1 (1.2%)	0
感染症および寄生虫症		
ウイルス性上気道感染	16 (18.8%)	6 (15.0%)
結膜炎	0	3 (7.5%)
麦粒腫	3 (3.5%)	0
インフルエンザ	3 (3.5%)	0
爪の皮膚糸状菌症	2 (2.4%)	0
胃腸炎	0	2 (5.0%)
急性副鼻腔炎	0	1 (2.5%)
虫垂炎	1 (1.2%)	0
丹毒	1 (1.2%)	0
外耳炎	1 (1.2%)	0
咽頭炎	1 (1.2%)	0
胃腸障害		
便秘	3 (3.5%)	0
歯周病	3 (3.5%)	0
鼠径ヘルニア	2 (2.4%)	0
腹部不快感	1 (1.2%)	0
腹部膨満	1 (1.2%)	0
齲歯	0	1 (2.5%)
下痢	1 (1.2%)	0
胃炎	1 (1.2%)	0
大腸ポリープ	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.5-9. 有害事象の発現頻度（事象別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
食道炎	1 (1.2%)	0
歯の障害	1 (1.2%)	0
歯の脱落	1 (1.2%)	0
嘔吐	1 (1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (5.9%)	1 (2.5%)
外骨腫	0	1 (2.5%)
筋骨格痛	1 (1.2%)	0
変形性関節症	1 (1.2%)	0
関節周囲炎	0	1 (2.5%)
腱鞘炎	1 (1.2%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (1.2%)	0
弾発指	1 (1.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物刺傷	2 (2.4%)	1 (2.5%)
挫傷	1 (1.2%)	1 (2.5%)
眼外傷	1 (1.2%)	0
仙骨骨折	1 (1.2%)	0
靭帯捻挫	1 (1.2%)	0
四肢損傷	1 (1.2%)	0
肋骨骨折	1 (1.2%)	0
歯牙破折	1 (1.2%)	0
創傷	1 (1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害		
接触皮膚炎	3 (3.5%)	0
湿疹	2 (2.4%)	0
皮脂欠乏症	1 (1.2%)	0
蝶形皮疹	1 (1.2%)	0
皮膚炎	1 (1.2%)	0
皮膚乾燥	1 (1.2%)	0
異汗性湿疹	1 (1.2%)	0
発疹	1 (1.2%)	0
神経系障害		
頚腕症候群	0	1 (2.5%)
味覚異常	0	1 (2.5%)
頭痛	1 (1.2%)	0
感覚鈍麻	1 (1.2%)	0
片頭痛	1 (1.2%)	0
神経痛	1 (1.2%)	0
坐骨神経痛	0	1 (2.5%)
代謝および栄養障害		
糖尿病	1 (1.2%)	1 (2.5%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (1.2%)	0
血管障害		
高血圧	2 (2.4%)	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	1 (1.2%)	0
滴下投与部位刺激感	0	1 (2.5%)

Confidential

表 2.7.4.5-9. 有害事象の発現頻度（事象別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
臨床検査		
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2%)	1 (2.5%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.2%)	0
腎および尿路障害		
糖尿	0	1 (2.5%)
血尿	0	1 (2.5%)
耳および迷路障害		
内リンパ水腫	1 (1.2%)	0
耳管狭窄	1 (1.2%)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	1 (1.2%)	0
免疫系障害		
食物アレルギー	1 (1.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚有棘細胞癌	1 (1.2%)	0
精神障害		
不眠症	1 (1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	0

TIM：0.5% チモロール点眼液
被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.5-10. 副作用の発現頻度
（事象別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
眼障害		
結膜充血	14 (16.5%)	17 (42.5%)
黄斑浮腫	5 (5.9%)	3 (7.5%)
嚢胞様黄斑浮腫	4 (4.7%)	2 (5.0%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	3 (7.5%)
眼痛	2 (2.4%)	2 (5.0%)
前房内細胞	2 (2.4%)	1 (2.5%)
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (2.5%)
網膜剥離	2 (2.4%)	1 (2.5%)
結膜浮腫	1 (1.2%)	1 (2.5%)
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
羞明	2 (2.4%)	0
点状角膜炎	1 (1.2%)	1 (2.5%)
霧視	0	2 (5.0%)
眼刺激	1 (1.2%)	0
視力低下	0	1 (2.5%)

Confidential

表 2.7.4.5-10. 副作用の発現頻度
（事象別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
一般・全身障害および投与部位の状態		
滴下投与部位刺激感	0	1 (2.5%)
感染症および寄生虫症		
急性副鼻腔炎	0	1 (2.5%)

TIM：0.5% チモロール点眼液
被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.5-11. 有害事象の発現頻度
（事象別、重症度別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
眼障害		
結膜充血	16 (18.8%)	18 (45.0%)
軽度	16 (18.8%)	18 (45.0%)
黄斑浮腫	5 (5.9%)	4 (10.0%)
軽度	3 (3.5%)	0
中等度	2 (2.4%)	4 (10.0%)
嚢胞様黄斑浮腫	5 (5.9%)	2 (5.0%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
中等度	3 (3.5%)	1 (2.5%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	3 (7.5%)
軽度	2 (2.4%)	3 (7.5%)
眼痛	2 (2.4%)	3 (7.5%)
軽度	2 (2.4%)	3 (7.5%)
霧視	2 (2.4%)	2 (5.0%)
軽度	2 (2.4%)	2 (5.0%)
前房内細胞	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
眼瞼炎	1 (1.2%)	2 (5.0%)
軽度	1 (1.2%)	2 (5.0%)
結膜出血	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
点状角膜炎	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
網膜剥離	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
硝子体浮遊物	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
結膜浮腫	1 (1.2%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
アレルギー性結膜炎	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0

Confidential

表 2.7.4.5-11. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
羞明	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
後嚢部混濁	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
網膜出血	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼瞼痙攣	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
白内障	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
霰粒腫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
眼乾燥	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
眼刺激	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
黄斑線維症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
視神経乳頭出血	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
網膜静脈閉塞	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
視力低下	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
硝子体癒着	0	1 (2.5%)
中等度	0	1 (2.5%)
硝子体混濁	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
感染症および寄生虫症		
ウイルス性上気道感染	16 (18.8%)	6 (15.0%)
軽度	16 (18.8%)	6 (15.0%)
結膜炎	0	3 (7.5%)
軽度	0	3 (7.5%)
麦粒腫	3 (3.5%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
インフルエンザ	3 (3.5%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
爪の皮膚糸状菌症	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
胃腸炎	0	2 (5.0%)
軽度	0	2 (5.0%)
急性副鼻腔炎	0	1 (2.5%)
中等度	0	1 (2.5%)
虫垂炎	1 (1.2%)	0
高度	1 (1.2%)	0
丹毒	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
外耳炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
咽頭炎	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.5-11. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
胃腸障害		
便秘	3 (3.5%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
歯周病	3 (3.5%)	0
軽度	3 (3.5%)	0
鼠径ヘルニア	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
腹部不快感	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
腹部膨満	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
齲歯	0	1 (2.5%)
中等度	0	1 (2.5%)
下痢	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
胃炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
大腸ポリープ	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
食道炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
歯の障害	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
歯の脱落	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
嘔吐	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (5.9%)	1 (2.5%)
軽度	5 (5.9%)	1 (2.5%)
外骨腫	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
筋骨格痛	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
変形性関節症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
関節周囲炎	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
腱鞘炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
弾発指	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物刺傷	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
挫傷	1 (1.2%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
眼外傷	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
仙骨骨折	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0

Confidential

表 2.7.4.5-11. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
靭帯捻挫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
四肢損傷	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
肋骨骨折	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
歯牙破折	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
創傷	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害		
接触皮膚炎	3 (3.5%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
湿疹	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
皮脂欠乏症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
蝶形皮疹	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
皮膚炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
皮膚乾燥	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
異汗性湿疹	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
発疹	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
神経系障害		
頚腕症候群	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
味覚異常	0	1 (2.5%)
中等度	0	1 (2.5%)
頭痛	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
感覚鈍麻	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
片頭痛	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
神経痛	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
坐骨神経痛	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
代謝および栄養障害		
糖尿病	1 (1.2%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
血管障害		
高血圧	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)

Confidential

表 2.7.4.5-11. 有害事象の発現頻度

（事象別、重症度別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
滴下投与部位刺激感	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
臨床検査		
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.2%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
腎および尿路障害		
糖尿	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
血尿	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
耳および迷路障害		
内リンパ水腫	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
耳管狭窄	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
免疫系障害		
食物アレルギー	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
皮膚有棘細胞癌	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	0
精神障害		
不眠症	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0

TIM：0.5% チモロール点眼液
被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.5-12. 副作用の発現頻度

（事象別、重症度別、0.5% チモロール点眼液併用有無別、01171504 試験）

器官別大分類 基本語 重症度	0.002% (N=85)	0.002% + TIM (N=40)
眼障害		
結膜充血	14 (16.5%)	17 (42.5%)
軽度	14 (16.5%)	17 (42.5%)
黄斑浮腫	5 (5.9%)	3 (7.5%)
軽度	3 (3.5%)	0
中等度	2 (2.4%)	3 (7.5%)
嚢胞様黄斑浮腫	4 (4.7%)	2 (5.0%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
中等度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
角膜肥厚	2 (2.4%)	3 (7.5%)
軽度	2 (2.4%)	3 (7.5%)
眼痛	2 (2.4%)	2 (5.0%)
軽度	2 (2.4%)	2 (5.0%)
前房内細胞	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
虹彩炎	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	2 (2.4%)	1 (2.5%)
網膜剥離	2 (2.4%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	0
中等度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
結膜浮腫	1 (1.2%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
角膜後面沈着物	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
眼部不快感	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
羞明	2 (2.4%)	0
軽度	2 (2.4%)	0
点状角膜炎	1 (1.2%)	1 (2.5%)
軽度	1 (1.2%)	1 (2.5%)
霧視	0	2 (5.0%)
軽度	0	2 (5.0%)
眼刺激	1 (1.2%)	0
軽度	1 (1.2%)	0
視力低下	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
滴下投与部位刺激感	0	1 (2.5%)
軽度	0	1 (2.5%)
感染症および寄生虫症		
急性副鼻腔炎	0	1 (2.5%)
中等度	0	1 (2.5%)

TIM：0.5% チモロール点眼液
被験者が基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

2.7.4.5.3.2 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用

アメリカで実施した 33-001 試験（参考資料）において、DE-117 点眼液（0.003%、0.01%又は 0.03%）と 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用療法における安全性を検討した。

本試験の治験開始直後に有害事象（羞明）による中止が数件発生したため、直ちに社内メディカルモニターが開錠下で確認した結果、0.03% DE-117 点眼液群及び DE-117 点眼液（0.003%、0.01%又は 0.03%）＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用 3 群の計 4 群において、安全性に配慮し 14 例の治験の継続を中止した（以下、治験中止群）。安全性に問題はないと判断された 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群、0.0015% タフルプロスト点眼液群並びにプラセボ点眼液群の計 4 群は予定通りに試験を継続し、60 例が治験を完了した（以下、治験完了群）。

33-001 試験における治験完了群及び治験中止群の有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.4.5-13 及び表 2.7.4.5-14 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.5-15～表 2.7.4.5-18 に示した。また、重篤な有害事象を表 2.7.4.5-19 に示した。

0.003%、0.01%又は 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群において有害事象はそれぞれ 100.0%（4/4 例）、100.0%（3/3 例）及び 100.0%（4/4 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。一方、0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液単剤療法群において有害事象はそれぞれ 62.5%（10/16 例）、64.3%（9/14 例）及び 100.0%（3/3 例）に認められ、副作用は 56.3%（9/16 例）、64.3%（9/14 例）及び 100.0%（3/3 例）であった。

0.003%、0.01%又は 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群においてよく見られた有害事象の発現頻度はそれぞれ、結膜充血 25.0%（1/4 例）、66.7%（2/3 例）及び 75.0%（3/4 例）、眼そう痒症 25.0%（1/4 例）、33.3%（1/3 例）及び 50.0%（2/4 例）、羞明 50.0%（2/4 例）、66.7%（2/3 例）及び 75.0%（3/4 例）、眼痛 75.0%（3/4 例）、66.7%（2/3 例）及び 75.0%（3/4 例）、虹彩炎 0.0%（0/4 例）、33.3%（1/3 例）及び 25.0%（1/4 例）であった。一方、0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液単剤療法群における発現頻度はそれぞれ、結膜充血 25.0%（4/16 例）、28.6%（4/14 例）及び 66.7%（2/3 例）、眼そう痒症 0.0%（0/16 例）、0.0%（0/14 例）及び 66.7%(2/3 例）、羞明 43.8%（7/16 例）、35.7%（5/14 例）及び 66.7%（2/3 例）、眼痛 18.8%（3/16 例）、14.3%（2/14 例）及び 33.3%（1/3 例）、虹彩炎 12.5%（2/16 例）、14.3%（2/14 例）及び 33.3%（1/3 例）であり、ほとんどの事象で併用療法群の発現頻度は単剤療法群に比べ高かった。また、本剤濃度が高いほど各事象の発現頻度が高くなる傾向が認められた。また、併用療法群で認められた事象は前房のフレア 2 例（いずれも 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群：軽度）、流涙増加 2 例（0.003% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群：軽度、0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群：軽度）を除きいずれも単剤療法群でも認められた事象であった。なお、併用療法群で認められたすべての事象は投与中止後に回復した。眼の有害事象のうち、0.003%、0.01%又は 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群合計 11 例における眼炎症との関連が示唆される虹彩炎、前房内細胞、前房のフレア等の発現頻度はそれぞれ 18.2%（2/11 例）、18.2%（2/11 例）及び 18.2%（2/11 例）であった。一方、0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液単剤療法群の合計 33 例における発現頻度はそれぞれ 15.2%（5/33 例）、3.0%（1/33 例）及び 0%（0/33

例）であり、併用療法群の検討症例数が少ないものの、DE-117 点眼液（0.003%～0.03%）と 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用では眼炎症の発現リスクが増大することが推察された。

重篤な有害事象の発現頻度は、0.003%、0.01%又は 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群においてそれぞれ 0.0%（0/4 例）、33.3%（1/3 例）及び 75.0%（3/4 例）であった。また 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液単剤療法群においてそれぞれ 12.5%（2/16 例）、14.3%（2/14 例）及び 33.3%（1/3 例）であり、重篤な有害事象の発現頻度の用量依存的な増加が示唆された。

以上、検討症例数が少ないものの、DE-117 点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用療法群における有害事象及び副作用の発現頻度は、DE-117 点眼液単剤療法群に比べ高かった。また、DE-117 点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液を併用した場合の有害事象や眼炎症発現リスクは DE-117 点眼液濃度の上昇に伴い増大するものと推察された。0.0015% タフルプロスト点眼液等の FP 受容体作動薬は虹彩炎等の炎症性の副作用が知られていることから、それぞれの単剤では想定できなかった副作用が発生したのではなく、DE-117 点眼液と FP 受容体作動薬との併用により双方の薬剤の持つ特徴的な副作用である眼炎症作用が増強された可能性が考えられた。なお、併用療法群で認められた有害事象は前房のフレア及び流涙増加を除きいずれも単剤療法群でも認められたものであった。

表 2.7.4.5-13. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（治験完了群、33-001 試験）

	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)
有害事象	5 (35.7%)	7 (43.8%)	10 (62.5%)	9 (64.3%)	19 (63.3%)
副作用	3 (21.4%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	9 (64.3%)	18 (60.0%)
重篤な有害事象	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
重篤な副作用	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
有害事象による中止	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼の有害事象	4 (28.6%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	9 (64.3%)	19 (63.3%)
副作用	3 (21.4%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	9 (64.3%)	18 (60.0%)
重篤な有害事象	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
重篤な副作用	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
有害事象による中止	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼以外の有害事象	3 (21.4%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	1 (7.1%)	4 (13.3%)
副作用	0	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)

表 2.7.4.5-14. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（治験中止群、33-001 試験）

	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)
有害事象	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
副作用	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
重篤な有害事象	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
重篤な副作用	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
有害事象による中止	0	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)
眼の有害事象	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
副作用	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
重篤な有害事象	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
重篤な副作用	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
有害事象による中止	0	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)
眼以外の有害事象	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
副作用	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)

表 2.7.4.5-15. 有害事象の発現頻度（事象別、治験完了群、33-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)
眼障害	4 (28.6%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	9 (64.3%)	19 (63.3%)
羞明	0	1 (6.3%)	7 (43.8%)	5 (35.7%)	12 (40.0%)
結膜充血	0	5 (31.3%)	4 (25.0%)	4 (28.6%)	8 (26.7%)
眼痛	4 (28.6%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)	2 (14.3%)	5 (16.7%)
虹彩炎	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
眼の異物感	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (14.3%)	3 (10.0%)
眼刺激	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
前房内細胞	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼精疲労	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜沈着物	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜肥厚	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼部腫脹	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼瞼縁痂皮	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼充血	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
点状角膜炎	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
霧視	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
視力低下	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
硝子体剥離	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼乾燥	0	1 (6.3%)	0	0	0
眼そう痒症	0	2 (12.5%)	0	0	0
流涙増加	0	1 (6.3%)	0	0	0
神経系障害	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
頭痛	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
四肢損傷	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
臨床検査	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
胃腸障害	1 (7.1%)	0	0	0	0
悪心	1 (7.1%)	0	0	0	0

表 2.7.4.5-15. 有害事象の発現頻度（事象別、治験完了群、33-001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (6.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (14.3%)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (7.1%)	0	0	0	0
尿路感染	1 (7.1%)	0	0	0	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.

表 2.7.4.5-16. 有害事象の発現頻度（事象別、治験中止群、33-001 試験）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)
眼障害	3 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	4 (100%)
結膜充血	2 (66.7%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼そう痒症	2 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)
羞明	2 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼痛	1 (33.3%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
虹彩炎	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房内細胞	0	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房のフレア	0	0	0	2 (50.0%)
眼刺激	0	1 (25.0%)	0	0
眼の異物感	0	0	1 (33.3%)	2 (50.0%)
流涙増加	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
眼充血	0	0	0	1 (25.0%)
霧視	0	1 (25.0%)	0	0
視力低下	0	0	1 (33.3%)	0
神経系障害	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
頭痛	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.

Confidential

表 2.7.4.5-17. 副作用の発現頻度（事象別、治験完了群、33-001 試験）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)
眼障害	3 (21.4%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	9 (64.3%)	18 (60.0%)
羞明	0	1 (6.3%)	7 (43.8%)	5 (35.7%)	12 (40.0%)
結膜充血	0	5 (31.3%)	4 (25.0%)	4 (28.6%)	8 (26.7%)
眼痛	3 (21.4%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)	1 (7.1%)	4 (13.3%)
虹彩炎	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
眼の異物感	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (14.3%)	3 (10.0%)
眼刺激	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
前房内細胞	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜沈着物	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜肥厚	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼瞼縁痂皮	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼充血	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
点状角膜炎	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
霧視	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼乾燥	0	1 (6.3%)	0	0	0
眼そう痒症	0	2 (12.5%)	0	0	0
流涙増加	0	1 (6.3%)	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
頭痛	0	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.

表 2.7.4.5-18.副作用の発現頻度（事象別、治験中止群、33-001 試験）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)
眼障害	3 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	4 (100%)
結膜充血	2 (66.7%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼そう痒症	2 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)
羞明	2 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼痛	1 (33.3%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
虹彩炎	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房内細胞	0	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房のフレア	0	0	0	2 (50.0%)
眼刺激	0	1 (25.0%)	0	0
眼の異物感	0	0	1 (33.3%)	2 (50.0%)
流涙増加	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
眼充血	0	0	0	1 (25.0%)
霧視	0	1 (25.0%)	0	0
視力低下	0	0	1 (33.3%)	0
神経系障害	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
頭痛	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.

Confidential

表 2.7.4.5-19. 重篤な有害事象（治験完了群及び治験中止群、33-001 試験）

被験者識別コード	治験薬	年齢/性別	事象名 (SOC/PT)	発現日 (Day)	転記日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係の有無	治験薬の処置	転記
33001-063-1061	0.003% DE-117	7[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (15)	[redacted] (29)	軽度/あり	不変	回復
33001-063-1050	0.01% DE-117	6[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (31)	[redacted] (49)	軽度/あり	—	回復
33001-063-1059	0.01% DE-117	6[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (8)	[redacted] (36)	軽度/あり	不変	回復
33001-063-1056	0.03% DE-117	5[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (7)	[redacted] (14)	軽度/あり	中止	回復
33001-063-1055	0.01% DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/男	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (8)	[redacted] (15)	軽度/あり	中止	回復
33001-063-1049	0.03% DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (5)	[redacted] (26)	軽度/あり	中止	回復
33001-095-1001*	0.03% DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/男	前房のフレア（眼障害/前房のフレア）	[redacted] (3)	[redacted] (7)	軽度/あり	—	回復
33001-095-1013**	0.03% DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/女	前房のフレア（眼障害/前房のフレア）	[redacted] (3)	[redacted] (7)	軽度/あり	—	回復
33001-128-1098	0.003% DE-117	6[redacted]/男	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (3)	[redacted] (11)	高度/あり	中止	回復
			羞明（眼障害/羞明）	[redacted] (3)	[redacted] (6)	高度/あり	中止	回復

(*)(**)被験者識別コード 33001-095-1001 及び 33001-095-1013 については治験の中止に至った有害事象（羞明：中等度、因果関係あり）を認めた
SOC：器官別大分類、PT：基本語

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

DE-117 点眼液の臨床開発においては、妊婦、授乳婦、妊娠の可能性のある女性は選択・除外基準により除外したため、妊娠及び授乳時の安全性に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

本項に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本項に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本項に該当する事象は報告されていない。

Confidential

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

本項に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.6 市販後データ

該当しない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1. 本文中に含めないが引用する表の一覧

表 2.7.4.7-2. 臨床検査値の推移（血液学的検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-3. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-4. 臨床検査値の推移（尿検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-5. 臨床検査値変化量の推移（血液学的検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-6. 臨床検査値変化量の推移（生化学検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-7. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（血液学的検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-8. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（生化学検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-9. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（尿検査、併合解析 1）
表 2.7.4.7-10. 臨床検査値の推移（血液学的検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-11. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-12. 臨床検査値の推移（尿検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-13. 臨床検査値変化量の推移（血液学的検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-14. 臨床検査値変化量の推移（生化学検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-15. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（血液学的検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-16. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（生化学検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-17. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（尿検査、併合解析 2）
表 2.7.4.7-18. 臨床検査値の基準値
表 2.7.4.7-19. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 1）
表 2.7.4.7-20. 血圧・脈拍数変化量の推移（併合解析 1）
表 2.7.4.7-21. 血圧・脈拍数の異常変動が認められた症例の割合（併合解析 1）
表 2.7.4.7-22. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 2）
表 2.7.4.7-23. 血圧・脈拍数変化量の推移（併合解析 2）
表 2.7.4.7-24. 血圧・脈拍数の異常変動が認められた症例の割合（併合解析 2）
表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）

表 2.7.4.7-1. 本文中に含めないが引用する表の一覧（続き）

表 2.7.4.7-26. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合 （併合解析 1）
表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）
表 2.7.4.7-28. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合 （併合解析 2）
表 2.7.4.7-29. LogMAR 視力（評価眼・非評価眼、併合解析 1）
表 2.7.4.7-30. ベースラインからの LogMAR 視力変化量 （評価眼・非評価眼、併合解析 1）
表 2.7.4.7-31. LogMAR 視力がベースラインから 0.2 以上悪化した症例の割合 （評価眼・非評価眼、併合解析 1）
表 2.7.4.7-32. LogMAR 視力（評価眼・非評価眼、併合解析 2）
表 2.7.4.7-33. ベースラインからの LogMAR 視力変化量 （評価眼・非評価眼、併合解析 2）
表 2.7.4.7-34. LogMAR 視力がベースラインから 0.2 以上悪化した症例の割合 （評価眼・非評価眼、併合解析 2）
表 2.7.4.7-35. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、併合解析 2）
表 2.7.4.7-36. 副作用の発現頻度（性別、事象別、併合解析 2）
表 2.7.4.7-37. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）
表 2.7.4.7-38. 副作用の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）

Confidential

表 2.7.4.7-2. 臨床検査値の推移（血液学的検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Erythrocytes (10^4/uL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	460.2 (31.0)	454.1 (43.2)	442.8 (45.6)	450.7 (44.8)
		中央値	470.0	461.0	436.0	456.0
		最小値, 最大値	399, 497	308, 553	375, 543	325, 581
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	459.8 (29.9)	454.8 (43.2)	440.9 (48.2)	452.0 (44.2)
		中央値	471.0	455.0	441.5	450.0
		最小値, 最大値	394, 503	344, 548	354, 531	331, 546
Leukocytes (/uL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	5201.1 (1548.4)	5695.5 (1466.3)	5537.3 (1236.1)	5809.1 (1473.8)
		中央値	5210.0	5580.0	5195.0	5855.0
		最小値, 最大値	2990, 9190	3120, 10400	3770, 7830	2760, 10460
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	5247.4 (1367.9)	5897.1 (1583.8)	5722.7 (1473.3)	5833.5 (1766.3)
		中央値	5440.0	5725.0	5425.0	5735.0
		最小値, 最大値	3160, 8790	2800, 12940	3670, 9290	2530, 15350
Hemoglobin (g/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	14.21 (1.18)	14.01 (1.19)	13.63 (1.39)	13.86 (1.28)
		中央値	14.00	14.00	13.45	13.80
		最小値, 最大値	12.2, 17.0	10.7, 17.7	11.8, 16.6	10.9, 17.5
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	14.20 (1.05)	14.04 (1.14)	13.66 (1.41)	13.93 (1.29)
		中央値	14.20	14.05	13.45	13.85
		最小値, 最大値	12.1, 16.4	11.6, 17.9	11.4, 16.8	10.9, 17.3
Hematocrit (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	42.29 (3.38)	42.00 (3.36)	40.79 (3.88)	41.59 (3.32)
		中央値	41.60	42.05	39.95	42.00
		最小値, 最大値	36.5, 49.7	32.9, 50.9	36.0, 48.3	33.6, 50.9
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	42.04 (2.98)	42.15 (3.17)	40.68 (4.11)	41.81 (3.44)
		中央値	42.30	42.20	39.75	41.35
		最小値, 最大値	36.1, 47.8	34.8, 49.8	35.2, 49.6	32.7, 50.6
Platelets (10^4/uL)	Screening	例数	19	115	22	96
		平均値（標準偏差）	23.45 (7.27)	22.62 (4.89)	23.38 (3.89)	24.31 (5.38)
		中央値	23.60	21.70	23.35	24.40
		最小値, 最大値	12.9, 44.9	12.8, 36.9	16.9, 33.0	12.7, 44.1
	Endpoint	例数	19	115	22	96
		平均値（標準偏差）	22.97 (7.15)	23.34 (5.24)	24.44 (4.37)	23.92 (5.07)
		中央値	22.30	22.30	23.80	23.95
		最小値, 最大値	15.2, 46.2	13.0, 36.0	17.5, 33.0	11.8, 38.5

表 2.7.4.7-2. 臨床検査値の推移（血液学的検査、併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Neutrophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	60.25 (9.14)	58.06 (8.86)	58.17 (9.93)	58.20 (7.79)
		中央値	60.00	58.05	59.55	58.60
		最小値, 最大値	41.6, 80.3	32.6, 88.2	37.0, 73.3	40.2, 78.2
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	60.66 (7.74)	59.06 (8.68)	58.25 (6.46)	58.97 (8.58)
		中央値	60.30	59.90	58.80	58.75
		最小値, 最大値	46.9, 73.6	32.6, 84.4	45.8, 69.4	35.1, 83.6
Eosinophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	2.77 (1.61)	2.84 (2.11)	2.95 (1.63)	2.75 (2.48)
		中央値	2.50	2.30	2.75	2.20
		最小値, 最大値	0.3, 6.6	0.0, 15.4	0.6, 6.3	0.4, 14.9
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	2.64 (1.35)	2.87 (2.43)	3.36 (1.95)	2.65 (2.21)
		中央値	2.60	2.15	3.20	2.00
		最小値, 最大値	0.6, 6.0	0.1, 20.1	0.8, 8.0	0.2, 11.7
Basophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.48 (0.22)	0.51 (0.31)	0.43 (0.24)	0.51 (0.34)
		中央値	0.50	0.50	0.40	0.50
		最小値, 最大値	0.2, 1.0	0.0, 1.9	0.0, 1.1	0.0, 1.9
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.52 (0.30)	0.52 (0.31)	0.51 (0.29)	0.50 (0.30)
		中央値	0.50	0.50	0.50	0.50
		最小値, 最大値	0.2, 1.5	0.0, 1.6	0.0, 1.1	0.0, 1.6
Monocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	5.79 (1.42)	6.37 (1.67)	6.40 (1.86)	6.19 (1.45)
		中央値	5.20	6.20	6.45	6.10
		最小値, 最大値	4.3, 9.0	2.8, 10.5	3.0, 9.8	3.0, 10.0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	5.78 (1.66)	5.93 (1.55)	6.14 (1.43)	6.22 (1.91)
		中央値	5.40	5.85	6.25	5.80
		最小値, 最大値	3.8, 8.9	3.3, 10.8	3.6, 8.8	3.1, 15.0
Lymphocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	30.69 (9.33)	32.21 (8.31)	31.99 (8.87)	32.36 (7.02)
		中央値	31.40	31.55	29.40	31.60
		最小値, 最大値	11.4, 51.3	7.2, 56.9	20.0, 52.1	17.0, 52.0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	30.41 (7.62)	31.61 (8.13)	31.74 (5.37)	31.64 (7.71)
		中央値	32.60	31.30	30.75	31.90
		最小値, 最大値	19.3, 45.7	11.7, 58.6	23.6, 43.9	11.3, 50.8

表 2.7.4.7-3. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	25.1 (8.5)	25.7 (9.5)	23.5 (5.2)	24.4 (7.5)
		中央値	24.0	24.5	22.5	23.0
		最小値, 最大値	15, 51	14, 90	18, 42	7, 53
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	24.2 (7.9)	25.7 (8.8)	22.5 (3.5)	24.9 (7.8)
		中央値	23.0	23.5	21.0	23.0
		最小値, 最大値	13, 48	14, 75	17, 30	9, 50
Alanine Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	23.2 (9.1)	25.0 (16.0)	22.5 (8.7)	24.4 (13.4)
		中央値	22.0	20.0	20.0	20.5
		最小値, 最大値	14, 47	9, 109	12, 53	9, 84
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	22.0 (9.2)	25.1 (15.2)	21.2 (6.6)	25.4 (15.1)
		中央値	20.0	21.0	19.0	21.0
		最小値, 最大値	8, 41	10, 115	12, 38	10, 99
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	27.7 (20.0)	37.1 (26.8)	29.4 (17.9)	41.6 (39.9)
		中央値	24.0	28.5	22.0	27.5
		最小値, 最大値	9, 100	11, 150	11, 70	9, 192
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	25.1 (12.0)	38.6 (34.8)	29.8 (20.0)	40.1 (34.1)
		中央値	21.0	29.0	21.0	27.0
		最小値, 最大値	12, 56	8, 264	13, 93	8, 143
Alkaline Phosphatase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	237.2 (53.6)	213.6 (62.9)	215.4 (44.6)	206.1 (58.5)
		中央値	235.0	210.5	214.0	196.0
		最小値, 最大値	155, 342	96, 422	158, 294	113, 486
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	240.1 (55.2)	218.5 (68.5)	227.1 (51.4)	208.8 (60.2)
		中央値	240.0	216.5	227.5	199.0
		最小値, 最大値	149, 371	85, 483	150, 314	110, 417
Lactate Dehydrogenase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	178.4 (22.6)	183.6 (28.9)	194.5 (33.7)	180.3 (32.9)
		中央値	174.0	180.5	195.5	180.0
		最小値, 最大値	136, 222	125, 282	120, 266	84, 259
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	178.4 (29.7)	181.5 (28.8)	184.6 (28.3)	180.0 (33.2)
		中央値	174.0	180.0	183.5	177.5
		最小値, 最大値	132, 242	127, 262	128, 236	79, 295
Total Bilirubin (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.69 (0.26)	0.71 (0.28)	0.66 (0.23)	0.67 (0.26)
		中央値	0.70	0.60	0.70	0.60
		最小値, 最大値	0.4, 1.5	0.4, 2.0	0.4, 1.3	0.2, 1.7
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.71 (0.19)	0.72 (0.26)	0.61 (0.23)	0.68 (0.26)
		中央値	0.70	0.70	0.55	0.60
		最小値, 最大値	0.3, 1.1	0.3, 1.9	0.3, 1.2	0.3, 1.6

表 2.7.4.7-3. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Total Protein (g/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	7.11 (0.42)	6.99 (0.38)	6.97 (0.44)	7.05 (0.40)
		中央値	7.10	7.00	6.90	7.00
		最小値, 最大値	6.5, 7.8	5.9, 7.8	6.3, 8.2	6.2, 8.0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	6.91 (0.32)	7.00 (0.38)	7.05 (0.32)	6.97 (0.34)
		中央値	7.00	7.00	7.00	7.00
		最小値, 最大値	6.3, 7.6	5.9, 7.9	6.5, 7.8	6.1, 7.9
Albumin (g/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	4.33 (0.24)	4.30 (0.23)	4.22 (0.18)	4.37 (0.26)
		中央値	4.30	4.30	4.20	4.40
		最小値, 最大値	3.8, 4.8	3.7, 5.0	3.9, 4.6	3.7, 5.1
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	4.27 (0.17)	4.31 (0.26)	4.28 (0.13)	4.34 (0.22)
		中央値	4.30	4.30	4.20	4.40
		最小値, 最大値	3.9, 4.6	3.5, 5.1	4.1, 4.6	3.7, 5.0
Cholesterol (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	206.1 (38.2)	206.7 (35.0)	199.9 (22.9)	206.3 (32.0)
		中央値	205.0	205.0	196.5	207.0
		最小値, 最大値	143, 277	128, 374	154, 239	145, 357
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	200.3 (38.8)	204.0 (34.3)	206.4 (25.2)	206.4 (35.0)
		中央値	191.0	202.0	206.0	205.0
		最小値, 最大値	154, 265	123, 311	156, 241	137, 332
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	14.63 (3.00)	16.18 (3.87)	16.26 (4.26)	15.34 (3.42)
		中央値	14.80	15.35	15.10	14.85
		最小値, 最大値	9.4, 20.4	9.4, 28.0	11.5, 29.4	8.5, 24.3
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	16.26 (3.60)	15.56 (3.27)	16.50 (3.39)	15.04 (3.58)
		中央値	17.20	15.00	15.95	14.55
		最小値, 最大値	10.6, 22.5	10.2, 25.2	11.0, 21.9	8.0, 23.8
Creatinine (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.709 (0.131)	0.748 (0.190)	0.697 (0.192)	0.724 (0.155)
		中央値	0.670	0.755	0.650	0.720
		最小値, 最大値	0.54, 1.06	0.40, 1.51	0.44, 1.11	0.40, 1.24
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.714 (0.144)	0.753 (0.189)	0.721 (0.186)	0.738 (0.162)
		中央値	0.690	0.735	0.680	0.730
		最小値, 最大値	0.55, 1.12	0.40, 1.56	0.46, 1.10	0.41, 1.21
Urate (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	5.05 (1.15)	5.65 (1.30)	5.21 (1.06)	5.66 (1.35)
		中央値	5.20	5.70	4.90	5.55
		最小値, 最大値	3.2, 7.0	2.6, 9.2	3.6, 7.4	2.0, 9.2
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	5.20 (1.17)	5.66 (1.37)	5.20 (0.99)	5.62 (1.25)
		中央値	4.90	5.65	5.10	5.70
		最小値, 最大値	3.5, 7.2	2.9, 9.8	3.3, 7.3	2.3, 8.4

表 2.7.4.7-3. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Sodium (mEq/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	140.9 (2.0)	140.9 (1.7)	141.3 (1.8)	140.4 (2.3)
		中央値	141.0	141.0	141.5	141.0
		最小値, 最大値	137, 144	136, 145	139, 145	132, 146
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	140.4 (2.2)	140.9 (1.7)	141.0 (2.1)	140.6 (2.1)
		中央値	141.0	141.0	141.0	141.0
		最小値, 最大値	136, 143	136, 145	137, 145	132, 147
Potassium (mEq/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	4.42 (0.50)	4.39 (0.41)	4.50 (0.36)	4.32 (0.33)
		中央値	4.40	4.35	4.45	4.30
		最小値, 最大値	3.7, 5.6	3.5, 5.6	4.0, 5.3	3.6, 5.5
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	4.39 (0.41)	4.36 (0.36)	4.39 (0.45)	4.31 (0.36)
		中央値	4.40	4.30	4.30	4.30
		最小値, 最大値	3.8, 5.2	3.5, 5.4	3.8, 5.9	3.7, 5.7
Chloride (mEq/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	103.7 (2.5)	104.2 (1.9)	104.3 (1.9)	104.0 (2.5)
		中央値	103.0	104.0	104.0	104.0
		最小値, 最大値	99, 108	99, 108	101, 108	92, 109
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	103.0 (2.6)	103.6 (2.0)	103.6 (2.1)	103.8 (2.4)
		中央値	103.0	103.0	103.5	104.0
		最小値, 最大値	97, 107	98, 108	100, 108	95, 108

表 2.7.4.7-4. 臨床検査値の推移（尿検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Glucose	Screening	例数	19	116	22	96
		(-)	17 (89.5%)	99 (85.3%)	21 (95.5%)	88 (91.7%)
		(+-)	0	6 (5.2%)	0	0
		(+)	0	4 (3.4%)	0	1 (1.0%)
		(2+)	1 (5.3%)	3 (2.6%)	1 (4.5%)	2 (2.1%)
		(3+)	0	4 (3.4%)	0	2 (2.1%)
		(4+)	1 (5.3%)	0	0	3 (3.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		(-)	16 (84.2%)	100 (86.2%)	21 (95.5%)	88 (91.7%)
		(+-)	1 (5.3%)	2 (1.7%)	0	1 (1.0%)
		(+)	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	1 (1.0%)
		(2+)	0	4 (3.4%)	0	0
		(3+)	1 (5.3%)	5 (4.3%)	0	3 (3.1%)
		(4+)	1 (5.3%)	1 (0.9%)	0	3 (3.1%)
Protein	Screening	例数	19	116	22	96
		(-)	17 (89.5%)	109 (94.0%)	21 (95.5%)	93 (96.9%)
		(+-)	1 (5.3%)	3 (2.6%)	0	1 (1.0%)
		(+)	1 (5.3%)	4 (3.4%)	1 (4.5%)	1 (1.0%)
		(2+)	0	0	0	1 (1.0%)
		(3+)	0	0	0	0
		(4+)	0	0	0	0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		(-)	17 (89.5%)	107 (92.2%)	22 (100%)	95 (99.0%)
		(+-)	1 (5.3%)	5 (4.3%)	0	0
		(+)	1 (5.3%)	3 (2.6%)	0	1 (1.0%)
		(2+)	0	1 (0.9%)	0	0
		(3+)	0	0	0	0
		(4+)	0	0	0	0
Urobilinogen	Screening	例数	19	116	22	96
		(+-)	19 (100%)	115 (99.1%)	22 (100%)	95 (99.0%)
		(+)	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
		(2+)	0	0	0	0
		(3+)	0	0	0	0
		(4+)	0	0	0	0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		(+-)	19 (100%)	112 (96.6%)	22 (100%)	96 (100%)
		(+)	0	3 (2.6%)	0	0
		(2+)	0	1 (0.9%)	0	0
		(3+)	0	0	0	0
		(4+)	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-5. 臨床検査値変化量の推移（血液学的検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Erythrocytes (10^4/uL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.4 (20.0)	0.6 (19.5)	-1.9 (14.9)	1.4 (17.8)
		中央値	0.0	1.5	0.0	3.5
		最小値, 最大値	-64, 23	-47, 41	-41, 21	-54, 46
Leukocytes (/uL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	46.3 (1143.7)	201.6 (1147.1)	185.5 (903.8)	24.5 (1375.6)
		中央値	0.0	175.0	-155.0	-205.0
		最小値, 最大値	-3540, 2160	-4070, 6580	-910, 2770	-2390, 8250
Hemoglobin (g/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.01 (0.55)	0.03 (0.62)	0.04 (0.43)	0.06 (0.55)
		中央値	0.20	0.00	0.10	0.10
		最小値, 最大値	-1.3, 0.7	-2.0, 1.6	-1.1, 0.8	-1.5, 1.5
Hematocrit (%)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.25 (1.79)	0.16 (1.84)	-0.11 (1.37)	0.22 (1.72)
		中央値	-0.30	0.20	-0.05	0.15
		最小値, 最大値	-5.8, 1.9	-5.5, 3.9	-3.4, 1.9	-4.1, 3.8
Platelets (10^4/uL)	Endpoint	例数	19	115	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.48 (1.68)	0.71 (2.64)	1.05 (2.09)	-0.39 (2.57)
		中央値	-0.80	0.60	0.70	-0.05
		最小値, 最大値	-3.5, 2.9	-5.2, 8.0	-2.6, 5.5	-9.9, 6.8
Neutrophils/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.41 (8.10)	1.01 (6.36)	0.08 (8.69)	0.77 (6.78)
		中央値	0.70	0.50	0.15	0.45
		最小値, 最大値	-15.5, 14.7	-18.9, 17.6	-13.3, 27.5	-16.8, 33.9
Eosinophils/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.14 (1.49)	0.03 (1.29)	0.41 (1.73)	-0.09 (1.02)
		中央値	-0.30	0.00	0.25	0.10
		最小値, 最大値	-3.4, 2.9	-4.1, 4.7	-2.1, 5.3	-4.7, 2.6
Basophils/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.04 (0.22)	0.01 (0.30)	0.08 (0.34)	-0.01 (0.30)
		中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
		最小値, 最大値	-0.3, 0.5	-1.1, 0.8	-0.5, 1.0	-1.0, 1.1
Monocytes/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.02 (0.62)	-0.44 (1.29)	-0.27 (1.69)	0.03 (1.43)
		中央値	-0.20	-0.30	-0.25	-0.15
		最小値, 最大値	-1.2, 1.5	-3.9, 2.5	-3.4, 3.9	-3.2, 7.1
Lymphocytes/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.29 (7.45)	-0.60 (5.52)	-0.25 (7.93)	-0.72 (6.32)
		中央値	-0.40	-0.35	0.25	0.20
		最小値, 最大値	-14.2, 12.5	-13.8, 12.5	-22.5, 10.6	-31.7, 15.7

表 2.7.4.7-6. 臨床検査値変化量の推移（生化学検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.8 (5.2)	-0.1 (5.5)	-1.0 (4.6)	0.4 (4.8)
		中央値	0.0	0.0	-1.0	0.0
		最小値, 最大値	-9, 13	-21, 18	-12, 9	-17, 17
Alanine Aminotransferase (U/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-1.2 (7.9)	0.1 (7.1)	-1.3 (6.8)	1.0 (7.4)
		中央値	-2.0	0.0	-1.0	1.0
		最小値, 最大値	-12, 25	-27, 21	-22, 12	-22, 29
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-2.6 (10.5)	1.5 (19.7)	0.4 (7.8)	-1.5 (14.0)
		中央値	-1.0	0.0	-0.5	0.0
		最小値, 最大値	-44, 5	-48, 160	-16, 23	-66, 43
Alkaline Phosphatase (U/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	2.9 (26.4)	4.9 (34.6)	11.7 (17.0)	2.6 (27.7)
		中央値	2.0	2.0	11.0	2.5
		最小値, 最大値	-46, 49	-115, 246	-13, 49	-83, 93
Lactate Dehydrogenase (U/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.1 (16.1)	-2.1 (14.3)	-9.9 (23.4)	-0.3 (16.0)
		中央値	-4.0	-3.0	-9.5	-2.0
		最小値, 最大値	-26, 49	-31, 39	-63, 27	-47, 42
Total Bilirubin (mg/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.02 (0.18)	0.01 (0.22)	-0.05 (0.17)	0.01 (0.19)
		中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
		最小値, 最大値	-0.4, 0.3	-1.0, 0.6	-0.4, 0.2	-0.6, 0.6
Total Protein (g/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.20 (0.39)	0.00 (0.31)	0.07 (0.25)	-0.08 (0.31)
		中央値	-0.10	0.00	0.10	-0.10
		最小値, 最大値	-1.2, 0.4	-0.7, 0.8	-0.4, 0.6	-1.2, 0.8
Albumin (g/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.06 (0.20)	0.01 (0.20)	0.05 (0.17)	-0.03 (0.22)
		中央値	-0.10	0.00	0.10	0.00
		最小値, 最大値	-0.5, 0.3	-0.5, 0.5	-0.4, 0.3	-0.9, 0.5
Cholesterol (mg/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-5.8 (17.7)	-2.7 (19.9)	6.5 (25.2)	0.1 (20.4)
		中央値	-12.0	0.0	7.5	1.0
		最小値, 最大値	-35, 19	-77, 44	-40, 70	-45, 91
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	1.63 (3.05)	-0.61 (3.15)	0.23 (3.54)	-0.30 (2.93)
		中央値	1.70	-0.35	0.20	-0.50
		最小値, 最大値	-3.2, 7.3	-10.4, 8.1	-7.8, 7.2	-6.3, 6.8
Creatinine (mg/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.004 (0.048)	0.005 (0.064)	0.025 (0.041)	0.014 (0.067)
		中央値	0.020	0.000	0.020	0.010
		最小値, 最大値	-0.09, 0.06	-0.17, 0.25	-0.04, 0.14	-0.14, 0.32
Urate (mg/dL)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	0.15 (0.51)	0.01 (0.67)	-0.01 (0.64)	-0.04 (0.69)
		中央値	0.20	0.00	-0.15	0.05
		最小値, 最大値	-0.6, 0.8	-1.6, 2.8	-1.3, 1.2	-2.7, 1.1

表 2.7.4.7-6. 臨床検査値変化量の推移（生化学検査、併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Sodium (mEq/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.5 (1.8)	0.0 (1.7)	-0.3 (1.4)	0.3 (1.8)
		中央値	-1.0	0.0	-1.0	0.0
		最小値, 最大値	-5, 2	-6, 4	-3, 2	-4, 7
Potassium (mEq/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.02 (0.40)	-0.04 (0.39)	-0.11 (0.39)	-0.01 (0.32)
		中央値	0.10	0.00	-0.15	0.00
		最小値, 最大値	-0.7, 0.8	-1.3, 1.0	-0.8, 0.9	-0.6, 1.2
Chloride (mEq/L)	Endpoint	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.7 (2.1)	-0.6 (1.9)	-0.6 (1.5)	-0.2 (2.2)
		中央値	-1.0	0.0	-1.0	0.0
		最小値, 最大値	-3, 5	-6, 3	-4, 2	-5, 9

表 2.7.4.7-7. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合
（血液学的検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Erythrocytes (10^4/uL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	2 (10.5%)	16 (13.8%)	2 (9.1%)	11 (11.5%)
		> Upper limit	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	2 (10.5%)	15 (12.9%)	2 (9.1%)	11 (11.5%)
		> Upper limit	0	3 (2.6%)	0	2 (2.1%)
Leukocytes (/uL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	3 (15.8%)	4 (3.4%)	0	4 (4.2%)
		> Upper limit	0	3 (2.6%)	0	2 (2.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	2 (10.5%)	4 (3.4%)	0	5 (5.2%)
		> Upper limit	0	2 (1.7%)	0	3 (3.1%)
Hemoglobin (g/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	16 (13.8%)	1 (4.5%)	6 (6.3%)
		> Upper limit	0	2 (1.7%)	0	0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	11 (9.5%)	1 (4.5%)	6 (6.3%)
		> Upper limit	0	3 (2.6%)	0	0
Hematocrit (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	14 (12.1%)	1 (4.5%)	6 (6.3%)
		> Upper limit	0	3 (2.6%)	0	0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	10 (8.6%)	1 (4.5%)	5 (5.2%)
		> Upper limit	0	5 (4.3%)	0	2 (2.1%)

Confidential

表 2.7.4.7-7. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合
（血液学的検査、併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Platelets (10^4/uL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	0	0	2 (2.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	3 (2.6%)	0	2 (2.1%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	0	0	1 (1.0%)
Neutrophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	2 (1.7%)	2 (9.1%)	3 (3.1%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	4 (3.4%)	1 (4.5%)	2 (2.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	3 (2.6%)	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	0	5 (4.3%)	0	4 (4.2%)
Eosinophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	0	2 (1.7%)	0	5 (5.2%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	0	4 (3.4%)	2 (9.1%)	5 (5.2%)
Basophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	0	0	0	0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	0	0	0	0
Monocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	2 (10.5%)	16 (13.8%)	4 (18.2%)	10 (10.4%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	3 (15.8%)	9 (7.8%)	3 (13.6%)	12 (12.5%)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	4 (3.4%)	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	2 (1.7%)	2 (9.1%)	1 (1.0%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	4 (3.4%)	0	3 (3.1%)
		> Upper limit	0	3 (2.6%)	0	1 (1.0%)

Confidential

表 2.7.4.7-8. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（生化学検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	5 (4.3%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	7 (6.0%)	0	5 (5.2%)
Alanine Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	1 (5.3%)	7 (6.0%)	1 (4.5%)	7 (7.3%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	0	6 (5.2%)	0	6 (6.3%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	1 (5.3%)	17 (14.7%)	2 (9.1%)	15 (15.6%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	0	16 (13.8%)	2 (9.1%)	16 (16.7%)
Alkaline Phosphatase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	1 (0.9%)	0	0
		> Upper limit	1 (5.3%)	4 (3.4%)	0	3 (3.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	2 (1.7%)	0	0
		> Upper limit	1 (5.3%)	5 (4.3%)	0	4 (4.2%)
Lactate Dehydrogenase (U/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	0	3 (2.6%)	1 (4.5%)	5 (5.2%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	2 (2.1%)
		> Upper limit	0	2 (1.7%)	0	2 (2.1%)
Total Bilirubin (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	6 (5.2%)	1 (4.5%)	2 (2.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	0	5 (4.3%)	0	4 (4.2%)
Total Protein (g/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	10 (8.6%)	3 (13.6%)	7 (7.3%)
		> Upper limit	0	0	0	0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	7 (6.0%)	0	6 (6.3%)
		> Upper limit	0	0	0	0

表 2.7.4.7-8. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（生化学検査、併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Albumin (g/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	0	0	0	0
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	2 (1.7%)	0	0
		> Upper limit	0	0	0	0
Cholesterol (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	3 (2.6%)	0	2 (2.1%)
		> Upper limit	7 (36.8%)	41 (35.3%)	5 (22.7%)	26 (27.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	5 (4.3%)	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	5 (26.3%)	37 (31.9%)	9 (40.9%)	24 (25.0%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	1 (5.3%)	16 (13.8%)	2 (9.1%)	9 (9.4%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	2 (10.5%)	11 (9.5%)	4 (18.2%)	9 (9.4%)
Creatinine (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	4 (3.4%)	1 (4.5%)	3 (3.1%)
		> Upper limit	0	11 (9.5%)	2 (9.1%)	6 (6.3%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	3 (2.6%)	0	3 (3.1%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	8 (6.9%)	1 (4.5%)	5 (5.2%)
Urate (mg/dL)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	0	15 (12.9%)	2 (9.1%)	16 (16.7%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	1 (5.3%)	15 (12.9%)	1 (4.5%)	12 (12.5%)
Sodium (mEq/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	2 (2.1%)
		> Upper limit	0	0	0	1 (1.0%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	0	0	0	1 (1.0%)
Potassium (mEq/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	1 (5.3%)	8 (6.9%)	1 (4.5%)	2 (2.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	0
		> Upper limit	2 (10.5%)	5 (4.3%)	1 (4.5%)	4 (4.2%)

Confidential

表 2.7.4.7-8. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（生化学検査、併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Chloride (mEq/L)	Screening	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	0	0	0	1 (1.0%)
		> Upper limit	0	0	0	2 (2.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		< Lower limit	1 (5.3%)	0	0	2 (2.1%)
		> Upper limit	0	0	0	0

表 2.7.4.7-9. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（尿検査、併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Glucose	Screening	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	2 (10.5%)	11 (9.5%)	1 (4.5%)	8 (8.3%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	2 (10.5%)	14 (12.1%)	1 (4.5%)	7 (7.3%)
Protein	Screening	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	1 (5.3%)	4 (3.4%)	1 (4.5%)	2 (2.1%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	1 (5.3%)	4 (3.4%)	0	1 (1.0%)
Urobilinogen	Screening	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	0	1 (0.9%)	0	1 (1.0%)
	Endpoint	例数	19	116	22	96
		> Upper limit	0	4 (3.4%)	0	0

表 2.7.4.7-10. 臨床検査値の推移（血液学的検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Erythrocytes (10^4/uL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	456.4 (43.7)
		中央値	457.0
		最小値, 最大値	301, 572
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	456.8 (46.5)
		中央値	457.0
		最小値, 最大値	242, 567
Leukocytes (/uL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	5763.3 (1421.1)
		中央値	5710.0
		最小値, 最大値	1275, 10400

Confidential

表 2.7.4.7-10. 臨床検査値の推移（血液学的検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	5870.1 (1550.1)
		中央値	5820.0
		最小値, 最大値	1183, 12940
Hemoglobin (g/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	13.98 (1.25)
		中央値	13.90
		最小値, 最大値	9.7, 18.0
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	14.03 (1.27)
		中央値	14.00
		最小値, 最大値	9.2, 18.1
Hematocrit (%)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	42.05 (3.33)
		中央値	42.10
		最小値, 最大値	30.4, 52.4
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	41.98 (3.49)
		中央値	41.70
		最小値, 最大値	27.2, 52.1
Platelets (10^4/uL)	Screening	例数	226
		平均値（標準偏差）	22.91 (5.05)
		中央値	22.10
		最小値, 最大値	11.0, 38.4
	Endpoint	例数	226
		平均値（標準偏差）	23.68 (5.42)
		中央値	23.15
		最小値, 最大値	8.9, 42.1
Neutrophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	58.16 (9.24)
		中央値	58.70
		最小値, 最大値	31.1, 88.2
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	58.98 (8.56)
		中央値	58.60
		最小値, 最大値	32.6, 84.4
Eosinophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	3.04 (2.30)
		中央値	2.40
		最小値, 最大値	0.0, 15.4
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	3.00 (2.47)
		中央値	2.30
		最小値, 最大値	0.1, 20.1

表 2.7.4.7-10. 臨床検査値の推移（血液学的検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Basophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.52 (0.34)
		中央値	0.50
		最小値, 最大値	0.0, 2.1
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.54 (0.34)
		中央値	0.50
		最小値, 最大値	0.0, 1.9
Monocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	6.26 (1.57)
		中央値	6.00
		最小値, 最大値	2.8, 10.5
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	6.05 (1.64)
		中央値	5.90
		最小値, 最大値	3.0, 12.0
Lymphocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	32.01 (8.66)
		中央値	31.40
		最小値, 最大値	7.2, 59.2
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	31.42 (8.17)
		中央値	31.40
		最小値, 最大値	11.0, 58.6

表 2.7.4.7-11. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	26.3 (13.3)
		中央値	23.0
		最小値, 最大値	13, 142
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	26.2 (12.7)
		中央値	23.0
		最小値, 最大値	12, 125
Alanine Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	25.7 (17.0)
		中央値	20.0
		最小値, 最大値	8, 113
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	25.5 (18.9)
		中央値	20.0
		最小値, 最大値	8, 160

表 2.7.4.7-11. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	38.6 (39.8)
		中央値	27.0
		最小値, 最大値	8, 349
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	37.7 (38.8)
		中央値	26.0
		最小値, 最大値	8, 324
Alkaline Phosphatase (U/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	219.9 (62.7)
		中央値	212.0
		最小値, 最大値	93, 424
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	221.5 (64.9)
		中央値	217.0
		最小値, 最大値	85, 483
Lactate Dehydrogenase (U/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	187.8 (29.8)
		中央値	186.0
		最小値, 最大値	118, 290
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	185.7 (30.7)
		中央値	184.0
		最小値, 最大値	126, 278
Total Bilirubin (mg/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.69 (0.24)
		中央値	0.60
		最小値, 最大値	0.3, 2.0
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.69 (0.25)
		中央値	0.60
		最小値, 最大値	0.1, 1.9
Total Protein (g/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	7.05 (0.39)
		中央値	7.00
		最小値, 最大値	5.9, 8.4
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	6.97 (0.39)
		中央値	7.00
		最小値, 最大値	5.9, 8.4
Albumin (g/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	4.31 (0.24)
		中央値	4.30
		最小値, 最大値	3.6, 5.0

Confidential

表 2.7.4.7-11. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	4.31 (0.26)
		中央値	4.30
		最小値, 最大値	3.5, 5.1
Cholesterol (mg/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	207.1 (35.0)
		中央値	206.0
		最小値, 最大値	125, 374
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	203.9 (36.2)
		中央値	202.0
		最小値, 最大値	121, 416
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	15.91 (3.92)
		中央値	15.20
		最小値, 最大値	4.3, 28.0
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	15.58 (3.40)
		中央値	15.00
		最小値, 最大値	7.6, 28.1
Creatinine (mg/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.740 (0.185)
		中央値	0.730
		最小値, 最大値	0.40, 1.51
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.746 (0.180)
		中央値	0.720
		最小値, 最大値	0.40, 1.56
Urate (mg/dL)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	5.60 (1.26)
		中央値	5.70
		最小値, 最大値	2.3, 9.2
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	5.60 (1.28)
		中央値	5.60
		最小値, 最大値	2.7, 9.8
Sodium (mEq/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	140.7 (1.7)
		中央値	141.0
		最小値, 最大値	135, 145
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	140.9 (1.8)
		中央値	141.0
		最小値, 最大値	134, 145

Confidential

表 2.7.4.7-11. 臨床検査値の推移（生化学検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Potassium (mEq/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	4.39 (0.40)
		中央値	4.40
		最小値, 最大値	3.5, 5.8
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	4.33 (0.35)
		中央値	4.30
		最小値, 最大値	3.5, 5.4
Chloride (mEq/L)	Screening	例数	227
		平均値（標準偏差）	104.1 (2.0)
		中央値	104.0
		最小値, 最大値	99, 108
	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	103.9 (2.1)
		中央値	104.0
		最小値, 最大値	98, 110

表 2.7.4.7-12. 臨床検査値の推移（尿検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Glucose	Screening	例数	227
		(-)	196 (86.3%)
		(+-)	8 (3.5%)
		(+)	6 (2.6%)
		(2+)	3 (1.3%)
		(3+)	8 (3.5%)
		(4+)	6 (2.6%)
	Endpoint	例数	227
		(-)	196 (86.3%)
		(+-)	3 (1.3%)
		(+)	8 (3.5%)
		(2+)	5 (2.2%)
		(3+)	7 (3.1%)
		(4+)	8 (3.5%)
Protein	Screening	例数	227
		(-)	211 (93.0%)
		(+-)	6 (2.6%)
		(+)	9 (4.0%)
		(2+)	0
		(3+)	1 (0.4%)
		(4+)	0
	Endpoint	例数	227
		(-)	213 (93.8%)
		(+-)	6 (2.6%)
		(+)	6 (2.6%)
		(2+)	2 (0.9%)
		(3+)	0
		(4+)	0

Confidential

表 2.7.4.7-12. 臨床検査値の推移（尿検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Urobilinogen	Screening	例数	227
		(+-)	224 (98.7%)
		(+)	3 (1.3%)
		(2+)	0
		(3+)	0
		(4+)	0
	Endpoint	例数	227
		(+-)	220 (96.9%)
		(+)	6 (2.6%)
		(2+)	1 (0.4%)
		(3+)	0
		(4+)	0

表 2.7.4.7-13. 臨床検査値変化量の推移（血液学的検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	0.002% (N=227)
Erythrocytes (10^4/uL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.5 (20.2)
		中央値	1.0
		最小値, 最大値	-64, 79
Leukocytes (/uL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	106.8 (1055.6)
		中央値	100.0
		最小値, 最大値	-4070, 6580
Hemoglobin (g/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.05 (0.61)
		中央値	0.10
		最小値, 最大値	-2.1, 1.8
Hematocrit (%)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.07 (1.88)
		中央値	0.00
		最小値, 最大値	-5.7, 5.8
Platelets (10^4/uL)	Endpoint	例数	226
		平均値（標準偏差）	0.78 (2.54)
		中央値	0.60
		最小値, 最大値	-5.7, 10.1
Neutrophils/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.82 (6.61)
		中央値	0.40
		最小値, 最大値	-18.9, 22.0
Eosinophils/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.04 (1.32)
		中央値	-0.10
		最小値, 最大値	-4.1, 4.7

表 2.7.4.7-13. 臨床検査値変化量の推移（血液学的検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	0.002% (N=227)
Basophils/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.02 (0.31)
		中央値	0.00
		最小値, 最大値	-1.5, 1.2
Monocytes/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.21 (1.40)
		中央値	-0.20
		最小値, 最大値	-3.9, 6.3
Lymphocytes/Leukocytes (%)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.59 (5.81)
		中央値	-0.40
		最小値, 最大値	-17.7, 15.8

表 2.7.4.7-14. 臨床検査値変化量の推移（生化学検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	0.002% (N=227)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.2 (12.1)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-122, 88
Alanine Aminotransferase (U/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.2 (13.1)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-94, 113
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.9 (19.9)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-141, 160
Alkaline Phosphatase (U/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	1.6 (34.0)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-127, 246
Lactate Dehydrogenase (U/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-2.1 (19.6)
		中央値	-4.0
		最小値, 最大値	-86, 104
Total Bilirubin (mg/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.00 (0.20)
		中央値	0.00
		最小値, 最大値	-1.0, 0.6
Total Protein (g/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.07 (0.31)
		中央値	-0.10
		最小値, 最大値	-1.0, 0.8

表 2.7.4.7-14. 臨床検査値変化量の推移（生化学検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	0.002% (N=227)
Albumin (g/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.00 (0.20)
		中央値	0.00
		最小値, 最大値	-0.6, 0.5
Cholesterol (mg/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-3.2 (23.9)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-134, 117
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.33 (3.26)
		中央値	-0.10
		最小値, 最大値	-10.4, 8.2
Creatinine (mg/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.005 (0.062)
		中央値	0.010
		最小値, 最大値	-0.20, 0.25
Urate (mg/dL)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.00 (0.68)
		中央値	0.00
		最小値, 最大値	-3.7, 2.8
Sodium (mEq/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	0.1 (1.7)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-6, 4
Potassium (mEq/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.05 (0.37)
		中央値	0.00
		最小値, 最大値	-1.3, 1.0
Chloride (mEq/L)	Endpoint	例数	227
		平均値（標準偏差）	-0.2 (1.9)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-6, 4

Confidential

表 2.7.4.7-15. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合
（血液学的検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
Erythrocytes (10^4/uL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	25 (11.0%)
		> Upper limit	2 (0.9%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	28 (12.3%)
		> Upper limit	4 (1.8%)
Leukocytes (/uL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	7 (3.1%)
		> Upper limit	4 (1.8%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	8 (3.5%)
		> Upper limit	4 (1.8%)
Hemoglobin (g/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	24 (10.6%)
		> Upper limit	3 (1.3%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	20 (8.8%)
		> Upper limit	5 (2.2%)
Hematocrit (%)	Screening	例数	227
		< Lower limit	20 (8.8%)
		> Upper limit	5 (2.2%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	18 (7.9%)
		> Upper limit	9 (4.0%)
Platelets (10^4/uL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	5 (2.2%)
		> Upper limit	1 (0.4%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	7 (3.1%)
		> Upper limit	4 (1.8%)
Neutrophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		< Lower limit	5 (2.2%)
		> Upper limit	8 (3.5%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	6 (2.6%)
		> Upper limit	9 (4.0%)
Eosinophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	10 (4.4%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	12 (5.3%)

Confidential

表 2.7.4.7-15. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合
（血液学的検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
Basophils/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	1 (0.4%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	0
Monocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	28 (12.3%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	22 (9.7%)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	Screening	例数	227
		< Lower limit	7 (3.1%)
		> Upper limit	4 (1.8%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	10 (4.4%)
		> Upper limit	5 (2.2%)

表 2.7.4.7-16. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合
（生化学検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	14 (6.2%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	14 (6.2%)
Alanine Aminotransferase (U/L)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	20 (8.8%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	16 (7.0%)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	Screening	例数	227
		> Upper limit	32 (14.1%)
	Endpoint	例数	227
		> Upper limit	27 (11.9%)

Confidential

表 2.7.4.7-16. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合
（生化学検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
Alkaline Phosphatase (U/L)	Screening	例数	227
		< Lower limit	2 (0.9%)
		> Upper limit	11 (4.8%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	3 (1.3%)
		> Upper limit	12 (5.3%)
Lactate Dehydrogenase (U/L)	Screening	例数	227
		< Lower limit	1 (0.4%)
		> Upper limit	10 (4.4%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	9 (4.0%)
Total Bilirubin (mg/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	7 (3.1%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	1 (0.4%)
		> Upper limit	7 (3.1%)
Total Protein (g/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	13 (5.7%)
		> Upper limit	1 (0.4%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	18 (7.9%)
		> Upper limit	1 (0.4%)
Albumin (g/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	1 (0.4%)
		> Upper limit	0
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	4 (1.8%)
		> Upper limit	0
Cholesterol (mg/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	8 (3.5%)
		> Upper limit	77 (33.9%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	10 (4.4%)
		> Upper limit	64 (28.2%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	2 (0.9%)
		> Upper limit	30 (13.2%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	1 (0.4%)
		> Upper limit	24 (10.6%)

Confidential

表 2.7.4.7-16. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合
（生化学検査、併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
Creatinine (mg/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	8 (3.5%)
		> Upper limit	15 (6.6%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	7 (3.1%)
		> Upper limit	11 (4.8%)
Urate (mg/dL)	Screening	例数	227
		< Lower limit	2 (0.9%)
		> Upper limit	28 (12.3%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	27 (11.9%)
Sodium (mEq/L)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	0
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	1 (0.4%)
		> Upper limit	0
Potassium (mEq/L)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	13 (5.7%)
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	10 (4.4%)
Chloride (mEq/L)	Screening	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	0
	Endpoint	例数	227
		< Lower limit	0
		> Upper limit	2 (0.9%)

Confidential

表 2.7.4.7-17. 臨床検査値の異常変動が認められた症例の割合（尿検査、併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
Glucose	Screening	例数	227
		> Upper limit	23 (10.1%)
	Endpoint	例数	227
		> Upper limit	28 (12.3%)
Protein	Screening	例数	227
		> Upper limit	10 (4.4%)
	Endpoint	例数	227
		> Upper limit	8 (3.5%)
Urobilinogen	Screening	例数	227
		> Upper limit	3 (1.3%)
	Endpoint	例数	227
		> Upper limit	7 (3.1%)

表 2.7.4.7-18. 臨床検査値の基準値

		Reference Range	
Parameter	Sex	Lower	Upper
Erythrocytes (10^4/uL)	男	438	577
	女	376	516
Leukocytes (/uL)		3500	9700
Hemoglobin (g/dL)	男	13.6	18.3
	女	11.2	15.2
Hematocrit (%)	男	40.4	51.9
	女	34.3	45.2
Platelets (10^4/uL)		14.0	37.9
Neutrophils/Leukocytes (%)		42.0	74.0
Eosinophils/Leukocytes (%)		0.0	7.0
Basophils/Leukocytes (%)		0.0	2.0

表 2.7.4.7-18. 臨床検査値の基準値（続き）

Parameter	Sex	Reference Range Lower	Reference Range Upper
Monocytes/Leukocytes (%)		1.0	8.0
Lymphocytes/Leukocytes (%)		18.0	50.0
Aspartate Aminotransferase (U/L)		10	40
Alanine Aminotransferase (U/L)		5	45
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	男		79
	女		48
Alkaline Phosphatase (U/L)		104	338
Lactate Dehydrogenase (U/L)		120	245
Total Bilirubin (mg/dL)		0.3	1.2
Total Protein (g/dL)		6.5	8.2
Albumin (g/dL)		3.7	5.5
Cholesterol (mg/dL)		150	219
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)		8.0	20.0
Creatinine (mg/dL)	男	0.65	1.09
	女	0.46	0.82
Urate (mg/dL)	男	3.6	7.0
	女	2.7	7.0
Sodium (mEq/L)		135	145
Potassium (mEq/L)		3.5	5.0
Chloride (mEq/L)		98	108
Urine Glucose		(-)	(+-)
Urine Protein		(-)	(+-)
Urine Urobilinogen			(+-)

Confidential

表 2.7.4.7-19. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	138.8 (17.7)	136.8 (18.1)	138.6 (19.7)	137.4 (17.3)
		中央値	141.0	135.0	138.5	137.5
		最小値, 最大値	95, 168	98, 188	105, 176	95, 178
	Baseline	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	137.6 (16.2)	135.2 (17.9)	138.0 (18.5)	135.9 (18.6)
		中央値	137.0	134.5	136.5	137.5
		最小値, 最大値	96, 162	91, 198	107, 184	93, 177
	Week 1	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	135.3 (14.9)	134.3 (16.6)	137.1 (16.4)	134.1 (18.2)
		中央値	138.0	133.5	132.0	134.0
		最小値, 最大値	100, 165	99, 179	113, 177	97, 185
	Week 2	例数	18	115	22	95
		平均値（標準偏差）	134.1 (16.1)	134.4 (16.7)	139.1 (16.3)	133.2 (15.9)
		中央値	135.0	134.0	136.5	134.0
		最小値, 最大値	95, 159	92, 179	114, 171	95, 172
	Week 4	例数	18	112	21	95
		平均値（標準偏差）	132.3 (13.6)	134.7 (18.1)	139.5 (17.7)	133.8 (16.9)
		中央値	133.5	133.5	140.0	135.0
		最小値, 最大値	109, 154	95, 184	113, 176	92, 176
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	81.6 (11.3)	79.2 (12.5)	79.6 (12.7)	81.5 (10.9)
		中央値	80.0	79.0	80.0	81.0
		最小値, 最大値	58, 105	47, 116	58, 108	57, 106
	Baseline	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	82.6 (9.9)	78.6 (11.5)	78.8 (11.2)	80.9 (11.1)
		中央値	84.0	78.0	78.5	81.0
		最小値, 最大値	57, 100	54, 104	57, 101	59, 110
	Week 1	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	78.8 (8.9)	78.2 (10.8)	79.0 (12.1)	79.9 (11.2)
		中央値	79.0	78.0	78.5	81.5
		最小値, 最大値	58, 91	52, 109	60, 106	51, 106
	Week 2	例数	18	115	22	95
		平均値（標準偏差）	78.8 (9.1)	78.4 (11.1)	80.7 (9.8)	80.5 (11.2)
		中央値	79.5	78.0	81.5	80.0
		最小値, 最大値	64, 95	47, 111	62, 101	54, 109
	Week 4	例数	18	112	21	95
		平均値（標準偏差）	78.1 (9.8)	77.8 (11.7)	79.9 (11.4)	80.6 (11.1)
		中央値	79.0	78.0	79.0	81.0
		最小値, 最大値	62, 92	47, 105	64, 100	55, 104

Confidential

表 2.7.4.7-19. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Pulse Rate (beats/min)	Screening	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	72.4 (11.7)	71.7 (11.7)	73.6 (10.7)	73.1 (11.1)
		中央値	73.0	70.5	73.5	71.5
		最小値, 最大値	55, 98	42, 107	60, 100	53, 101
	Baseline	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	78.7 (13.1)	77.6 (12.3)	79.1 (10.6)	77.8 (10.7)
		中央値	80.0	76.0	78.0	78.0
		最小値, 最大値	60, 110	53, 107	57, 101	56, 113
	Week 1	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	77.8 (12.5)	77.6 (11.3)	78.8 (9.0)	77.5 (10.6)
		中央値	77.0	76.0	81.0	77.0
		最小値, 最大値	59, 116	55, 105	60, 98	55, 106
	Week 2	例数	18	115	22	95
		平均値（標準偏差）	77.2 (13.4)	77.6 (12.3)	80.6 (11.3)	77.3 (10.9)
		中央値	76.0	77.0	79.5	77.0
		最小値, 最大値	52, 109	54, 109	59, 107	54, 105
	Week 4	例数	18	112	21	95
		平均値（標準偏差）	78.4 (11.6)	77.5 (12.1)	75.5 (6.4)	76.7 (10.8)
		中央値	78.5	76.5	76.0	76.0
		最小値, 最大値	59, 103	52, 106	66, 89	55, 104

表 2.7.4.7-20. 血圧・脈拍数変化量の推移（併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-2.4 (10.5)	-1.0 (9.2)	-0.9 (10.5)	-1.8 (12.1)
		中央値	-2.0	0.0	2.5	-2.0
		最小値, 最大値	-26, 17	-29, 24	-24, 13	-23, 30
	Week 2	例数	18	115	22	95
		平均値（標準偏差）	-5.9 (10.7)	-0.8 (12.2)	1.2 (12.0)	-2.9 (11.7)
		中央値	-4.5	-1.0	2.0	-3.0
		最小値, 最大値	-29, 10	-30, 32	-23, 21	-42, 34
	Week 4	例数	18	112	21	95
		平均値（標準偏差）	-7.6 (12.5)	-0.7 (10.4)	1.2 (13.1)	-2.2 (13.9)
		中央値	-6.0	-2.0	-2.0	-3.0
		最小値, 最大値	-32, 12	-25, 22	-19, 29	-36, 35
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-3.8 (7.8)	-0.4 (6.7)	0.2 (5.1)	-1.0 (7.0)
		中央値	-2.0	0.0	0.0	-2.0
		最小値, 最大値	-20, 10	-19, 16	-10, 9	-16, 17
	Week 2	例数	18	115	22	95
		平均値（標準偏差）	-4.4 (8.0)	-0.2 (7.5)	1.9 (7.2)	-0.5 (8.2)
		中央値	-2.0	0.0	2.0	-1.0
		最小値, 最大値	-23, 7	-16, 26	-13, 19	-24, 24
	Week 4	例数	18	112	21	95
		平均値（標準偏差）	-5.2 (9.8)	-0.8 (7.4)	1.0 (8.8)	-0.4 (8.6)
		中央値	-3.0	-1.0	-1.0	0.0
		最小値, 最大値	-21, 7	-19, 22	-14, 16	-21, 25

表 2.7.4.7-20. 血圧・脈拍数変化量の推移（併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Pulse Rate (beats/min)	Week 1	例数	19	116	22	96
		平均値（標準偏差）	-0.9 (7.8)	0.1 (7.8)	-0.3 (6.3)	-0.3 (8.4)
		中央値	1.0	0.0	1.0	0.0
		最小値, 最大値	-21, 12	-32, 19	-17, 12	-24, 21
	Week 2	例数	18	115	22	95
		平均値（標準偏差）	-1.3 (11.2)	-0.1 (8.7)	1.5 (10.5)	-0.5 (8.1)
		中央値	-2.0	0.0	1.5	-1.0
		最小値, 最大値	-24, 29	-32, 21	-19, 21	-26, 20
	Week 4	例数	18	112	21	95
		平均値（標準偏差）	-0.1 (7.6)	-0.2 (8.1)	-4.3 (8.6)	-1.1 (8.7)
		中央値	-0.5	0.0	-2.0	-1.0
		最小値, 最大値	-15, 14	-22, 19	-22, 11	-25, 23

表 2.7.4.7-21. 血圧・脈拍数の異常変動が認められた症例の割合（併合解析 1）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	n	19	116	22	96
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0	0	0	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0	0	0	0
	Week 2	n	18	115	22	95
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0	0	0	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0	0	0	0
	Week 4	n	18	112	21	95
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0	0	0	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0	0	0	0
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	n	19	116	22	96
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0	0	0	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0	0	0	0
	Week 2	n	18	115	22	95
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0	0	0	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0	0	0	1 (1.1%)
	Week 4	n	18	112	21	95
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0	1 (0.9%)	0	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-21. 血圧・脈拍数の異常変動が認められた症例の割合（併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	Placebo (N=19)	0.002% (N=116)	0.0025% (N=22)	Latanoprost (N=96)
Pulse Rate (beats/min)	Week 1	n	19	116	22	96
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0	0	0	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0	0	0	0
	Week 2	n	18	115	22	95
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0	0	0	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0	0	0	0
	Week 4	n	18	112	21	95
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0	0	0	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0	0	0	0

表 2.7.4.7-22. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Screening	例数	201
		平均値（標準偏差）	137.0 (18.3)
		中央値	135.0
		最小値, 最大値	98, 198
	Baseline	例数	201
		平均値（標準偏差）	134.4 (17.2)
		中央値	134.0
		最小値, 最大値	91, 198
	Week 1	例数	116
		平均値（標準偏差）	134.3 (16.6)
		中央値	133.5
		最小値, 最大値	99, 179
	Week 2	例数	200
		平均値（標準偏差）	133.1 (16.8)
		中央値	132.5
		最小値, 最大値	92, 182
	Week 4	例数	197
		平均値（標準偏差）	133.2 (17.5)
		中央値	132.0
		最小値, 最大値	94, 184
	Week 8	例数	85
		平均値（標準偏差）	132.3 (16.3)
		中央値	132.0
		最小値, 最大値	101, 178

表 2.7.4.7-22. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
	Week 12	例数	79
		平均値（標準偏差）	136.3 (16.4)
		中央値	135.0
		最小値, 最大値	104, 199
	Week 26	例数	77
		平均値（標準偏差）	135.6 (19.5)
		中央値	134.0
		最小値, 最大値	92, 195
	Week 40	例数	71
		平均値（標準偏差）	130.0 (15.2)
		中央値	128.0
		最小値, 最大値	105, 177
	Week 52	例数	68
		平均値（標準偏差）	132.9 (16.0)
		中央値	133.5
		最小値, 最大値	91, 189
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Screening	例数	201
		平均値（標準偏差）	79.9 (12.1)
		中央値	80.0
		最小値, 最大値	47, 116
	Baseline	例数	201
		平均値（標準偏差）	78.3 (11.0)
		中央値	78.0
		最小値, 最大値	54, 112
	Week 1	例数	116
		平均値（標準偏差）	78.2 (10.8)
		中央値	78.0
		最小値, 最大値	52, 109
	Week 2	例数	200
		平均値（標準偏差）	78.5 (11.0)
		中央値	78.0
		最小値, 最大値	47, 111
	Week 4	例数	197
		平均値（標準偏差）	77.8 (11.9)
		中央値	78.0
		最小値, 最大値	47, 110
	Week 8	例数	85
		平均値（標準偏差）	78.8 (11.5)
		中央値	77.0
		最小値, 最大値	55, 116
	Week 12	例数	79
		平均値（標準偏差）	80.5 (10.8)
		中央値	82.0
		最小値, 最大値	58, 104

Confidential

表 2.7.4.7-22. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
	Week 26	例数	77
		平均値（標準偏差）	80.5 (11.4)
		中央値	81.0
		最小値, 最大値	50, 114
	Week 40	例数	71
		平均値（標準偏差）	76.5 (11.8)
		中央値	77.0
		最小値, 最大値	50, 121
	Week 52	例数	68
		平均値（標準偏差）	77.4 (11.1)
		中央値	79.0
		最小値, 最大値	53, 107
Pulse Rate (beats/min)	Screening	例数	201
		平均値（標準偏差）	72.5 (11.8)
		中央値	71.0
		最小値, 最大値	42, 116
	Baseline	例数	201
		平均値（標準偏差）	77.7 (11.8)
		中央値	76.0
		最小値, 最大値	53, 113
	Week 1	例数	116
		平均値（標準偏差）	77.6 (11.3)
		中央値	76.0
		最小値, 最大値	55, 105
	Week 2	例数	200
		平均値（標準偏差）	77.9 (11.8)
		中央値	77.0
		最小値, 最大値	54, 109
	Week 4	例数	197
		平均値（標準偏差）	77.5 (11.7)
		中央値	76.0
		最小値, 最大値	52, 106
	Week 8	例数	85
		平均値（標準偏差）	78.8 (11.5)
		中央値	79.0
		最小値, 最大値	54, 113
	Week 12	例数	79
		平均値（標準偏差）	77.9 (11.2)
		中央値	78.0
		最小値, 最大値	55, 113
	Week 26	例数	77
		平均値（標準偏差）	78.4 (11.9)
		中央値	75.0
		最小値, 最大値	57, 115

Confidential

表 2.7.4.7-22. 血圧・脈拍数の推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227)
	Week 40	例数	71
		平均値（標準偏差）	76.3 (10.6)
		中央値	74.0
		最小値, 最大値	58, 107
	Week 52	例数	68
		平均値（標準偏差）	76.5 (11.3)
		中央値	72.5
		最小値, 最大値	59, 110

表 2.7.4.7-23. 血圧・脈拍数変化量の推移（併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	0.002% (N=227)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	例数	116
		平均値（標準偏差）	-1.0 (9.2)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-29, 24
	Week 2	例数	200
		平均値（標準偏差）	-1.3 (11.7)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-34, 32
	Week 4	例数	197
		平均値（標準偏差）	-1.3 (11.2)
		中央値	-2.0
		最小値, 最大値	-26, 28
	Week 8	例数	85
		平均値（標準偏差）	-1.1 (11.3)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-32, 25
	Week 12	例数	79
		平均値（標準偏差）	3.8 (13.3)
		中央値	2.0
		最小値, 最大値	-23, 34
	Week 26	例数	77
		平均値（標準偏差）	3.3 (15.1)
		中央値	3.0
		最小値, 最大値	-35, 47
	Week 40	例数	71
		平均値（標準偏差）	-2.5 (14.2)
		中央値	-2.0
		最小値, 最大値	-44, 22
	Week 52	例数	68
		平均値（標準偏差）	0.4 (11.3)
		中央値	-0.5
		最小値, 最大値	-32, 31

Confidential

表 2.7.4.7-23. 血圧・脈拍数変化量の推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	0.002% (N=227)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	例数	116
		平均値（標準偏差）	-0.4 (6.7)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-19, 16
	Week 2	例数	200
		平均値（標準偏差）	0.2 (7.4)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-20, 26
	Week 4	例数	197
		平均値（標準偏差）	-0.5 (7.7)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-27, 24
	Week 8	例数	85
		平均値（標準偏差）	0.9 (6.9)
		中央値	1.0
		最小値, 最大値	-17, 17
	Week 12	例数	79
		平均値（標準偏差）	3.5 (7.4)
		中央値	5.0
		最小値, 最大値	-15, 19
	Week 26	例数	77
		平均値（標準偏差）	3.6 (9.4)
		中央値	3.0
		最小値, 最大値	-26, 24
	Week 40	例数	71
		平均値（標準偏差）	-0.2 (8.2)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-20, 20
	Week 52	例数	68
		平均値（標準偏差）	0.8 (8.2)
		中央値	2.0
		最小値, 最大値	-18, 22
Pulse Rate (beats/min)	Week 1	例数	116
		平均値（標準偏差）	0.1 (7.8)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-32, 19
	Week 2	例数	200
		平均値（標準偏差）	0.2 (8.4)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-32, 24
	Week 4	例数	197
		平均値（標準偏差）	-0.2 (7.7)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-22, 19

Confidential

表 2.7.4.7-23. 血圧・脈拍数変化量の推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Change from Baseline	0.002% (N=227)
	Week 8	例数	85
		平均値（標準偏差）	0.9 (9.1)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-23, 21
	Week 12	例数	79
		平均値（標準偏差）	-0.2 (9.9)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-27, 22
	Week 26	例数	77
		平均値（標準偏差）	0.4 (10.6)
		中央値	0.0
		最小値, 最大値	-22, 28
	Week 40	例数	71
		平均値（標準偏差）	-1.7 (8.3)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-30, 16
	Week 52	例数	68
		平均値（標準偏差）	-1.7 (8.4)
		中央値	-1.0
		最小値, 最大値	-25, 17

表 2.7.4.7-24. 血圧・脈拍数の異常変動が認められた症例の割合（併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	n	116
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0
	Week 2	n	200
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0
	Week 4	n	197
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0
	Week 8	n	85
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0
	Week 12	n	79
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0
	Week 26	n	77
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	1 (1.3%)

Confidential

表 2.7.4.7-24. 血圧・脈拍数の異常変動が認められた症例の割合（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
	Week 40	n	71
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0
	Week 52	n	68
		<= 90 mmHg and decrease of >= 20 mmHg	0
		>= 180 mmHg and increase of >= 20 mmHg	0
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Week 1	n	116
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0
	Week 2	n	200
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0
	Week 4	n	197
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	1 (0.5%)
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	1 (0.5%)
	Week 8	n	85
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0
	Week 12	n	79
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0
	Week 26	n	77
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0
	Week 40	n	71
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	1 (1.4%)
	Week 52	n	68
		<= 50 mmHg and decrease of >= 15 mmHg	0
		>= 105 mmHg and increase of >= 15 mmHg	0
Pulse Rate (beats/min)	Week 1	n	116
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0
	Week 2	n	200
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0
	Week 4	n	197
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0
	Week 8	n	85
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0

表 2.7.4.7-24. 血圧・脈拍数の異常変動が認められた症例の割合（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Criteria	0.002% (N=227)
	Week 12	n	79
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0
	Week 26	n	77
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0
	Week 40	n	71
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0
	Week 52	n	68
		<= 50 beats/min and decrease of >= 15 beats/min	0
		>= 120 beats/min and increase of >= 15 beats/min	0

Confidential

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Corneal Edema	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	18	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(94.7%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18	18	115	115	22	22	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18	18	114	114	21	21	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Corneal Staining	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	17	16	108	109	21	22	89	88
			(89.5%)	(84.2%)	(93.1%)	(94.0%)	(95.5%)	(100%)	(92.7%)	(91.7%)
		1	2 (10.5%)	3 (15.8%)	8 (6.9%)	7 (6.0%)	1 (4.5%)	0	7 (7.3%)	8 (8.3%)
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	109	108	22	22	93	93
			(100%)	(100%)	(94.0%)	(93.1%)	(100%)	(100%)	(96.9%)	(96.9%)
		1	0	0	7 (6.0%)	8 (6.9%)	0	0	3 (3.1%)	3 (3.1%)
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	17	18	110	110	22	22	89	89
			(89.5%)	(94.7%)	(94.8%)	(94.8%)	(100%)	(100%)	(92.7%)	(92.7%)
		1	2 (10.5%)	1 (5.3%)	6 (5.2%)	6 (5.2%)	0	0	7 (7.3%)	7 (7.3%)
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）（続き）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	16	16	112	110	22	22	85	85
			(88.9%)	(88.9%)	(97.4%)	(95.7%)	(100%)	(100%)	(89.5%)	(89.5%)
		1	1 (5.6%)	1 (5.6%)	3 (2.6%)	5 (4.3%)	0	0	10 (10.5%)	10 (10.5%)
		2	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	17	17	105	105	20	20	89	88
			(94.4%)	(94.4%)	(92.1%)	(92.1%)	(95.2%)	(95.2%)	(93.7%)	(92.6%)
		1	1 (5.6%)	1 (5.6%)	9 (7.9%)	9 (7.9%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	5 (5.3%)	6 (6.3%)
		2	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Corneal Endothelial Change	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18	18	115	115	22	22	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18	18	114	114	21	21	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）（続き）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Lenticular Opacities (Phakic Lens)	Screening	n	19	19	100	98	16	16	89	88
		0	6 (31.6%)	6 (31.6%)	47 (47.0%)	46 (46.9%)	5 (31.3%)	5 (31.3%)	42 (47.2%)	40 (45.5%)
		1	11 (57.9%)	12 (63.2%)	46 (46.0%)	45 (45.9%)	10 (62.5%)	9 (56.3%)	45 (50.6%)	45 (51.1%)
		2	2 (10.5%)	1 (5.3%)	7 (7.0%)	7 (7.1%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (2.2%)	3 (3.4%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	100	98	16	16	89	88
		0	6 (31.6%)	6 (31.6%)	47 (47.0%)	46 (46.9%)	5 (31.3%)	5 (31.3%)	42 (47.2%)	40 (45.5%)
		1	11 (57.9%)	12 (63.2%)	46 (46.0%)	45 (45.9%)	10 (62.5%)	9 (56.3%)	45 (50.6%)	45 (51.1%)
		2	2 (10.5%)	1 (5.3%)	7 (7.0%)	7 (7.1%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (2.2%)	3 (3.4%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	100	98	16	16	89	88
		0	6 (31.6%)	6 (31.6%)	47 (47.0%)	46 (46.9%)	5 (31.3%)	5 (31.3%)	42 (47.2%)	40 (45.5%)
		1	11 (57.9%)	12 (63.2%)	46 (46.0%)	45 (45.9%)	10 (62.5%)	9 (56.3%)	45 (50.6%)	45 (51.1%)
		2	2 (10.5%)	1 (5.3%)	7 (7.0%)	7 (7.1%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (2.2%)	3 (3.4%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	99	97	16	16	88	87
		0	5 (27.8%)	5 (27.8%)	47 (47.5%)	46 (47.4%)	5 (31.3%)	5 (31.3%)	41 (46.6%)	39 (44.8%)
		1	11 (61.1%)	12 (66.7%)	45 (45.5%)	44 (45.4%)	10 (62.5%)	9 (56.3%)	45 (51.1%)	45 (51.7%)
		2	2 (11.1%)	1 (5.6%)	7 (7.1%)	7 (7.2%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (2.3%)	3 (3.4%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	99	97	16	16	88	87
		0	5 (27.8%)	5 (27.8%)	46 (46.5%)	45 (46.4%)	5 (31.3%)	5 (31.3%)	41 (46.6%)	39 (44.8%)
		1	11 (61.1%)	12 (66.7%)	46 (46.5%)	45 (46.4%)	10 (62.5%)	9 (56.3%)	45 (51.1%)	45 (51.7%)
		2	2 (11.1%)	1 (5.6%)	7 (7.1%)	7 (7.2%)	1 (6.3%)	2 (12.5%)	2 (2.3%)	3 (3.4%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctival Hyperemia	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	16 (84.2%)	15 (78.9%)	105 (90.5%)	105 (90.5%)	20 (90.9%)	20 (90.9%)	91 (94.8%)	90 (93.8%)
		1	2 (10.5%)	3 (15.8%)	11 (9.5%)	11 (9.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	5 (5.2%)	6 (6.3%)
		2	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	18 (94.7%)	17 (89.5%)	110 (94.8%)	110 (94.8%)	21 (95.5%)	21 (95.5%)	94 (97.9%)	94 (97.9%)
		1	1 (5.3%)	2 (10.5%)	6 (5.2%)	6 (5.2%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (2.1%)	2 (2.1%)
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	18 (94.7%)	18 (94.7%)	80 (69.0%)	80 (69.0%)	16 (72.7%)	16 (72.7%)	88 (91.7%)	88 (91.7%)
		1	1 (5.3%)	1 (5.3%)	31 (26.7%)	31 (26.7%)	6 (27.3%)	6 (27.3%)	6 (6.3%)	6 (6.3%)
		2	0	0	4 (3.4%)	4 (3.4%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
		3	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	17 (94.4%)	17 (94.4%)	84 (73.0%)	83 (72.2%)	15 (68.2%)	15 (68.2%)	85 (89.5%)	85 (89.5%)
		1	1 (5.6%)	1 (5.6%)	26 (22.6%)	26 (22.6%)	7 (31.8%)	7 (31.8%)	8 (8.4%)	8 (8.4%)
		2	0	0	5 (4.3%)	6 (5.2%)	0	0	2 (2.1%)	2 (2.1%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）（続き）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	17 (94.4%)	17 (94.4%)	83 (72.8%)	84 (73.7%)	14 (66.7%)	14 (66.7%)	85 (89.5%)	85 (89.5%)
		1	1 (5.6%)	1 (5.6%)	25 (21.9%)	24 (21.1%)	7 (33.3%)	7 (33.3%)	7 (7.4%)	8 (8.4%)
		2	0	0	6 (5.3%)	6 (5.3%)	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)
		3	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)
Conjunctival Edema	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19 (100%)	19 (100%)	116 (100%)	116 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	96 (100%)	96 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19 (100%)	19 (100%)	116 (100%)	116 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	96 (100%)	96 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19 (100%)	19 (100%)	116 (100%)	116 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	96 (100%)	96 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18 (100%)	18 (100%)	115 (100%)	115 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	95 (100%)	95 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18 (100%)	18 (100%)	113 (99.1%)	114 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	94 (98.9%)	94 (98.9%)
		1	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Lid Redness	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19 (100%)	19 (100%)	116 (100%)	116 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	95 (99.0%)	95 (99.0%)
		1	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19 (100%)	19 (100%)	115 (99.1%)	116 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	96 (100%)	96 (100%)
		1	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）（続き）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	115	115	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(99.1%)	(99.1%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18	18	114	113	22	22	95	95
			(100%)	(100%)	(99.1%)	(98.3%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
		2	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18	18	112	112	21	21	95	95
			(100%)	(100%)	(98.2%)	(98.2%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
		2	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Lid Edema	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18	18	115	115	22	22	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18	18	114	114	21	21	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）（続き）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Anterior Chamber Cells	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18	18	115	115	22	22	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18	18	113	112	21	21	95	95
			(100%)	(100%)	(99.1%)	(98.2%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Anterior Chamber Flare	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）（続き）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18	18	115	115	22	22	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18	18	114	114	21	21	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Anterior Synechiae of Iris	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18	18	115	115	22	22	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18	18	114	114	21	21	95	95
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Posterior Synechiae of Iris	Screening	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19	19	116	116	22	22	96	96
			(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-25. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 1）（続き）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
	Baseline	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19 (100%)	19 (100%)	116 (100%)	116 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	96 (100%)	96 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
		0	19 (100%)	19 (100%)	116 (100%)	116 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	96 (100%)	96 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
		0	18 (100%)	18 (100%)	115 (100%)	115 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	95 (100%)	95 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	n	18	18	114	114	21	21	95	95
		0	18 (100%)	18 (100%)	114 (100%)	114 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	95 (100%)	95 (100%)
		1	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-26. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 1）

			Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Parameter	Analysis Visit		Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Corneal Edema	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-26. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit		Placebo (N=19) Study Eye	Placebo (N=19) Non-Study Eye	0.002% (N=116) Study Eye	0.002% (N=116) Non-Study Eye	0.0025% (N=22) Study Eye	0.0025% (N=22) Non-Study Eye	Latanoprost (N=96) Study Eye	Latanoprost (N=96) Non-Study Eye
Corneal Staining	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Corneal Endothelial Change	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Lenticular Opacities (Phakic Lens)	Week 1	Baseline = 0 or 1	17	18	93	91	15	14	87	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	16	17	92	90	15	14	86	84
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	16	17	92	90	15	14	86	84
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-26. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit		Placebo (N=19) Study Eye	Placebo (N=19) Non-Study Eye	0.002% (N=116) Study Eye	0.002% (N=116) Non-Study Eye	0.0025% (N=22) Study Eye	0.0025% (N=22) Non-Study Eye	Latanoprost (N=96) Study Eye	Latanoprost (N=96) Non-Study Eye
Conjunctival Hyperemia	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	5 (4.3%)	5 (4.3%)	0	0	2 (2.1%)	2 (2.1%)
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	5 (4.3%)	6 (5.2%)	0	0	2 (2.1%)	2 (2.1%)
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	6 (5.3%)	6 (5.3%)	0	0	3 (3.2%)	2 (2.1%)
Conjunctival Edema	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Lid Redness	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-26. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit		Placebo (N=19) Study Eye	Placebo (N=19) Non-Study Eye	0.002% (N=116) Study Eye	0.002% (N=116) Non-Study Eye	0.0025% (N=22) Study Eye	0.0025% (N=22) Non-Study Eye	Latanoprost (N=96) Study Eye	Latanoprost (N=96) Non-Study Eye
Lid Edema	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Anterior Chamber Cells	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Anterior Chamber Flare	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-26. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 1）（続き）

Parameter	Analysis Visit		Placebo (N=19) Study Eye	Placebo (N=19) Non-Study Eye	0.002% (N=116) Study Eye	0.002% (N=116) Non-Study Eye	0.0025% (N=22) Study Eye	0.0025% (N=22) Non-Study Eye	Latanoprost (N=96) Study Eye	Latanoprost (N=96) Non-Study Eye
Anterior Synechiae of Iris	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Posterior Synechiae of Iris	Week 1	Baseline = 0 or 1	19	19	116	116	22	22	96	96
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	18	18	115	115	22	22	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	18	18	114	114	21	21	95	95
		Worsening from Baseline >= 2	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）

			0.002% (N=227)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye
Corneal Edema	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	141 (100%)	141 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	226 (100%)	226 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	223 (100%)	223 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	85 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Corneal Staining	Screening	n	227	227
		0	214 (94.3%)	216 (95.2%)
		1	12 (5.3%)	10 (4.4%)
		2	1 (0.4%)	1 (0.4%)
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	219 (96.5%)	217 (95.6%)
		1	8 (3.5%)	9 (4.0%)
		2	0	1 (0.4%)
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	134 (95.0%)	133 (94.3%)
		1	7 (5.0%)	8 (5.7%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	222 (98.2%)	220 (97.3%)
		1	4 (1.8%)	6 (2.7%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	211 (94.6%)	212 (95.1%)
		1	11 (4.9%)	11 (4.9%)
		2	1 (0.4%)	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	84 (98.8%)
		1	0	1 (1.2%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	79 (98.8%)	79 (98.8%)
		1	1 (1.3%)	1 (1.3%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	76 (98.7%)	75 (97.4%)
		1	1 (1.3%)	2 (2.6%)
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Corneal Endothelial Change	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	141 (100%)	141 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	226 (100%)	226 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	223 (100%)	223 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	85 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Lenticular Opacities (Phakic Lens)	Screening	n	185	184
		0	80 (43.2%)	79 (42.9%)
		1	96 (51.9%)	97 (52.7%)
		2	9 (4.9%)	8 (4.3%)
		3	0	0
	Baseline	n	185	184
		0	80 (43.2%)	79 (42.9%)
		1	96 (51.9%)	97 (52.7%)
		2	9 (4.9%)	8 (4.3%)
		3	0	0
	Week 1	n	120	119
		0	54 (45.0%)	53 (44.5%)
		1	58 (48.3%)	58 (48.7%)
		2	8 (6.7%)	8 (6.7%)
		3	0	0
	Week 2	n	184	183
		0	80 (43.5%)	79 (43.2%)
		1	95 (51.6%)	96 (52.5%)
		2	9 (4.9%)	8 (4.4%)
		3	0	0
	Week 4	n	183	182
		0	79 (43.2%)	78 (42.9%)
		1	95 (51.9%)	96 (52.7%)
		2	9 (4.9%)	8 (4.4%)
		3	0	0
	Week 8	n	64	64
		0	25 (39.1%)	25 (39.1%)
		1	38 (59.4%)	39 (60.9%)
		2	1 (1.6%)	0
		3	0	0

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 12	n	62	62
		0	25 (40.3%)	25 (40.3%)
		1	36 (58.1%)	37 (59.7%)
		2	1 (1.6%)	0
		3	0	0
	Week 26	n	61	61
		0	23 (37.7%)	23 (37.7%)
		1	37 (60.7%)	38 (62.3%)
		2	1 (1.6%)	0
		3	0	0
	Week 40	n	58	58
		0	22 (37.9%)	22 (37.9%)
		1	35 (60.3%)	36 (62.1%)
		2	1 (1.7%)	0
		3	0	0
	Week 52	n	57	57
		0	22 (38.6%)	22 (38.6%)
		1	33 (57.9%)	34 (59.6%)
		2	2 (3.5%)	1 (1.8%)
		3	0	0
Conjunctival Hyperemia	Screening	n	227	227
		0	209 (92.1%)	209 (92.1%)
		1	18 (7.9%)	18 (7.9%)
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	216 (95.2%)	216 (95.2%)
		1	11 (4.8%)	11 (4.8%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	97 (68.8%)	97 (68.8%)
		1	38 (27.0%)	38 (27.0%)
		2	5 (3.5%)	5 (3.5%)
		3	1 (0.7%)	1 (0.7%)
	Week 2	n	226	226
		0	176 (77.9%)	176 (77.9%)
		1	44 (19.5%)	43 (19.0%)
		2	6 (2.7%)	7 (3.1%)
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	180 (80.7%)	178 (79.8%)
		1	36 (16.1%)	38 (17.0%)
		2	7 (3.1%)	7 (3.1%)
		3	0	0

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 8	n	85	85
		0	76 (89.4%)	76 (89.4%)
		1	8 (9.4%)	8 (9.4%)
		2	1 (1.2%)	1 (1.2%)
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	71 (88.8%)	70 (87.5%)
		1	9 (11.3%)	10 (12.5%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	71 (92.2%)	70 (90.9%)
		1	6 (7.8%)	7 (9.1%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	69 (94.5%)	69 (94.5%)
		1	4 (5.5%)	4 (5.5%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	68 (95.8%)	68 (95.8%)
		1	3 (4.2%)	3 (4.2%)
		2	0	0
		3	0	0
Conjunctival Edema	Screening	n	227	227
		0	226 (99.6%)	226 (99.6%)
		1	1 (0.4%)	1 (0.4%)
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	141 (100%)	141 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	225 (99.6%)	225 (99.6%)
		1	1 (0.4%)	1 (0.4%)
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 4	n	223	223
		0	222 (99.6%)	223 (100%)
		1	1 (0.4%)	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	83 (97.6%)	83 (97.6%)
		1	2 (2.4%)	2 (2.4%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	70 (98.6%)	70 (98.6%)
		1	1 (1.4%)	1 (1.4%)
		2	0	0
		3	0	0
Lid Redness	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	226 (99.6%)	227 (100%)
		1	1 (0.4%)	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	139 (98.6%)	139 (98.6%)
		1	2 (1.4%)	2 (1.4%)
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 2	n	226	226
		0	225 (99.6%)	224 (99.1%)
		1	1 (0.4%)	1 (0.4%)
		2	0	1 (0.4%)
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	221 (99.1%)	221 (99.1%)
		1	2 (0.9%)	1 (0.4%)
		2	0	1 (0.4%)
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	85 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	70 (98.6%)	71 (100%)
		1	1 (1.4%)	0
		2	0	0
		3	0	0
Lid Edema	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 1	n	141	141
		0	141 (100%)	141 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	226 (100%)	226 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	223 (100%)	223 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	85 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Anterior Chamber Cells	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	140 (99.3%)	140 (99.3%)
		1	1 (0.7%)	1 (0.7%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	225 (99.6%)	224 (99.1%)
		1	1 (0.4%)	2 (0.9%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	222 (99.6%)	220 (98.7%)
		1	1 (0.4%)	3 (1.3%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	84 (98.8%)	83 (97.6%)
		1	1 (1.2%)	2 (2.4%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	72 (98.6%)
		1	0	1 (1.4%)
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

			0.002% (N=227)	
Parameter	Analysis Visit	Score	Study Eye	Non-Study Eye
Anterior Chamber Flare	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	141 (100%)	141 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	226 (100%)	226 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	223 (100%)	223 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	85 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	72 (98.6%)
		1	0	1 (1.4%)
		2	0	0
		3	0	0

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Anterior Synechiae of Iris	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	141 (100%)	141 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	226 (100%)	226 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	223 (100%)	223 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	85 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Posterior Synechiae of Iris	Screening	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Baseline	n	227	227
		0	227 (100%)	227 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 1	n	141	141
		0	141 (100%)	141 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 2	n	226	226
		0	226 (100%)	226 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 4	n	223	223
		0	223 (100%)	223 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 8	n	85	85
		0	85 (100%)	85 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 12	n	80	80
		0	80 (100%)	80 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-27. 細隙顕微鏡検査スコアの推移（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit	Score	0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
	Week 26	n	77	77
		0	77 (100%)	77 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 40	n	73	73
		0	73 (100%)	73 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	Week 52	n	71	71
		0	71 (100%)	71 (100%)
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

表 2.7.4.7-28. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 2）

Parameter	Analysis Visit		0.002% (N=227) Study Eye	Non-Study Eye
Corneal Edema	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Corneal Staining	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	140
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	225
		Worsening from Baseline >= 2	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-28. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit		0.002% (N=227) Study Eye	0.002% (N=227) Non-Study Eye
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	222
		Worsening from Baseline >= 2	1 (0.4%)	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Corneal Endothelial Change	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Lenticular Opacities (Phakic Lens)	Week 1	Baseline = 0 or 1	112	111
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	175	175
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	174	174
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	63	64
		Worsening from Baseline >= 2	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-28. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit		0.002% (N=227) Study Eye	0.002% (N=227) Non-Study Eye
	Week 12	Baseline = 0 or 1	61	62
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	60	61
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	57	58
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	56	57
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Conjunctival Hyperemia	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	6 (4.3%)	6 (4.3%)
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	6 (2.7%)	7 (3.1%)
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	7 (3.1%)	7 (3.1%)
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	1 (1.2%)	1 (1.2%)
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Conjunctival Edema	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-28. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit		0.002% (N=227) Study Eye	0.002% (N=227) Non-Study Eye
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Lid Redness	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	1 (0.4%)
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	1 (0.4%)
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Lid Edema	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-28. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit		0.002% (N=227) Study Eye	0.002% (N=227) Non-Study Eye
Anterior Chamber Cells	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Anterior Chamber Flare	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Anterior Synechiae of Iris	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-28. 細隙顕微鏡検査スコアに 2 段階以上の悪化が認められた症例の割合（併合解析 2）（続き）

Parameter	Analysis Visit		0.002% (N=227) Study Eye	0.002% (N=227) Non-Study Eye
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
Posterior Synechiae of Iris	Week 1	Baseline = 0 or 1	141	141
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 2	Baseline = 0 or 1	226	226
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 4	Baseline = 0 or 1	223	223
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 8	Baseline = 0 or 1	85	85
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 12	Baseline = 0 or 1	80	80
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 26	Baseline = 0 or 1	77	77
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 40	Baseline = 0 or 1	73	73
		Worsening from Baseline >= 2	0	0
	Week 52	Baseline = 0 or 1	71	71
		Worsening from Baseline >= 2	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-29. LogMAR 視力（評価眼・非評価眼、併合解析 1）

		Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Analysis Visit	Corrected Visual Acuity (Log MAR)	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Screening	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	-0.029 (0.063)	-0.038 (0.055)	-0.013 (0.113)	-0.016 (0.112)	-0.036 (0.086)	0.010 (0.155)	-0.028 (0.096)	-0.039 (0.096)
	中央値	-0.080	-0.080	-0.080	-0.080	-0.080	0.000	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.08, 0.10	-0.08, 0.10	-0.18, 0.52	-0.18, 0.40	-0.18, 0.22	-0.18, 0.40	-0.18, 0.40	-0.18, 0.40
Baseline	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	-0.027 (0.095)	-0.048 (0.063)	-0.018 (0.097)	-0.019 (0.117)	-0.038 (0.075)	0.010 (0.144)	-0.023 (0.097)	-0.036 (0.093)
	中央値	-0.080	-0.080	0.000	-0.080	-0.040	0.000	0.000	-0.080
	最小値, 最大値	-0.18, 0.22	-0.18, 0.10	-0.18, 0.40	-0.18, 0.52	-0.18, 0.15	-0.18, 0.40	-0.18, 0.52	-0.18, 0.40
Week 1	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	-0.030 (0.068)	-0.042 (0.058)	-0.025 (0.100)	-0.023 (0.113)	-0.031 (0.073)	0.000 (0.137)	-0.023 (0.097)	-0.036 (0.092)
	中央値	0.000	-0.080	-0.040	-0.080	-0.040	0.000	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.18, 0.10	-0.18, 0.05	-0.18, 0.40	-0.18, 0.52	-0.18, 0.15	-0.18, 0.40	-0.18, 0.52	-0.18, 0.40
Week 2	例数	18	18	115	115	22	22	95	95
	平均値（標準偏差）	-0.011 (0.091)	-0.026 (0.083)	-0.016 (0.098)	-0.022 (0.109)	-0.025 (0.072)	0.014 (0.141)	-0.022 (0.092)	-0.043 (0.086)
	中央値	0.000	0.000	0.000	-0.080	0.000	0.000	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.18, 0.22	-0.18, 0.22	-0.18, 0.40	-0.18, 0.52	-0.18, 0.15	-0.18, 0.40	-0.18, 0.30	-0.18, 0.30
Week 4	例数	18	18	113	112	21	21	94	94
	平均値（標準偏差）	-0.038 (0.093)	-0.048 (0.067)	-0.013 (0.109)	-0.015 (0.106)	-0.024 (0.102)	0.028 (0.152)	-0.030 (0.108)	-0.034 (0.089)
	中央値	-0.080	-0.080	0.000	-0.040	-0.080	0.000	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.18, 0.22	-0.18, 0.10	-0.18, 0.52	-0.18, 0.40	-0.18, 0.30	-0.18, 0.40	-0.18, 0.52	-0.18, 0.52

表 2.7.4.7-30. ベースラインからの LogMAR 視力変化量
（評価眼・非評価眼、併合解析 1）

		Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Analysis Visit	Change from Baseline (Log MAR)	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Week 1	例数	19	19	116	116	22	22	96	96
	平均値（標準偏差）	-0.003 (0.064)	0.006 (0.042)	-0.007 (0.048)	-0.004 (0.051)	0.007 (0.037)	-0.009 (0.041)	0.000 (0.043)	0.000 (0.036)
	中央値	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.17, 0.08	-0.08, 0.08	-0.18, 0.15	-0.22, 0.13	-0.08, 0.10	-0.10, 0.08	-0.18, 0.13	-0.10, 0.10
Week 2	例数	18	18	115	115	22	22	95	95
	平均値（標準偏差）	0.013 (0.041)	0.020 (0.055)	0.003 (0.062)	0.002 (0.052)	0.013 (0.049)	0.005 (0.049)	0.002 (0.049)	-0.007 (0.050)
	中央値	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.05, 0.13	-0.10, 0.12	-0.22, 0.22	-0.13, 0.18	-0.10, 0.10	-0.08, 0.13	-0.22, 0.17	-0.18, 0.18
Week 4	例数	18	18	113	112	21	21	94	94
	平均値（標準偏差）	-0.014 (0.043)	-0.002 (0.049)	0.005 (0.069)	0.009 (0.063)	0.018 (0.099)	0.020 (0.067)	-0.007 (0.048)	0.000 (0.055)
	中央値	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.10, 0.08	-0.10, 0.10	-0.18, 0.38	-0.12, 0.38	-0.08, 0.38	-0.08, 0.22	-0.18, 0.18	-0.18, 0.22

表 2.7.4.7-31. LogMAR 視力がベースラインから 0.2 以上悪化した症例の割合
（評価眼・非評価眼、併合解析 1）

		Placebo (N=19)		0.002% (N=116)		0.0025% (N=22)		Latanoprost (N=96)	
Analysis Visit	Corrected Visual Acuity (logMAR)	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye	Study Eye	Non-Study Eye
Week 1	n	19	19	116	116	22	22	96	96
	Worsening from Baseline >= 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	0	0	2 (1.7%)	0	0	0	0
Week 2	n	18	18	115	115	22	22	95	95
	Worsening from Baseline >= 0.2	0	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	0
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
Week 4	n	18	18	113	112	21	21	94	94
	Worsening from Baseline >= 0.2	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	1 (1.1%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.4.7-32. LogMAR 視力（評価眼・非評価眼、併合解析 2）

		0.002% (N=227)	
Analysis Visit	Corrected Visual Acuity (Log MAR)	Study Eye	Non-Study Eye
Screening	例数	227	227
	平均値（標準偏差）	-0.021 (0.107)	-0.016 (0.112)
	中央値	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.30, 0.52	-0.18, 0.40
Baseline	例数	227	227
	平均値（標準偏差）	-0.022 (0.108)	-0.021 (0.115)
	中央値	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.30, 0.70	-0.18, 0.52
Week 1	例数	141	141
	平均値（標準偏差）	-0.024 (0.103)	-0.012 (0.139)
	中央値	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.18, 0.40	-0.18, 0.90
Week 2	例数	226	226
	平均値（標準偏差）	-0.019 (0.118)	-0.018 (0.115)
	中央値	0.000	-0.080
	最小値, 最大値	-0.30, 1.00	-0.18, 0.70
Week 4	例数	222	221
	平均値（標準偏差）	-0.019 (0.111)	-0.015 (0.111)
	中央値	0.000	-0.040
	最小値, 最大値	-0.30, 0.70	-0.18, 0.52
Week 8	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	-0.032 (0.131)	-0.027 (0.107)
	中央値	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.30, 0.70	-0.18, 0.40
Week 12	例数	80	80
	平均値（標準偏差）	-0.026 (0.134)	-0.025 (0.112)
	中央値	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.30, 0.82	-0.18, 0.52
Week 26	例数	77	77
	平均値（標準偏差）	-0.027 (0.149)	-0.016 (0.116)
	中央値	-0.080	-0.080
	最小値, 最大値	-0.30, 0.82	-0.18, 0.40
Week 40	例数	74	74
	平均値（標準偏差）	-0.015 (0.154)	0.004 (0.178)
	中央値	-0.080	0.000
	最小値, 最大値	-0.18, 1.00	-0.18, 1.00
Week 52	例数	73	73
	平均値（標準偏差）	-0.008 (0.147)	0.017 (0.229)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.18, 1.00	-0.18, 1.52

Confidential

表 2.7.4.7-33. ベースラインからの LogMAR 視力変化量
（評価眼・非評価眼、併合解析 2）

Analysis Visit	Change from Baseline (Log MAR)	0.002% (N=227) Study Eye	0.002% (N=227) Non-Study Eye
Week 1	例数	141	141
	平均値（標準偏差）	-0.010 (0.049)	0.002 (0.065)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.18, 0.15	-0.22, 0.50
Week 2	例数	226	226
	平均値（標準偏差）	0.003 (0.060)	0.005 (0.054)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.22, 0.30	-0.15, 0.30
Week 4	例数	222	221
	平均値（標準偏差）	0.004 (0.065)	0.009 (0.058)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.22, 0.38	-0.18, 0.38
Week 8	例数	85	85
	平均値（標準偏差）	0.002 (0.074)	0.005 (0.064)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.18, 0.35	-0.18, 0.23
Week 12	例数	80	80
	平均値（標準偏差）	0.011 (0.068)	0.006 (0.064)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.18, 0.25	-0.18, 0.12
Week 26	例数	77	77
	平均値（標準偏差）	0.010 (0.096)	0.016 (0.091)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.18, 0.60	-0.18, 0.40
Week 40	例数	74	74
	平均値（標準偏差）	0.019 (0.093)	0.033 (0.141)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.17, 0.30	-0.18, 1.00
Week 52	例数	73	73
	平均値（標準偏差）	0.026 (0.087)	0.046 (0.193)
	中央値	0.000	0.000
	最小値, 最大値	-0.30, 0.30	-0.10, 1.52

Confidential

表 2.7.4.7-34. LogMAR 視力がベースラインから 0.2 以上悪化した症例の割合（評価眼・非評価眼、併合解析 2）

Analysis Visit	Corrected Visual Acuity (logMAR)	0.002% (N=227) Study Eye	0.002% (N=227) Non-Study Eye
Week 1	n	141	141
	Worsening from Baseline >= 0.2	0	1 (0.7%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	2 (1.4%)
Week 2	n	226	226
	Worsening from Baseline >= 0.2	3 (1.3%)	1 (0.4%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	1 (0.4%)	0
Week 4	n	222	221
	Worsening from Baseline >= 0.2	1 (0.5%)	2 (0.9%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	1 (0.5%)	0
Week 8	n	85	85
	Worsening from Baseline >= 0.2	2 (2.4%)	1 (1.2%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	0
Week 12	n	80	80
	Worsening from Baseline >= 0.2	1 (1.3%)	0
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	0
Week 26	n	77	77
	Worsening from Baseline >= 0.2	1 (1.3%)	4 (5.2%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	0
Week 40	n	74	74
	Worsening from Baseline >= 0.2	5 (6.8%)	4 (5.4%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	0	0
Week 52	n	73	73
	Worsening from Baseline >= 0.2	2 (2.7%)	4 (5.5%)
	Improvement from Baseline >= 0.2	1 (1.4%)	0

表 2.7.4.7-35. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語	男 (N=106)	女 (N=121)
眼障害	37 (34.9%)	55 (45.5%)
結膜充血	17 (16.0%)	29 (24.0%)
角膜肥厚	9 (8.5%)	6 (5.0%)
眼痛	4 (3.8%)	3 (2.5%)
羞明	2 (1.9%)	4 (3.3%)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.9%)	4 (3.3%)
黄斑浮腫	1 (0.9%)	4 (3.3%)
前房内細胞	2 (1.9%)	2 (1.7%)
霧視	3 (2.8%)	1 (0.8%)
結膜出血	1 (0.9%)	2 (1.7%)
眼そう痒症	1 (0.9%)	2 (1.7%)
虹彩炎	2 (1.9%)	1 (0.8%)
網膜出血	2 (1.9%)	1 (0.8%)
硝子体浮遊物	1 (0.9%)	2 (1.7%)
アレルギー性結膜炎	0	2 (1.7%)
眼刺激	0	2 (1.7%)
眼の異物感	1 (0.9%)	1 (0.8%)

Confidential

表 2.7.4.7-35. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	男 (N=106)	女 (N=121)
角膜後面沈着物	1 (0.9%)	1 (0.8%)
眼部不快感	1 (0.9%)	1 (0.8%)
後嚢部混濁	1 (0.9%)	1 (0.8%)
点状角膜炎	1 (0.9%)	1 (0.8%)
網膜剥離	1 (0.9%)	1 (0.8%)
調節障害	0	1 (0.8%)
眼瞼炎	0	1 (0.8%)
白内障	0	1 (0.8%)
霰粒腫	0	1 (0.8%)
結膜浮腫	0	1 (0.8%)
角膜障害	0	1 (0.8%)
複視	1 (0.9%)	0
眼瞼紅斑	1 (0.9%)	0
眼脂	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.8%)
黄斑線維症	0	1 (0.8%)
瞼板腺炎	0	1 (0.8%)
視神経乳頭出血	1 (0.9%)	0
網膜滲出物	0	1 (0.8%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.8%)
閃輝暗点	0	1 (0.8%)
視力障害	0	1 (0.8%)
硝子体混濁	1 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症	11 (10.4%)	27 (22.3%)
ウイルス性上気道感染	5 (4.7%)	18 (14.9%)
インフルエンザ	2 (1.9%)	3 (2.5%)
アデノウイルス結膜炎	3 (2.8%)	0
麦粒腫	0	3 (2.5%)
爪の皮膚糸状菌症	0	2 (1.7%)
虫垂炎	0	1 (0.8%)
気管支炎	0	1 (0.8%)
結膜炎	1 (0.9%)	0
丹毒	0	1 (0.8%)
外耳炎	0	1 (0.8%)
咽頭炎	0	1 (0.8%)
胃腸障害	5 (4.7%)	10 (8.3%)
歯周病	2 (1.9%)	2 (1.7%)
便秘	1 (0.9%)	2 (1.7%)
鼠径ヘルニア	1 (0.9%)	1 (0.8%)
腹部不快感	0	1 (0.8%)
腹部膨満	1 (0.9%)	0
下痢	0	1 (0.8%)
胃炎	0	1 (0.8%)
大腸ポリープ	0	1 (0.8%)
食道炎	1 (0.9%)	0
歯の障害	0	1 (0.8%)
歯の脱落	0	1 (0.8%)
嘔吐	0	1 (0.8%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.8%)	5 (4.1%)
節足動物刺傷	0	2 (1.7%)
挫傷	1 (0.9%)	0
眼外傷	1 (0.9%)	0
仙骨骨折	0	1 (0.8%)
靭帯捻挫	1 (0.9%)	0

Confidential

表 2.7.4.7-35. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	男 (N=106)	女 (N=121)
四肢損傷	0	1 (0.8%)
肋骨骨折	1 (0.9%)	0
歯牙破折	0	1 (0.8%)
創傷	1 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)	8 (6.6%)
背部痛	1 (0.9%)	4 (3.3%)
筋骨格痛	0	1 (0.8%)
変形性関節症	0	1 (0.8%)
腱鞘炎	0	1 (0.8%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.8%)
弾発指	0	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9%)	7 (5.8%)
接触皮膚炎	1 (0.9%)	2 (1.7%)
湿疹	1 (0.9%)	1 (0.8%)
皮脂欠乏症	0	1 (0.8%)
蝶形皮疹	0	1 (0.8%)
皮膚炎	0	1 (0.8%)
皮膚乾燥	0	1 (0.8%)
異汗性湿疹	0	1 (0.8%)
発疹	0	1 (0.8%)
臨床検査	6 (5.7%)	1 (0.8%)
尿中ブドウ糖陽性	4 (3.8%)	1 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0
神経系障害	3 (2.8%)	3 (2.5%)
頭痛	1 (0.9%)	2 (1.7%)
感覚鈍麻	0	1 (0.8%)
片頭痛	1 (0.9%)	0
神経痛	1 (0.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9%)	1 (0.8%)
疲労	1 (0.9%)	0
倦怠感	0	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	1 (0.9%)	1 (0.8%)
糖尿病	1 (0.9%)	0
石灰沈着性関節周囲炎	0	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.7%)
喘息	0	1 (0.8%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8%)
血管障害	1 (0.9%)	1 (0.8%)
高血圧	1 (0.9%)	1 (0.8%)
耳および迷路障害	0	1 (0.8%)
内リンパ水腫	0	1 (0.8%)
耳管狭窄	0	1 (0.8%)
肝胆道系障害	0	1 (0.8%)
肝機能異常	0	1 (0.8%)

Confidential

表 2.7.4.7-35. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語	男 (N=106)	女 (N=121)
免疫系障害	0	1 (0.8%)
食物アレルギー	0	1 (0.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.8%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.8%)
精神障害	0	1 (0.8%)
不眠症	0	1 (0.8%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

表 2.7.4.7-36. 副作用の発現頻度（性別、事象別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語	男 (N=106)	女 (N=121)
眼障害	31 (29.2%)	47 (38.8%)
結膜充血	16 (15.1%)	28 (23.1%)
角膜肥厚	9 (8.5%)	6 (5.0%)
羞明	2 (1.9%)	4 (3.3%)
眼痛	3 (2.8%)	2 (1.7%)
黄斑浮腫	1 (0.9%)	4 (3.3%)
前房内細胞	2 (1.9%)	2 (1.7%)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.9%)	3 (2.5%)
虹彩炎	2 (1.9%)	1 (0.8%)
眼刺激	0	2 (1.7%)
眼そう痒症	1 (0.9%)	1 (0.8%)
角膜後面沈着物	1 (0.9%)	1 (0.8%)
眼部不快感	1 (0.9%)	1 (0.8%)
網膜剥離	1 (0.9%)	1 (0.8%)
調節障害	0	1 (0.8%)
結膜浮腫	0	1 (0.8%)
角膜障害	0	1 (0.8%)
眼瞼紅斑	1 (0.9%)	0
眼脂	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.8%)
点状角膜炎	1 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0
結膜炎	1 (0.9%)	0
臨床検査	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.7-37. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語 重症度	男 (N=106)	女 (N=121)
眼障害	37 (34.9%)	55 (45.5%)
結膜充血	17 (16.0%)	29 (24.0%)
軽度	16 (15.1%)	29 (24.0%)
中等度	1 (0.9%)	0
角膜肥厚	9 (8.5%)	6 (5.0%)
軽度	9 (8.5%)	6 (5.0%)
眼痛	4 (3.8%)	3 (2.5%)
軽度	4 (3.8%)	3 (2.5%)
羞明	2 (1.9%)	4 (3.3%)
軽度	2 (1.9%)	4 (3.3%)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.9%)	4 (3.3%)
軽度	0	2 (1.7%)
中等度	1 (0.9%)	2 (1.7%)
黄斑浮腫	1 (0.9%)	4 (3.3%)
軽度	0	3 (2.5%)
中等度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
前房内細胞	2 (1.9%)	2 (1.7%)
軽度	2 (1.9%)	2 (1.7%)
霧視	3 (2.8%)	1 (0.8%)
軽度	3 (2.8%)	1 (0.8%)
結膜出血	1 (0.9%)	2 (1.7%)
軽度	1 (0.9%)	2 (1.7%)
眼そう痒症	1 (0.9%)	2 (1.7%)
軽度	1 (0.9%)	2 (1.7%)
虹彩炎	2 (1.9%)	1 (0.8%)
軽度	2 (1.9%)	1 (0.8%)
網膜出血	2 (1.9%)	1 (0.8%)
軽度	2 (1.9%)	1 (0.8%)
硝子体浮遊物	1 (0.9%)	2 (1.7%)
軽度	1 (0.9%)	2 (1.7%)
アレルギー性結膜炎	0	2 (1.7%)
軽度	0	2 (1.7%)
眼刺激	0	2 (1.7%)
軽度	0	2 (1.7%)
眼の異物感	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
角膜後面沈着物	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
眼部不快感	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
後嚢部混濁	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
点状角膜炎	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
網膜剥離	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
中等度	1 (0.9%)	0
調節障害	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
眼瞼炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
白内障	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
霰粒腫	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
結膜浮腫	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)

Confidential

表 2.7.4.7-37. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	男 (N=106)	女 (N=121)
角膜障害	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
複視	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼瞼紅斑	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼脂	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
黄斑線維症	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
瞼板腺炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
視神経乳頭出血	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
網膜滲出物	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
閃輝暗点	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
視力障害	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
硝子体混濁	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症	11 (10.4%)	27 (22.3%)
ウイルス性上気道感染	5 (4.7%)	18 (14.9%)
軽度	5 (4.7%)	18 (14.9%)
インフルエンザ	2 (1.9%)	3 (2.5%)
軽度	2 (1.9%)	2 (1.7%)
中等度	0	1 (0.8%)
アデノウイルス結膜炎	3 (2.8%)	0
軽度	2 (1.9%)	0
中等度	1 (0.9%)	0
麦粒腫	0	3 (2.5%)
軽度	0	3 (2.5%)
爪の皮膚糸状菌症	0	2 (1.7%)
軽度	0	2 (1.7%)
虫垂炎	0	1 (0.8%)
高度	0	1 (0.8%)
気管支炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
結膜炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
丹毒	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
外耳炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
咽頭炎	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
胃腸障害	5 (4.7%)	10 (8.3%)
歯周病	2 (1.9%)	2 (1.7%)
軽度	2 (1.9%)	2 (1.7%)

Confidential

表 2.7.4.7-37. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	男 (N=106)	女 (N=121)
便秘	1 (0.9%)	2 (1.7%)
軽度	1 (0.9%)	2 (1.7%)
鼠径ヘルニア	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
腹部不快感	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
腹部膨満	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
下痢	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
胃炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
大腸ポリープ	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
食道炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
歯の障害	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
歯の脱落	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
嘔吐	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.8%)	5 (4.1%)
節足動物刺傷	0	2 (1.7%)
軽度	0	2 (1.7%)
挫傷	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼外傷	1 (0.9%)	0
中等度	1 (0.9%)	0
仙骨骨折	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
靭帯捻挫	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
四肢損傷	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
肋骨骨折	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
歯牙破折	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
創傷	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9%)	8 (6.6%)
背部痛	1 (0.9%)	4 (3.3%)
軽度	1 (0.9%)	4 (3.3%)
筋骨格痛	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
変形性関節症	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
腱鞘炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
弾発指	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)

Confidential

表 2.7.4.7-37. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	男 (N=106)	女 (N=121)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9%)	7 (5.8%)
接触皮膚炎	1 (0.9%)	2 (1.7%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
湿疹	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
皮脂欠乏症	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
蝶形皮疹	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
皮膚炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
皮膚乾燥	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
異汗性湿疹	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
発疹	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
臨床検査	6 (5.7%)	1 (0.8%)
尿中ブドウ糖陽性	4 (3.8%)	1 (0.8%)
軽度	4 (3.8%)	1 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
神経系障害	3 (2.8%)	3 (2.5%)
頭痛	1 (0.9%)	2 (1.7%)
軽度	1 (0.9%)	2 (1.7%)
感覚鈍麻	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
片頭痛	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
神経痛	1 (0.9%)	0
中等度	1 (0.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9%)	1 (0.8%)
疲労	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
倦怠感	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	1 (0.9%)	1 (0.8%)
糖尿病	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
石灰沈着性関節周囲炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)

Confidential

表 2.7.4.7-37. 有害事象の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）（続き）

器官別大分類 基本語 重症度	男 (N=106)	女 (N=121)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (1.7%)
喘息	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
血管障害	1 (0.9%)	1 (0.8%)
高血圧	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
耳および迷路障害	0	1 (0.8%)
内リンパ水腫	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
耳管狭窄	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
肝胆道系障害	0	1 (0.8%)
肝機能異常	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
免疫系障害	0	1 (0.8%)
食物アレルギー	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.8%)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.8%)
中等度	0	1 (0.8%)
精神障害	0	1 (0.8%)
不眠症	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

表 2.7.4.7-38. 副作用の発現頻度（性別、事象別、重症度別、併合解析 2）

器官別大分類 基本語 重症度	男 (N=106)	女 (N=121)
眼障害	31 (29.2%)	47 (38.8%)
結膜充血	16 (15.1%)	28 (23.1%)
軽度	15 (14.2%)	28 (23.1%)
中等度	1 (0.9%)	0
角膜肥厚	9 (8.5%)	6 (5.0%)
軽度	9 (8.5%)	6 (5.0%)
羞明	2 (1.9%)	4 (3.3%)
軽度	2 (1.9%)	4 (3.3%)
眼痛	3 (2.8%)	2 (1.7%)
軽度	3 (2.8%)	2 (1.7%)
黄斑浮腫	1 (0.9%)	4 (3.3%)
軽度	0	3 (2.5%)
中等度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
前房内細胞	2 (1.9%)	2 (1.7%)
軽度	2 (1.9%)	2 (1.7%)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.9%)	3 (2.5%)
軽度	0	2 (1.7%)
中等度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
虹彩炎	2 (1.9%)	1 (0.8%)
軽度	2 (1.9%)	1 (0.8%)
眼刺激	0	2 (1.7%)
軽度	0	2 (1.7%)
眼そう痒症	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
角膜後面沈着物	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
眼部不快感	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	1 (0.9%)	1 (0.8%)
網膜剥離	1 (0.9%)	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
中等度	1 (0.9%)	0
調節障害	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
結膜浮腫	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
角膜障害	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
眼瞼紅斑	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
眼脂	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
睫毛の成長	0	1 (0.8%)
軽度	0	1 (0.8%)
点状角膜炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0
結膜炎	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0
臨床検査	1 (0.9%)	0
白血球数増加	1 (0.9%)	0
軽度	1 (0.9%)	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合最も重い重症度で 1 例としてカウントした。
MedDRA Version 20.0

Confidential

エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5　臨床概要　参考文献

参天製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献..... 2

2.7.5 参考文献

(1) Zhang T, Xiang CD, Gale D, Carreiro S, Wu EY, Zhang EY. Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: Implications for ocular drug disposition. Drug Metab Dispos. 2008; 36: 1300-7.

(2) Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol. 1982; 26: 207-18.

(3) Mudie DM, Murray K, Hoad CL, Pritchard SE, Garnett MC, Amidon GL, et al. Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state. Mol Pharm. 2014; 11: 3039-47.

(4) Hariharan S, Minocha M, Mishra GP, Pal D, Krishna R, Mitra AK. Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2 α analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea. J Ocul Pharmacol Ther. 2009; 25: 487-97.

(5) Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. Clin Chim Acta. 2007; 381: 26-31.

(6) Terao T, Hisanaga E, Sai Y, Tamai I, Tsuji A. Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. J Pharm Pharmacol. 1996; 48: 1083-9.

(7) Doane MG, Jensen AD, Dohlman CH. Penetration routes of topically applied eye medications. Am J Ophthalmol. 1978; 85: 383-6.

(8) Becker U, Ehrhardt C, Daum N, Baldes C, Schaefer UF, Ruprecht KW, et al. Expression of ABC-transporters in human corneal tissue and the transformed cell line, HCE-T. J Ocul Pharmacol Ther. 2007; 23: 172-81.

(9) 緑内障診療ガイドライン（第 3 版）．日本眼科学会雑誌. 2012; 116: 3-46.

(10) 塩川美菜子、井上賢治、富田剛司．多施設における緑内障実態調査 2012 年版 －薬物治療－．あたらしい眼科. 2013; 30(6): 851-6.

(11) Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular Pressure–Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Ophthalmology. 2005; 112: 1177-85.