アイラミド配合懸濁性点眼液

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

千寿製薬株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 緑内障の病態 5
2.5.1.2 緑内障の治療と問題点 5
2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画及び規制当局からの助言 8
2.5.1.4.1 実施した臨床試験（国内試験） 8
2.5.1.4.2 海外臨床試験一覧（参考資料） 8
2.5.1.4.3 治験相談 8
2.5.1.4.4 関連するガイダンス 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 単回点眼投与時の薬物動態 11
2.5.3.2 反復点眼投与時のブリンゾラミドの薬物動態 11
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 有効性試験の概観 12
2.5.4.1.1 有効性評価の対象集団 14
2.5.4.1.2 有効性の評価方法 15
2.5.4.1.3 有効性の検証 15
2.5.4.2 第 III 相比較試験（3-02 試験）における有効性評価 15
2.5.4.3 第 III 相比較試験（3-03 試験）における有効性評価 23
2.5.4.4 アイファガンの使用成績調査データに基づく集計解析 32
2.5.4.5 部分集団における結果の比較 36
2.5.4.6 有効性の結論 36
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 健康成人における安全性評価 37
2.5.5.1.1 有害事象及び副作用 37
2.5.5.1.2 臨床検査等 38
2.5.5.2 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症の患者における安全性評価 38
2.5.5.2.1 第 III 相比較試験（3-02 試験及び 3-03 試験） 38
2.5.5.2.2 アイファガンの使用成績調査データに基づく集計解析 42
2.5.5.3 BMD/BZM の配合成分を含む薬剤で報告されている副作用 44
2.5.5.4 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現 45
2.5.5.5 安全性の結論 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1 治療の背景 46
2.5.6.1.1 疾患又は症状 46
2.5.6.1.2 現行の治療 46

2.5.6.2 ベネフィット 46
2.5.6.3 リスク 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 47
2.5.6.5 補遺 47
2.5.7 参考文献 48

2.5 臨床に関する概括評価

本項で使用した略号及び用語を以下に示した。

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	内容
AUC_{0-t}	時間 0 から最終測定可能時間 t 時間までの薬物濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	時間 0 から無限大時間までの薬物濃度−時間曲線下面積
BMD	0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤 1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験では、アイファガン®点眼液 0.1%を使用
0.2% BMD	0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤
BMD/BZM	0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤
BMD+BZM	0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤と 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の併用 （アイファガン®点眼液 0.1%使用成績調査データに基づく集計解析では B+B とした）
BZM	1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤 1-01 試験及び 3-03 試験では、エイゾプト®懸濁性点眼液 1%を使用
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate（環状アデノシン 1 リン酸）
C_{max}	最高濃度
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
LOCF	Last Observation Carried Forward（最後に観測された値で補完する方法）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
PT	Preferred Term（基本語）
SIMBRINZA	SIMBRINZA®（1%ブリンゾラミド／0.2%ブリモニジン酒石酸塩配合懸濁性点眼剤）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SS	Safety Set（安全性解析対象集団）
T_{max}	最高濃度到達時間
$T_{1/2}$	消失半減期
α_2受容体	α_2アドレナリン受容体
β受容体	βアドレナリン受容体
アイファガン	アイファガン®点眼液 0.1%（0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緑内障の病態

日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドライン [1]において、緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患と定義されている。眼圧上昇の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患、全身疾患又は薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇を来す小児緑内障の 3 病型に分類されている。

原発緑内障は原発開放隅角緑内障（広義）と原発閉塞隅角緑内障に大別され、薬物での治療が第一選択となるのは、原発開放隅角緑内障（広義）である。原発開放隅角緑内障（広義）は、慢性進行性の視神経症で、視神経乳頭と網膜神経線維層に形態的特徴（乳頭陥凹の拡大と辺縁部の菲薄化、網膜神経線維層欠損）を有し、他の疾患や先天異常を欠く病型とされており、原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障に分類される。原発開放隅角緑内障は眼圧が正常値を超えており、眼圧の異常な上昇が視神経症の発症に関与していることが疑われる病態であり、正常眼圧緑内障は眼圧が常に正常値にとどまる病態である。また、眼圧が正常上限を超えていながら、視神経又は視野に異常のないものは高眼圧症と分類される。

2000 年～2002 年に行われた緑内障疫学調査である多治見スタディ [1)2)3)]では、40 歳以上の日本人の緑内障有病率は 5.0%であり、2016 年の人口統計をもとに計算すると緑内障患者数は 465 万人と推計される。緑内障による視機能障害は進行性であり非可逆的であることから、適切な治療が行われないと失明に至る疾患であり、我が国において視覚障害原因の第 1 位を占めている [4)]。緑内障は患者の自覚なしに視機能障害が徐々に進行するため、早期発見と早期治療による視機能障害の進行抑制が重要となる。治療開始後も慢性疾患であることから治療の継続が重要となるが、自覚症状に乏しいことから点眼治療のアドヒアランスが悪いことが報告されている [5)6)7)]。

2.5.1.2 緑内障の治療と問題点

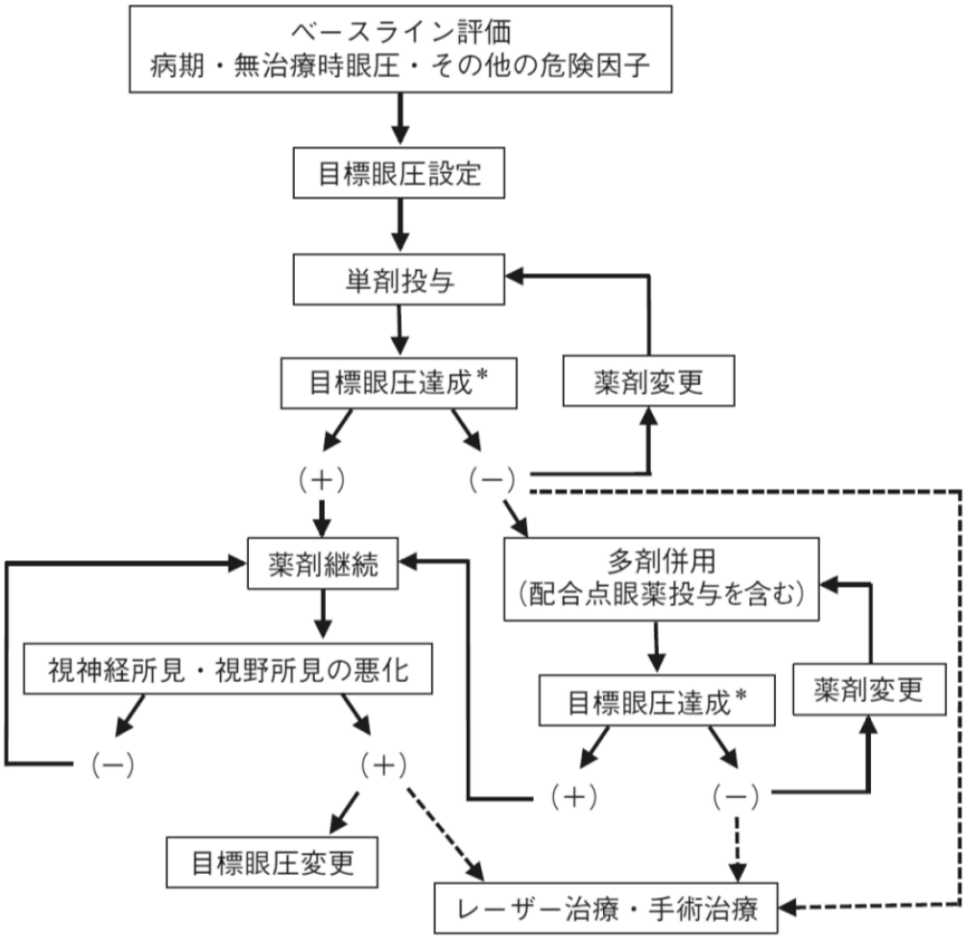
緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることであり、現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降である [1)]。眼圧下降には、薬物治療、レーザー治療及び手術治療があるが、副作用や合併症を考慮し、通常は点眼剤による薬物治療が第一選択となっている。現在、本邦で使用できる緑内障点眼剤としては、房水産生を抑制する β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、線維柱帯流出路からの房水流出を促進する交感神経非選択性作動薬、副交感神経作動薬、Rho キナーゼ阻害薬、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進するプロスタグランジン関連薬（以下、PG 関連薬）、α_1 遮断薬、房水産生抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進作用をあわせもつ α_2 作動薬が承認されている。本邦では数多くの作用機序の異なる緑内障治療薬が使用可能であるが、緑内障診療ガイドラインでは、薬物治療（図 2.5.1-1）を行う場合、まず単剤（単薬）療法から開始し、目標眼圧に達していない等、有効性が十分でない場合には多剤併用（配合点眼剤を含む）を行うとされており、多剤併用治療されている患者は年々増えている [8)9)10)11)12)]。2017 年度の調査では、眼圧下降剤が 2 成分以上処方されている緑内障患者の割合は 46%（2 成分以上：46%、3 成分以上：21%）と推測されている [13)]。

多剤併用治療特有の問題点として、アドヒアランスの低下や点眼剤に含まれる保存剤による角膜上皮障害、点眼間隔を十分に空けずに点眼することによる治療効果の減弱（洗い流し効果）等

が発生している [14)15)16)]。それらを軽減又は回避するため、多剤併用の際には配合点眼剤の使用により患者のアドヒアランスにも考慮する必要がある [1)]ことから、本邦においても配合点眼剤が承認されている。現在、承認されている配合点眼剤の有効成分の組合せは PG 関連薬と β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬と β 遮断薬の組合せのみであり、β 遮断薬を使用できない患者に使用できる配合剤がない状況である。緑内障治療では患者に合わせて薬剤が選択されており、多剤併用から配合剤へ変更する際の選択肢として、β 遮断薬を含まない新たな有効成分の組合せの配合剤が望まれている。

図 2.5.1-1　原発開放隅角緑内障（広義）の薬物治療

（参考文献 1）より抜粋）



＊　副作用やアドヒアランスも配慮する

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景

本剤は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩及び 1%ブリンゾラミドを配合する懸濁性点眼剤（以下、BMD/BZM）である。

有効成分の一つであるブリモニジン酒石酸塩は米国 Allergan, Inc.が開発した眼圧下降薬であり、緑内障治療薬として唯一の α_2 作動薬である。本邦では 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤（以下、BMD）として、千寿製薬株式会社が 2012 年にアイファガン®点眼液 0.1%（以下、アイファガン）の承認を取得した。ブリモニジン酒石酸塩は α_2 受容体を選択的に刺激して、毛様体上皮において cAMP 産生を抑制して房水の産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路を介して房水流出を促進することで眼圧下降効果を示す。臨床試験においては他の緑内障治療薬と併用することにより更なる眼圧下降効果が得られている [17]。また、眼圧下降効果に相応しない視野維持効果があることも報告されている [18] 。これらのことから多くの緑内障患者に使用され、他剤と併用されることが多い薬剤である（単剤治療：15%、2 剤以上の治療：85%[13])。

もう一方の有効成分であるブリンゾラミドは炭酸脱水酵素阻害薬であり、II 型炭酸脱水酵素を特異的に阻害して、HCO_3^-の生成を抑制することにより、Na^+の能動輸送機構を抑制し、その結果房水の産生を抑制して眼圧を下降させる [19)20)]。炭酸脱水酵素阻害薬は、古くから経口剤として眼圧下降治療に用いられてきたが、全身性の副作用のため長期の連用に支障を来すことが多かった。米国 Alcon Research, Ltd.は全身性の副作用を軽減する目的でブリンゾラミド点眼剤を開発し [19)]、本邦では 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤（以下、BZM）として、日本アルコン株式会社が 2002 年にエイゾプト®懸濁性点眼液 1%の承認を取得した。

本邦では、両剤は良好な眼圧下降効果と忍容性により、PG 関連薬又はβ遮断薬の単剤では目標眼圧に達しない患者に対し、第二選択薬として併用されることが多い。また、両剤はβ遮断薬及び PG 関連薬が禁忌又は副作用の理由から使用できない患者に対して単剤で使用されることもある [13)]。BMD/BZM は本邦で初めてのβ遮断薬を含まない配合点眼剤であることから、β遮断薬が使用できない患者に使用できる配合剤として期待される。また、BMD と BZM を併用している患者のアドヒアランス向上や BMD 又は BZM で効果不十分な患者に使用することができる。更に第一選択薬として使用されている PG 関連薬、β遮断薬又はこれらの配合点眼剤で効果不十分な患者へ使用することができる配合剤である。海外では、ブリモニジン酒石酸塩の濃度及び添加物は異なるが、BMD/BZM と同じ有効成分を配合した SIMBRINZA®（1%ブリンゾラミド／0.2%ブリモニジン酒石酸塩配合懸濁性点眼剤、以下 SIMBRINZA、米国 Alcon Research, Ltd.）が 2013 年に米国で初めて承認された。

ブリモニジン酒石酸塩とブリンゾラミドは異なる作用機序を有することから、相加的な眼圧下降効果が期待できる。海外で販売されている SIMBRINZA は 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤（以下 0.2% BMD）及び BZM の各単剤よりも強い眼圧下降効果を示し、相加効果が得られることが報告されている [21)22)]。また、SIMBRINZA の眼圧下降効果は、0.2% BMD 及び BZM の併用と比べて同程度であることも報告されている [23)24)]。以上の点から、BMD/BZM は BMD 及び BZM の単剤よりも強い眼圧下降効果を示す可能性が示唆された。

BMD/BZM はブリモニジン酒石酸塩点眼剤及びブリンゾラミド点眼剤を併用している患者のアドヒアランス向上に寄与し、多剤併用から配合剤に変更することで点眼剤に含まれる保存剤の曝露量が低減されることから患者の安全性向上が期待できると考えられる。更に配合剤では単剤と点眼回数が異なることがあり、配合剤を使用する場合と単剤を併用する場合で、眼圧下降効果は

同程度であるという報告がある一方で、眼圧下降効果に差があるという報告もある[24)25)]。BMD/BZM は有効成分の単剤の点眼回数が同じであり、単剤から配合剤に変更した場合の点眼回数の違いによる効果減弱の懸念はない。

以上より、千寿製薬株式会社は BMD/BZM の開発に着手した。BMD/BZM は本邦初の β 遮断薬を含まない配合点眼剤であることから、β 遮断薬が使用できない患者に使用できる唯一の配合点眼剤として期待される。また本剤は、多剤併用している患者のアドヒアランス向上に寄与し、PG 関連薬、β 遮断薬又はこれらの配合点眼剤で効果不十分な患者に使用できる薬剤である。本剤は、多剤併用時の治療の選択肢を増やすことで、緑内障治療に貢献すると考える。

2.5.1.4 臨床開発計画及び規制当局からの助言

2.5.1.4.1 実施した臨床試験（国内試験）

第 III 相比較試験（3-02 試験）では原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象として、BMD/BZM を 4 週間点眼したときの有効性（眼圧下降効果）及び安全性について、BMD を対照に比較検討した。第 III 相比較試験（3-03 試験）では、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象として、BMD/BZM を 4 週間点眼したときの有効性（眼圧下降効果）及び安全性について BZM を対照に比較検討した。また、臨床薬理試験（1-01 試験）では、健康成人を対象として、BMD/BZM、BMD 又は BZM を、それぞれ単回点眼したときの薬物動態及び安全性について検討した。

BMD/BZM の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）は、健康成人を対象とした 1 試験（1-01 試験）、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を対象とした 2 試験（3-02 試験、3-03 試験）及びアイファガンの使用成績調査で構成した。

2.5.1.4.2 海外臨床試験一覧（参考資料）

該当なし。

2.5.1.4.3 治験相談

BMD/BZM の本邦での臨床開発に関して、これまで 2 回の治験相談を実施し、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）から助言を得て、臨床開発計画を立案した。治験相談の内訳は、[redacted]相談及び[redacted]相談である。

2.5.1.4.3.1 [redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

[redacted]試験を開始するにあたり、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と[redacted]（[redacted]及び[redacted]）の[redacted]及び[redacted]について治験相談（相談区分：[redacted]相談、受付番号[redacted]）を行った。

その結果、[redacted]については、[redacted]［[redacted]、[redacted]］に特に異論はないとの見解を得た。[redacted]についての機構の見解は次に示すとおりであった。

1) [redacted]試験
- [redacted]を対象とすることは受け入れ可能である。
- [redacted]にかかわらず[redacted]する必要がある。
- [redacted]である[redacted]についても可能な限りデータが得られるように工夫する必要がある。

2) [redacted]試験
- [redacted]を対象とすることは適切ではないと考える。

- 臨床現場において[redacted]のであれば、[redacted]では[redacted]も組入れ可能とすることが望ましい。
- [redacted]については再度検討することが望ましい。
- [redacted]である[redacted]についても可能な限りデータが得られるように工夫する必要がある。

3) [redacted]試験

- BZM の[redacted]には、[redacted]の検討を行うことが適切である。
- ブリンゾラミドの[redacted]を考慮すると、[redacted]の[redacted]試験に加え、[redacted]及び BZM 単剤を[redacted]したときに[redacted]が[redacted]を確認することが必要と考える。
- [redacted]の[redacted]試験において、[redacted]の[redacted]を測定するとの計画は可能と考える。
- [redacted]試験を[redacted]試験と[redacted]することについては、特に異論はない。

以上の相談結果を受けて、臨床試験（[redacted]、[redacted]、[redacted]）の計画を立案した。

2.5.1.4.3.2 [redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 薬機審長発第[redacted]号）

承認申請にあたり、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに PMDA と[redacted]について治験相談（相談区分：[redacted]相談、受付番号[redacted]）を書面により行った。その結果、[redacted]が、[redacted]と[redacted]を前提として、[redacted]、[redacted]の[redacted]を[redacted]について、特に異論はないとの見解を得た。

以上の相談結果を受けて、[redacted]を決定した。

2.5.1.4.4 関連するガイダンス

国内で実施されたすべての臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日付、平成 9 年 4 月 1 日施行）に従い実施した。

また、3-01 試験は、「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」（平成 7 年 5 月 24 日付、平成 9 年 4 月 1 日施行）に従い実施した。

各試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、「臨床試験のための統計的原則」（平成 10 年 11 月 30 日付）のガイドラインを考慮して解析を実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当資料なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

BMD/BZM を点眼投与したときの安全性及び薬物動態を評価するために、健康成人を対象とした単回点眼投与による第 I 相試験（1-01 試験）を実施した。

血中に移行したブリンゾラミドはそのほとんどが赤血球中の炭酸脱水酵素と結合するため、ブリンゾラミドの血中からの消失は緩やかである [19]。そこで、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象とした第 III 相試験（3-03 試験）において、BMD/BZM を反復点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度を評価した。

2.5.3.1 単回点眼投与時の薬物動態

健康成人に BMD/BZM 又は BMD のいずれかを両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン濃度は、いずれも投与後約 1 時間で C_{max} に到達し、その後速やかに消失した。$T_{1/2}$（平均値）は BMD/BZM 群で 2.0 時間、BMD 群で 2.7 時間であった。C_{max}（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 17.0±8.7 pg/mL、BMD 群で 24.9±7.2 pg/mL であり、BMD/BZM 群は BMD 群と比較してやや低値を示した。AUC_{0-t}（平均値±標準偏差）及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群でそれぞれ 45.3±27.0 pg·h/mL 及び 60.4±31.6 pg·h/mL、BMD 群でそれぞれ 125±55 pg·h/mL 及び 139±56 pg·h/mL であり、BMD/BZM 群が BMD 群と比較して低値を示した。

健康成人に BMD/BZM 又は BZM のいずれかを両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、いずれも投与後緩やかに上昇し、投与後 24 時間から 96 時間までほぼ同程度で推移した。C_{max} は BMD/BZM 群で 0.0219±0.0134 μg/mL、BZM 群で 0.0241±0.0149 μg/mL、AUC_{0-t} は BMD/BZM 群で 1.93±1.18 μg·h/mL、BZM 群で 2.14±1.36 μg·h/mL であり、いずれも群間で同程度であった。いずれの群も消失せず、$T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は算出されなかった。

2.5.3.2 反復点眼投与時のブリンゾラミドの薬物動態

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者に BZM を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間反復点眼投与した後（観察期）、BMD/BZM、BZM 又は BMD 及び BZM の併用のいずれかを両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間反復点眼投与したとき（治療期）の血液中ブリンゾミラミド濃度を測定した。

BZM を反復点眼投与したときの観察期終了日 0 時間値の血液中ブリンゾラミド濃度（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 1.990±0.8428 μg/mL、BZM 群で 1.919±0.6988 μg/mL、併用群で 1.929±0.8205 μg/mL であり、群間に差はなかった。

治療期において BMD/BZM、BZM 又は併用のいずれかを反復点眼投与したときの治療期終了日 0 時間値の血液中ブリンゾラミド濃度は、BMD/BZM 群で 2.690±0.4884 μg/mL、BZM 群で 2.891±0.7689 μg/mL、併用群で 2.615±0.4254 μg/mL であった。また、治療期終了日 2 時間値の血液中ブリンゾラミド濃度は、BMD/BZM 群で 2.734±0.7120 μg/mL、BZM 群で 2.989±0.7728 μg/mL、併用群で 2.801±0.6996 μg/mL であった。いずれの時点においても、3 群間の血液中ブリンゾラミド濃度は同程度であった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性試験の概観

臨床的有効性に関する試験の試験方法の概略を表 2.5.4-1 に、アイファガンの使用成績調査（以下、使用成績調査）の概略を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-1 臨床的有効性に関する試験の試験方法の概略

項目	試験番号	
	3-02	3-03
試験区分	第 III 相比較試験	
試験デザイン	多施設共同実薬対照無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較	
対照群の治験薬	BMD （アイファガン®点眼液 0.1%を使用）	BZM （エイゾプト®懸濁性点眼液 1%を使用）
参照群の治験薬	なし	BMD 及び BZM の併用 （以下、BMD+BZM）
投与群の構成及び無作為化		
投与群の構成	2 群 BMD/BZM 群 BMD 群	3 群 BMD/BZM 群 BZM 群 併用群
無作為化	有効性評価対象眼の観察期終了日（治療開始日）の眼圧の 2 時間値（低眼圧、中眼圧、高眼圧）及びスクリーニング検査日から観察期終了日（治療開始日）の眼圧変化値（2 時間値）の分類（上昇、不変、下降）を因子とした動的割付	
遮蔽化	外観上の識別不能性を確保 単遮蔽（治験責任医師及び治験分担医師に対し遮蔽化）	
対象疾患、観察期治療、治療期開始日眼圧基準及び眼圧下限の設定根拠		
対象疾患	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症	
観察期治療	観察期用 BMD を投与	観察期用 BZM を投与
治療期開始日眼圧基準	有効性評価対象眼の 0 時間値及び 2 時間値の眼圧値が 18.0 mmHg 以上 31.0 mmHg 以下の者	
眼圧下限の設定根拠	18.0 mmHg 以上の眼圧が持続する患者は視野障害の進行を来すことが多いため、観察期用 BMD を投与後、眼圧値 18.0 mmHg 以上を BMD 効果不十分例として対象に設定	18.0 mmHg 以上の眼圧が持続する患者は視野障害の進行を来すことが多いため、観察期用 BZM を投与後、眼圧値 18.0 mmHg 以上を BZM 効果不十分例として対象に設定
目標被験者数	320 例 BMD/BZM 群 160 例 BMD 群 160 例	376 例 BMD/BZM 群 160 例 BZM 群 160 例 併用群 56 例 薬物動態測定症例 47 例以上 BMD/BZM 群 20 例以上 BZM 群 20 例以上 併用群 7 例以上

項目	試験番号	
	3-02	3-03
試験期間	観察期及び治療期で構成	
観察期	4 週間 観察期用 BMD を両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回［朝及び夜（9:00±1 時間及び 21:00±1 時間）］投与	4 週間 観察期用 BZM を両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回［朝及び夜（9:00±1 時間及び 21:00±1 時間）］投与
治療期	4 週間 無作為化に従って割り付けられた BMD/BZM 又は BMD のいずれかを、両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回［朝及び夜（9:00±1 時間及び 21:00±1 時間）］投与	4 週間 無作為化に従って割り付けられた BMD/BZM、BZM 又は BMD+BZM のいずれかを、両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回［朝及び夜（9:00±1 時間及び 21:00±1 時間）］投与
有効性評価		
有効性評価対象眼	選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、かつ観察期終了日（治療期開始日）に測定した 0 時間値の眼圧値が高い方の眼を対象とし、治療期 4 週（又は中止脱落時）まで同じ眼で評価 左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用	
主要評価項目		
眼圧変化値	治療期 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値（2 時間値）	
副次評価項目		
眼圧値	治療期の各観察日における眼圧値［0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値、7 時間値（測定症例のみ）、0 時間値と 2 時間値と 7 時間値の平均値］	
眼圧変化値	治療期の各観察日における治療期開始日からの眼圧変化値［0 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値、7 時間値（測定症例のみ）、0 時間値と 2 時間値と 7 時間値の平均値］ なお、2 時間値は、主要評価項目である。	
眼圧変化率	治療期の各観察日における治療期開始日からの眼圧変化率［0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値、7 時間値（測定症例のみ）、0 時間値と 2 時間値と 7 時間値の平均値］	

表 2.5.4-2　臨床的有効性に関する使用成績調査の概略

項目	内容
調査対象疾患 及び用法・用量	1. 調査対象疾患 「緑内障又は高眼圧症」 アイファガン以外の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない患者 2. 用法・用量 BMD：通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 BZM をはじめ、BMD 以外の緑内障・高眼圧症治療薬の用法・用量は、調査担当医師の処方に従った。
調査予定症例数	3000 例以上（投与開始後 1 年間以上の経過観察症例として）
診療科別施設数	眼科：200～800 施設
調査を行う事項等	患者識別番号、患者略名、性別、妊娠の有無[1]、生年月日（年齢）、入院・外来の別、使用理由[2]、眼手術歴、投与開始時の基礎疾患・合併症（眼疾患・肝疾患・腎疾患・その他）、既往歴、BMD の使用状況、前治療薬、併用薬、併用療法、眼科検査（眼圧、視野）、有効性評価、有害事象の有無 1：妊娠有例の場合は、出産予定日頃に追跡調査を実施することとした。 2：BMD を一次選択薬として使用されていると疑われる症例については、詳細について再調査を実施することとした。
解析対象集団 及び 治療グループ	1. 解析対象集団 有効性解析対象患者：使用成績調査の有効性評価対象症例のうち、以下を除いた患者とした。 ・併用薬剤の有無が不明な患者 ・治療グループの区分に該当しない患者 ・有効性評価対象眼において、緑内障・高眼圧症治療薬投与期間が 360 日未満の患者 安全性解析対象患者：使用成績調査の全安全性評価対象症例のうち、以下を除いた患者とした。 ・併用薬剤の有無が不明な患者 ・治療グループの区分に該当しない患者 2. 治療グループ 併用薬剤データに基づき定義した。 ・全体：解析対象集団全体 ・BMD 群：BMD 投与開始時の緑内障・高眼圧症治療薬の併用「なし」の患者 ・BMD+BZM 群（以下、B+B 併用群）：BMD 投与開始時の緑内障・高眼圧症治療薬の併用薬剤に BZM のみが含まれる患者 ・BMD+BZM+他剤群（以下、B+B+他剤群）：BMD 投与開始時の緑内障・高眼圧症治療薬の併用薬剤に BZM 及びその他の緑内障・高眼圧症治療薬が含まれる患者 ただし、両眼の投与パターンが異なる場合、B+B 併用群、B+B+他剤群、BMD 群の優先順位で分類することとした。
評価項目	・対象患者（構成・背景） ・有効性 眼圧変化値、眼圧変化率、眼圧値 ※因子別（対象疾患別、ベースライン眼圧の分類別、背景因子別）の集計含む。 ・安全性 有害事象、副作用 ※因子別（背景因子別、対象疾患別、前治療の実施状況・投与期間別、投与期間・発現時期別、発現時期別）、部分集団（治療グループが B+B 併用の患者）を対象に、グループ（片眼 B+B 併用及び他眼 BMD の患者、両眼 B+B 併用の患者、片眼 B+B 併用及び他眼 B+B+他剤の患者、その他の患者）の集計含む。

2.5.4.1.1　有効性評価の対象集団

BMD/BZM の有効性の評価は、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象に、BMD を対照とした第 III 相比較試験（3-02 試験）及び BZM を対照とした第 III 相比較試験（3-03 試験）

の 2 試験の成績に基づいて行った。

対象として原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の診断基準を満たす患者を選択していることから、緑内障及び高眼圧症を効能・効果とした場合、これら対象集団は市販後、実際に薬剤を投与されることが予想される集団であると考える。

BMD/BZM の長期投与時の有効性は、使用成績調査の対象患者のうち BMD に加えて BZM を 360 日以上併用した患者を対象として集計解析し、評価した。

2.5.4.1.2 有効性の評価方法

緑内障治療の最終目的は視機能維持であるが、視神経障害は緩徐に進行することから治療効果の判定には長期間を要するため、眼圧変化を指標として評価することとした。

BMD/BZM の眼圧下降効果を評価するため、3-02 試験及び 3-03 試験では、治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）を主要評価項目とした。また、使用成績調査データに基づく長期投与時の有効性は、360 日以上にわたる眼圧変化値の推移を指標とした。

2.5.4.1.3 有効性の検証

BMD/BZM は、BMD 又は BZM 単剤治療で効果不十分な場合又は BMD 及び BZM 併用患者が 2 剤を BMD/BZM 1 剤に切り替えたい場合に使用されることも想定しているため、BMD/BZM が BMD 又は BZM 単剤よりも高い眼圧下降効果を有することを確認することとした。したがって、3-02 試験では、4 週間の BMD 点眼後の効果不十分例を対象とし、BMD を対照とした優越性を検証した。更に、3-03 試験では、4 週間の BZM 点眼後の効果不十分例を対象とし、BZM を対照とした優越性を検証した。また、日内変動をみるため、各試験で 7 時間測定同意症例を対象に有効性を確認した。使用成績調査データに基づく評価では、BMD と BZM を長期間併用したときの眼圧下降効果の持続性を評価した。

2.5.4.2 第 III 相比較試験（3-02 試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象として、BMD/BZM を 1 日 2 回、4 週間点眼したときの有効性（眼圧下降効果）について、BMD を対照として優越性を検証した。

1) BMD 群に対する BMD/BZM 群の優越性の検証

有効性の主要評価項目は、有効性評価対象眼の治療期 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値（2 時間値）［欠測データを直近の先行観測値で補完して解析を行う手法（LOCF）］とし、BMD 群に対する BMD/BZM 群の優越性を検証した結果を表 2.5.4-3 及び図 2.5.4-1 に示した。

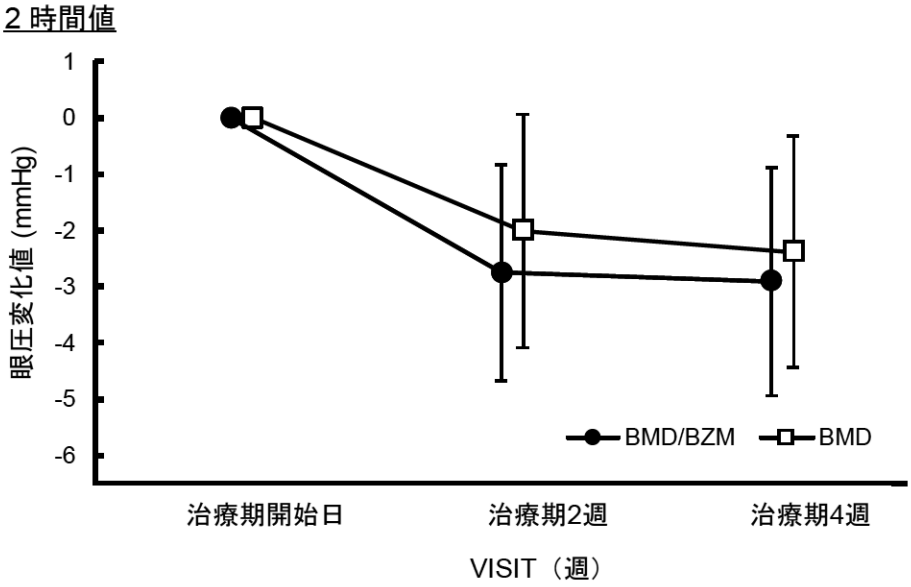
治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）の平均値及び標準偏差は、BMD/BZM 群−2.9±2.0 mmHg、BMD 群−2.4±2.0 mmHg であった。t 検定を実施した結果、BMD/BZM 群は、有意水準両側 5%で BMD 群に対して統計学的に有意な差を認めた（P=0.0109）ことから、BMD 群に対する BMD/BZM 群の優越性が検証された。

表 2.5.4-3　治療期 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）に関する BMD 群に対する BMD/BZM 群の優越性検証（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

	統計量	BMD/BZM	BMD
治療期 4 週	例数	173	177
	平均値	-2.9	-2.4
	標準偏差	2.0	2.0
	点推定値	-0.6	－
	95%両側 CI	-1.0, -0.1	－
	P 値	P=0.0109	－

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-5 を再掲

図 2.5.4-1　治療期の眼圧変化値（2 時間値）の経時推移図
（平均値±標準偏差）（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験



CTD 2.7.3 図 2.7.3-2 を改変

2) BMD 群に対する BMD/BZM 群の有効性の確認

治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移を表 2.5.4-4、表 2.5.4-5 及び表 2.5.4-6 に示した。治療期 2 週及び 4 週における眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の投与群間比較結果を表 2.5.4-7、表 2.5.4-8 及び表 2.5.4-9 に示した。

治療期の眼圧値の投与群間比較では、治療期 2 週の 0 時間値、2 時間値及び 0 時間値と 2 時間値の平均値並びに治療期 4 週の 0 時間値及び 0 時間値と 2 時間値の平均値と、ほぼすべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の BMD 群に対する統計学的に有意な差を認めた。

治療期の眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の BMD 群に対する統計学的に有意な差を認めた。

以上より、BMD/BZM 群の BMD 群に対する有効性が示され、良好な眼圧下降効果が確認

された。

表 2.5.4-4　治療期の眼圧値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
	スクリーニング検査日	例数	173	177
		平均値	19.9	20.2
		標準偏差	2.9	3.2
0 時間値	治療期開始日	例数	173	177
		平均値	21.2	21.1
		標準偏差	2.3	2.4
	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	19.0	19.8
		標準偏差	2.8	3.1
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	18.6	19.5
		標準偏差	2.8	3.2
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		平均値	18.6	19.5
		標準偏差	2.8	3.2
2 時間値	治療期開始日	例数	173	177
		平均値	19.9	19.8
		標準偏差	2.1	2.1
	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	17.1	17.8
		標準偏差	2.8	2.9
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	16.9	17.5
		標準偏差	2.9	2.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	173	175
		平均値	16.9	17.5
		標準偏差	2.9	2.9
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期開始日	例数	173	177
		平均値	20.5	20.5
		標準偏差	2.1	2.2
	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	18.0	18.8
		標準偏差	2.6	2.9
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	17.8	18.5
		標準偏差	2.7	2.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		平均値	17.8	18.5
		標準偏差	2.7	2.9

単位：mmHg
CTD 2.7.3 表 2.7.3-6 を再掲

表 2.5.4-5　治療期の眼圧変化値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
0 時間値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-2.2	-1.3
		標準偏差	1.9	1.9
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-2.6	-1.6
		標準偏差	2.0	2.0
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		平均値	-2.6	-1.6
		標準偏差	2.0	2.0
2 時間値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-2.7	-2.0
		標準偏差	1.9	2.1
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-2.9	-2.4
		標準偏差	2.0	2.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	173	175
		平均値	-2.9	-2.4
		標準偏差	2.0	2.0
0時間値と2時間値の平均値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-2.5	-1.6
		標準偏差	1.6	1.8
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-2.7	-2.0
		標準偏差	1.8	1.8
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		平均値	-2.7	-2.0
		標準偏差	1.8	1.8

単位：mmHg

CTD 2.7.3 表 2.7.3-7 を再掲

表 2.5.4-6　治療期の眼圧変化率の推移（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
0 時間値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-10.5	-6.1
		標準偏差	8.8	9.3
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-12.2	-7.6
		標準偏差	9.4	9.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		平均値	-12.2	-7.5
		標準偏差	9.4	9.8
2 時間値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-14.0	-10.2
		標準偏差	9.9	10.4
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-14.8	-12.1
		標準偏差	10.3	10.5
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	173	175
		平均値	-14.9	-12.0
		標準偏差	10.3	10.5
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-12.2	-8.2
		標準偏差	8.1	8.9
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-13.5	-9.8
		標準偏差	8.7	9.0
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		平均値	-13.5	-9.8
		標準偏差	8.7	9.0

単位：%
CTD 2.7.3 表 2.7.3-8 を再掲

表 2.5.4-7　治療期の眼圧値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BMD	スクリーニング検査日		-0.2	-0.9, 0.4	P=0.5082
	治療期開始日	0 時間値	0.1	-0.4, 0.6	P=0.5826
		2 時間値	0.0	-0.4, 0.5	P=0.9004
		0 時間値と 2 時間値の平均値	0.1	-0.4, 0.5	P=0.7194
	治療期 2 週	0 時間値	-0.8	-1.5, -0.2	P=0.0082
		2 時間値	-0.7	-1.3, -0.1	P=0.0165
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0081
	治療期 4 週	0 時間値	-0.9	-1.6, -0.3	P=0.0045
		2 時間値	-0.5	-1.2, 0.1	P=0.0841
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.7	-1.3, -0.1	P=0.0159
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.9	-1.6, -0.3	P=0.0041
		2 時間値	-0.5	-1.2, 0.1	P=0.0838
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.7	-1.3, -0.1	P=0.0147

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-9 を再掲

表 2.5.4-8　治療期の眼圧変化値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BMD	治療期 2 週	0 時間値	-0.9	-1.3, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-0.7	-1.2, -0.3	P=0.0008
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.8	-1.2, -0.5	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-1.0	-1.4, -0.6	P<0.0001
		2 時間値	-0.5	-1.0, -0.1	P=0.0162
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.8	-1.1, -0.4	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-1.0	-1.4, -0.6	P<0.0001
		2 時間値	-0.6	-1.0, -0.1	P=0.0107
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.8	-1.2, -0.4	P<0.0001

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-10 を再掲

表 2.5.4-9　治療期の眼圧変化率の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BMD	治療期 2 週	0 時間値	-4.4	-6.3, -2.4	P<0.0001
		2 時間値	-3.7	-5.9, -1.6	P=0.0007
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-4.1	-5.9, -2.2	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-4.6	-6.6, -2.6	P<0.0001
		2 時間値	-2.7	-4.9, -0.5	P=0.0153
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-3.7	-5.6, -1.8	P=0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-4.6	-6.7, -2.6	P<0.0001
		2 時間値	-2.8	-5.0, -0.7	P=0.0111
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-3.7	-5.6, -1.9	P=0.0001

単位：%
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-11 を再掲

3) 7 時間値を測定した被験者を対象とした BMD 群に対する BMD/BZM 群の有効性の確認

7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、7 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値、0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値）の投与群間比較結果を表 2.5.4-10、表 2.5.4-11 及び表 2.5.4-12 に示した。

治療期の眼圧値の投与群間比較では、治療期 2 週の 0 時間値、2 時間値、7 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値及び 0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値並びに治療期 4 週の 0 時間値、7 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値及び 0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値と、ほぼすべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の BMD 群に対する統計学的に有意な差を認めた。治療期の眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の BMD 群に対する統計学的に有意な差を認めた。

以上より、7 時間値及び 7 時間値を含む評価項目においても、BMD/BZM 群の BMD 群に対する有効性が示され、BMD/BZM 群の 1 日を通して良好な眼圧下降効果が確認された。

7 時間値を測定した被験者の治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値）の投与群間比較の解析結果は、FAS 採用例全体と同様の結果であった。

表 2.5.4-10　7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧値の投与群間比較
（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BMD	スクリーニング検査日		-0.4	-1.0, 0.3	P=0.2671
	治療期開始日	0 時間値	0.2	-0.3, 0.7	P=0.5001
		2 時間値	0.0	-0.5, 0.5	P=0.9875
		7 時間値	0.1	-0.5, 0.7	P=0.6993
		0 時間値と 2 時間値の平均値	0.1	-0.4, 0.6	P=0.7195
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	0.1	-0.4, 0.6	P=0.6958
	治療期 2 週	0 時間値	-0.9	-1.5, -0.2	P=0.0081
		2 時間値	-0.8	-1.4, -0.1	P=0.0157
		7 時間値	-1.0	-1.6, -0.3	P=0.0031
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0079
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-0.9	-1.5, -0.3	P=0.0044
	治療期 4 週	0 時間値	-0.9	-1.5, -0.2	P=0.0111
		2 時間値	-0.5	-1.2, 0.1	P=0.0926
		7 時間値	-1.0	-1.6, -0.3	P=0.0036
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.7	-1.3, -0.1	P=0.0260
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0117
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.9	-1.5, -0.2	P=0.0102
		2 時間値	-0.5	-1.2, 0.1	P=0.0922
		7 時間値	-1.0	-1.6, -0.3	P=0.0041
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.7	-1.3, -0.1	P=0.0240
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0129

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-15 を再掲

表 2.5.4-11　7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧変化値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BMD	治療期 2 週	0 時間値	-1.0	-1.4, -0.6	P<0.0001
		2 時間値	-0.7	-1.2, -0.3	P=0.0013
		7 時間値	-1.1	-1.5, -0.6	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.9	-1.2, -0.5	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-0.9	-1.3, -0.6	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-1.0	-1.4, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-0.5	-0.9, 0.0	P=0.0317
		7 時間値	-1.0	-1.5, -0.6	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.7	-1.1, -0.3	P=0.0003
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-0.8	-1.2, -0.5	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-1.0	-1.4, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-0.5	-1.0, -0.1	P=0.0215
		7 時間値	-1.0	-1.5, -0.6	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-0.7	-1.1, -0.4	P=0.0002
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-0.8	-1.2, -0.5	P<0.0001

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-16 を再掲

表 2.5.4-12　7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧変化率の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BMD	治療期 2 週	0 時間値	-4.7	-6.7, -2.7	P<0.0001
		2 時間値	-3.7	-5.9, -1.5	P=0.0013
		7 時間値	-5.6	-8.0, -3.2	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-4.2	-6.1, -2.3	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-4.6	-6.3, -2.8	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-4.4	-6.5, -2.3	P<0.0001
		2 時間値	-2.5	-4.8, -0.3	P=0.0292
		7 時間値	-5.4	-7.7, -3.2	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-3.5	-5.5, -1.5	P=0.0005
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-4.1	-5.9, -2.3	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-4.5	-6.6, -2.3	P<0.0001
		2 時間値	-2.7	-4.9, -0.4	P=0.0216
		7 時間値	-5.4	-7.6, -3.2	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-3.5	-5.5, -1.6	P=0.0004
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-4.1	-5.9, -2.3	P<0.0001

単位：%
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-17 を再掲

以上の結果より、主要評価項目である治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）で、BMD 群に対する BMD/BZM 群の優越性が検証された。また、他の測定ポイントにおける眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、ほぼすべての測定ポイントで BMD/BZM 群の BMD 群

に対する統計学的に有意な差を認めた。更に、7 時間値及び 7 時間値を含む評価項目においても、BMD/BZM 群の BMD 群に対する有効性が示され、1 日を通して良好な眼圧下降効果を確認した。

2.5.4.3 第 III 相比較試験（3-03 試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象として、BMD/BZM を 1 日 2 回、4 週間点眼したときの有効性（眼圧下降効果）について、BZM を対照として優越性を検証した。また、参照群として BMD 及び BZM の併用群（以下、併用群）を設定し、BMD/BZM の有効性が併用群と同程度であるかどうか確認した。

1) BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性の検証

有効性の主要評価項目は、有効性評価対象眼の治療期 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）とし、BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性を検証した結果を表 2.5.4-13 及び図 2.5.4-2 に示した。

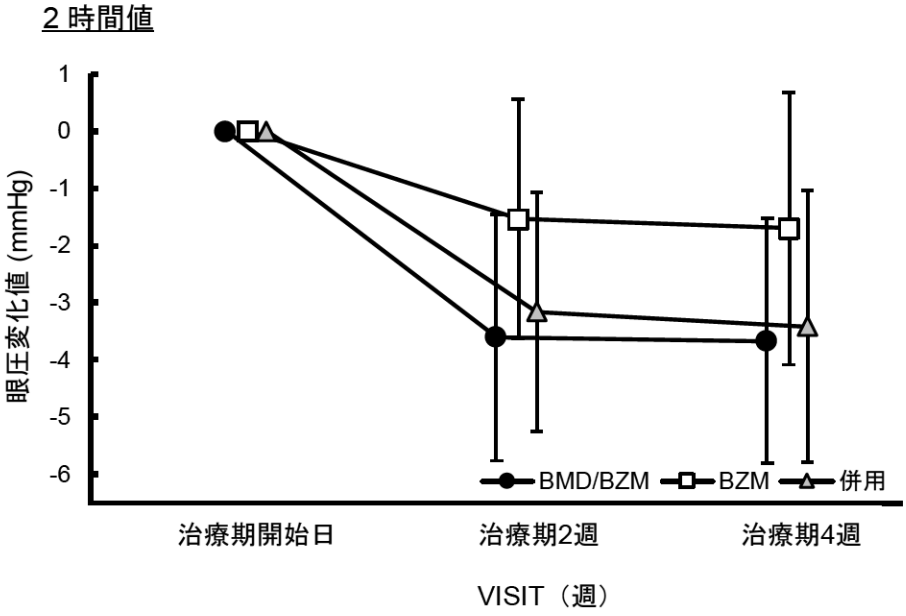
治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）の平均値及び標準偏差は、BMD/BZM 群−3.7±2.1 mmHg、BZM 群−1.7±1.9 mmHg であった。t 検定を実施した結果、BMD/BZM 群は、有意水準両側 5%で BZM 群に対して統計学的に有意な差を認めた（P<0.0001）ことから、BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性が検証された。

表 2.5.4-13　治療期 4 週における治療期開始日からの眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）に関する BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性検証（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

	統計量	BMD/BZM	BZM
治療期 4 週	例数	181	176
	平均値	-3.7	-1.7
	標準偏差	2.1	1.9
	点推定値	-2.0	−
	95%両側 CI	-2.4, -1.5	−
	P 値	P<0.0001	−

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-18 を再掲

図 2.5.4-2　治療期の眼圧変化値（2 時間値）の経時推移図
（平均値±標準偏差）（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験



CTD 2.7.3 図 2.7.3-5 を改変

2) BZM 群に対する BMD/BZM 群の有効性の確認

治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移を表 2.5.4-14、表 2.5.4-15 及び表 2.5.4-16 に示した。治療期 2 週及び 4 週における眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の投与群間比較結果を表 2.5.4-17、表 2.5.4-18 及び表 2.5.4-19 に示した。

治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めたことから、BMD/BZM 群の BZM 群に対する有効性が示され、良好な眼圧下降効果が確認された。

表 2.5.4-14　治療期の眼圧値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
	スクリーニング検査日	例数	181	176	61
		平均値	19.8	19.5	19.8
		標準偏差	2.7	2.9	3.1
0 時間値	治療期開始日	例数	181	176	61
		平均値	20.7	20.6	20.5
		標準偏差	2.0	1.9	2.0
	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	18.5	19.3	18.2
		標準偏差	2.5	2.4	2.4
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	18.2	19.0	18.1
		標準偏差	2.8	2.7	2.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	60
		平均値	18.2	19.0	18.1
		標準偏差	2.8	2.7	2.1
2 時間値	治療期開始日	例数	181	176	61
		平均値	20.1	20.0	19.8
		標準偏差	2.0	1.9	1.8
	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	16.5	18.5	16.7
		標準偏差	2.4	2.4	2.6
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	16.4	18.3	16.5
		標準偏差	2.5	2.6	2.7
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	16.4	18.3	16.5
		標準偏差	2.5	2.6	2.7
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期開始日	例数	181	176	61
		平均値	20.4	20.3	20.2
		標準偏差	1.9	1.9	1.8
	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	17.5	18.9	17.4
		標準偏差	2.3	2.3	2.3
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	17.3	18.7	17.3
		標準偏差	2.5	2.6	2.2
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	17.3	18.7	17.3
		標準偏差	2.5	2.5	2.2

単位：mmHg
CTD 2.7.3 表 2.7.3-19 を再掲

表 2.5.4-15　治療期の眼圧変化値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-2.3	-1.2	-2.3
		標準偏差	2.0	1.9	2.1
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-2.5	-1.6	-2.4
		標準偏差	2.1	2.0	1.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	60
		平均値	-2.5	-1.6	-2.4
		標準偏差	2.1	2.0	1.8
2 時間値	治療期投与 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-3.6	-1.5	-3.2
		標準偏差	2.2	1.6	2.1
	治療期投与 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-3.7	-1.7	-3.4
		標準偏差	2.1	1.9	2.4
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-3.7	-1.7	-3.4
		標準偏差	2.1	1.9	2.4
0 時間と 2 時間値の平均値	治療期投与 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-2.9	-1.4	-2.7
		標準偏差	1.8	1.5	1.9
	治療期投与 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-3.1	-1.6	-2.9
		標準偏差	1.9	1.7	1.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-3.1	-1.7	-2.9
		標準偏差	1.9	1.7	1.9

単位：mmHg
CTD 2.7.3 表 2.7.3-20 を再掲

表 2.5.4-16　治療期の眼圧変化率の推移（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-10.9	-5.9	-10.9
		標準偏差	9.7	9.2	9.9
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-12.3	-7.7	-11.6
		標準偏差	10.2	9.7	8.4
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	60
		平均値	-12.3	-7.9	-11.7
		標準偏差	10.2	9.7	8.3
2 時間値	治療期投与 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-17.7	-7.7	-15.9
		標準偏差	10.3	7.8	10.2
	治療期投与 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-18.1	-8.5	-17.1
		標準偏差	10.3	9.3	11.6
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-18.1	-8.6	-17.1
		標準偏差	10.3	9.3	11.6
0 時間と 2 時間値の平均値	治療期投与 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-14.3	-6.9	-13.4
		標準偏差	8.7	7.3	8.9
	治療期投与 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-15.2	-8.2	-14.4
		標準偏差	9.2	8.5	8.8
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-15.2	-8.3	-14.4
		標準偏差	9.2	8.5	8.8

単位：%
CTD 2.7.3 表 2.7.3-21 を再掲

表 2.5.4-17　治療期の眼圧値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BZM	スクリーニング検査日		0.3	-0.3, 0.9	P=0.3355
	治療期開始日	0 時間値	0.1	-0.3, 0.6	P=0.4836
		2 時間値	0.1	-0.3, 0.5	P=0.6547
		0 時間値と 2 時間値の平均値	0.1	-0.3, 0.5	P=0.5482
	治療期 2 週	0 時間値	-0.9	-1.4, -0.4	P=0.0008
		2 時間値	-2.0	-2.5, -1.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.9, -0.9	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0056
		2 時間値	-1.9	-2.4, -1.4	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.9, -0.8	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0067
		2 時間値	-1.9	-2.4, -1.3	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.3	-1.9, -0.8	P<0.0001

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準　両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-22 を再掲

表 2.5.4-18　治療期の眼圧変化値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BZM	治療期 2 週	0 時間値	-1.0	-1.5, -0.6	P<0.0001
		2 時間値	-2.1	-2.5, -1.7	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.6	-1.9, -1.2	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-1.0	-1.4, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-2.0	-2.4, -1.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.5	-1.8, -1.1	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.9	-1.4, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-2.0	-2.4, -1.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.8, -1.1	P<0.0001

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-23 を再掲

表 2.5.4-19　治療期の眼圧変化率の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BZM	治療期 2 週	0 時間値	-5.0	-7.0, -3.0	P<0.0001
		2 時間値	-10.0	-11.9, -8.1	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-7.5	-9.1, -5.8	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-4.6	-6.7, -2.5	P<0.0001
		2 時間値	-9.6	-11.7, -7.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-7.0	-8.9, -5.2	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-4.5	-6.5, -2.4	P<0.0001
		2 時間値	-9.5	-11.6, -7.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-6.9	-8.8, -5.1	P<0.0001

単位：%
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-24 を再掲

3) 7 時間値を測定した被験者を対象とした BZM 群に対する BMD/BZM 群の有効性の確認

7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、7 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値、0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値）の投与群間比較結果を表 2.5.4-20、表 2.5.4-21 及び表 2.5.4-22 に示した。

治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めたことから、7 時間値及び 7 時間値を含む評価項目においても、BMD/BZM 群の BZM 群に対する有効性が示され、BMD/BZM 群の 1 日を通して良好な眼圧下降効果が確認された。

7 時間値を測定した被験者の治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（0 時間値、2 時間値）の投与群間比較の解析結果は、FAS 採用例全体と同様の結果であった。

表 2.5.4-20　7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BZM	スクリーニング検査日		0.5	-0.1, 1.1	P=0.1177
	治療期開始日	0 時間値	0.1	-0.4, 0.5	P=0.7614
		2 時間値	0.1	-0.3, 0.6	P=0.5570
		7 時間値	-0.1	-0.5, 0.4	P=0.7351
		0 時間値と 2 時間値の平均値	0.1	-0.3, 0.5	P=0.6412
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	0.0	-0.4, 0.4	P=0.8504
	治療期 2 週	0 時間値	-0.8	-1.4, -0.3	P=0.0026
		2 時間値	-1.9	-2.5, -1.4	P<0.0001
		7 時間値	-1.3	-1.8, -0.7	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.9, -0.9	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-1.3	-1.8, -0.8	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0136
		2 時間値	-1.8	-2.4, -1.2	P<0.0001
		7 時間値	-0.9	-1.5, -0.3	P=0.0018
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.3	-1.8, -0.7	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-1.2	-1.7, -0.6	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.7	-1.4, -0.1	P=0.0160
		2 時間値	-1.8	-2.4, -1.2	P<0.0001
		7 時間値	-0.9	-1.5, -0.3	P=0.0017
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.3	-1.8, -0.7	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-1.2	-1.7, -0.6	P<0.0001

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-28 を再掲

表 2.5.4-21　7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧変化値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BZM	治療期 2 週	0 時間値	-0.9	-1.4, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-2.1	-2.5, -1.7	P<0.0001
		7 時間値	-1.2	-1.6, -0.7	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.5	-1.9, -1.1	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-1.4	-1.7, -1.0	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-0.8	-1.3, -0.4	P=0.0003
		2 時間値	-1.9	-2.4, -1.5	P<0.0001
		7 時間値	-0.8	-1.2, -0.4	P=0.0004
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.8, -1.0	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-1.2	-1.5, -0.8	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.8	-1.2, -0.4	P=0.0005
		2 時間値	-1.9	-2.3, -1.5	P<0.0001
		7 時間値	-0.8	-1.2, -0.4	P=0.0004
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.7, -1.0	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-1.2	-1.5, -0.8	P<0.0001

単位：mmHg
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-29 を再掲

表 2.5.4-22　7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧変化率の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

投与群	VISIT	測定ポイント	点推定値	95%両側 CI	P 値
BMD/BZM vs BZM	治療期 2 週	0 時間値	-4.4	-6.5, -2.4	P<0.0001
		2 時間値	-10.0	-12.0, -8.0	P<0.0001
		7 時間値	-6.2	-8.6, -3.9	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-7.2	-9.0, -5.4	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-6.9	-8.6, -5.2	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-4.0	-6.2, -1.9	P=0.0003
		2 時間値	-9.3	-11.4, -7.2	P<0.0001
		7 時間値	-4.1	-6.4, -1.9	P=0.0004
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-6.6	-8.6, -4.7	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-5.9	-7.7, -4.0	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-3.9	-6.1, -1.7	P=0.0005
		2 時間値	-9.2	-11.3, -7.1	P<0.0001
		7 時間値	-4.2	-6.4, -1.9	P=0.0004
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-6.5	-8.4, -4.6	P<0.0001
		0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	-5.8	-7.6, -4.0	P<0.0001

単位：%
CI：Confidence Interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 2.7.3 表 2.7.3-30 を再掲

4) 併用群に対する BMD/BZM 群の有効性の確認

併用群の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率を参照し、 BMD/BZM 群の有効性を検討した結果、BMD/BZM 群の結果は併用群と同程度であることを確認した（表 2.5.4-23）。

表 2.5.4-23　BMD/BZM 群及び併用群における
治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

測定ポイント	VISIT		眼圧値 (mmHg)		眼圧変化値 (mmHg)		眼圧変化率 (%)	
			BMD/BZM (n=181)	併用 (n=61)	BMD/BZM (n=181)	併用 (n=61)	BMD/BZM (n=181)	併用 (n=61)
治療期 2 週	0 時間値	例数	180	60	180	60	180	60
		平均値±標準偏差	18.5±2.5	18.2±2.4	-2.3±2.0	-2.3±2.1	-10.9±9.7	-10.9±9.9
	2 時間値	例数	180	60	180	60	180	60
		平均値±標準偏差	16.5±2.4	16.7±2.6	-3.6±2.2	-3.2±2.1	-17.7±10.3	-15.9±10.2
	0 時間値と 2 時間値の平均値	例数	180	60	180	60	180	60
		平均値±標準偏差	17.5±2.3	17.4±2.3	-2.9±1.8	-2.7±1.9	-14.3±8.7	-13.4±8.9
治療期 4 週	0 時間値	例数	180	59	180	59	180	59
		平均値±標準偏差	18.2±2.8	18.1±2.1	-2.5±2.1	-2.4±1.9	-12.3±10.2	-11.6±8.4
	2 時間値	例数	180	59	180	59	180	59
		平均値±標準偏差	16.4±2.5	16.5±2.7	-3.7±2.1	-3.4±2.4	-18.1±10.3	-17.1±11.6
	0 時間値と 2 時間値の平均値	例数	180	59	180	59	180	59
		平均値±標準偏差	17.3±2.5	17.3±2.2	-3.1±1.9	-2.9±1.9	-15.2±9.2	-14.4±8.8

CTD 2.7.3 表 2.7.3-31 を再掲

5) 7 時間値を測定した被験者を対象とした併用群に対する BMD/BZM 群の有効性の確認

7 時間値を測定した被験者を対象に、併用群の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率を参照し、 BMD/BZM 群の有効性を検討した結果、BMD/BZM 群の結果は併用群と同程度であることを確認した（表 2.5.4-24）。また、1 日を通して BMD/BZM 群の眼圧下降効果が良好であることも確認された。

表 2.5.4-24　7 時間値を測定した被験者を対象とした BMD/BZM 群及び併用群における
治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

測定ポイント	VISIT		眼圧値 (mmHg)		眼圧変化値 (mmHg)		眼圧変化率 (%)	
			BMD/BZM (n=164)	併用 (n=55)	BMD/BZM (n=164)	併用 (n=55)	BMD/BZM (n=164)	併用 (n=55)
治療期 2 週	0 時間値	例数	163	54	163	54	163	54
		平均値±標準偏差	18.4±2.5	18.3±2.3	-2.2±2.1	-2.2±2.1	-10.7±9.9	-10.6±9.7
	2 時間値	例数	163	54	163	54	163	54
		平均値±標準偏差	16.6±2.4	16.8±2.5	-3.6±2.1	-3.1±2.1	-17.7±10.2	-15.7±10.0
	7 時間値	例数	163	54	163	54	163	54
		平均値±標準偏差	16.8±2.6	17.0±2.4	-2.3±2.2	-2.0±1.8	-12.0±11.4	-10.2±9.1
	0 時間値と 2 時間値の平均値	例数	163	54	163	54	163	54
		平均値±標準偏差	17.5±2.3	17.5±2.2	-2.9±1.8	-2.7±1.8	-14.2±8.8	-13.2±8.5
	0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	例数	163	54	163	54	163	54
		平均値±標準偏差	17.3±2.3	17.4±2.1	-2.7±1.8	-2.4±1.5	-13.6±8.7	-12.4±7.3
治療期 4 週	0 時間値	例数	163	53	163	53	163	53
		平均値±標準偏差	18.2±2.8	18.2±2.1	-2.5±2.1	-2.4±1.9	-12.1±10.2	-11.5±8.4
	2 時間値	例数	163	53	163	53	163	53
		平均値±標準偏差	16.4±2.4	16.6±2.5	-3.7±2.1	-3.3±2.3	-18.3±10.1	-16.7±10.8
	7 時間値	例数	163	53	163	53	163	53
		平均値±標準偏差	16.8±2.5	16.7±2.2	-2.2±2.1	-2.3±1.7	-11.5±10.7	-11.9±8.8

測定ポイント	VISIT		眼圧値 (mmHg)		眼圧変化値 (mmHg)		眼圧変化率 (%)	
			BMD/BZM (n=164)	併用 (n=55)	BMD/BZM (n=164)	併用 (n=55)	BMD/BZM (n=164)	併用 (n=55)
治療期 4 週（続き）	0 時間値と 2 時間値の平均値	例数	163	53	163	53	163	53
		平均値±標準偏差	17.3±2.5	17.4±2.1	-3.1±1.9	-2.9±1.8	-15.2±9.1	-14.1±8.3
	0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	例数	163	53	163	53	163	53
		平均値±標準偏差	17.2±2.4	17.1±2.1	-2.8±1.7	-2.7±1.5	-14.1±8.7	-13.5±7.4

CTD 2.7.3 表 2.7.3-32 を再掲

以上の結果より、主要評価項目である治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）で、BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性が検証された。また、他の測定ポイントにおける眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、すべての測定ポイントで BMD/BZM 群の BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めた。更に、7 時間値及び 7 時間値を含む評価項目においても、BMD/BZM 群の BZM 群に対する有効性が示され、1 日を通して良好な眼圧下降効果を確認した。更に、BMD/BZM 群と併用群の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率から、BMD/BZM 群の結果が併用群と同程度であることを確認した。

2.5.4.4 アイファガンの使用成績調査データに基づく集計解析

使用成績調査では、BMD 以外の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない緑内障［原発開放隅角緑内障（広義）以外も含む］又は高眼圧症の患者に BMD を投与した。投与期間及び観察期間が 360 日以上であり、緑内障・高眼圧症治療薬として BMD のみを投与した患者（以下、BMD 群）681 例、BMD 及び BZM を併用した患者（以下、B+B 併用群）17 例並びに BMD と BZM に加え他の緑内障・高眼圧症治療薬を併用した患者（以下、B+B+他剤群）158 例を対象にデータを集計し、BMD/BZM の長期投与時の有効性を評価した。

眼圧変化値の平均値及び標準偏差は、1 ヵ月未満（1 日超 30 日未満）から 21 ヵ月超（630 日超 745 日以下）までの期間で、B+B 併用群で–1.6±1.7 mmHg［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］から−4.1±3.4 mmHg［21 ヵ月～（630 日超 745 日以下)］、B+B+他剤群で–2.4±3.2 mmHg［9～12 ヵ月（270 日超 360 日以下)］から−3.4±2.4 mmHg［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］の範囲で推移し（表 2.5.4-25 及び図 2.5.4-3)、安定した眼圧下降効果が認められた。眼圧変化率の平均値及び標準偏差は、1 ヵ月未満（1 日超 30 日未満）から 21 ヵ月超（630 日超 745 日以下）までの期間で、B+B 併用群で–8.1±9.3%［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］から−20.9±14.8%［21 ヵ月～（630 日超 745 日以下)］、B+B+他剤群で–12.3±16.4%［9～12 ヵ月（270 日超 360 日以下)］から−18.5±11.1%［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］の範囲で推移した（表 2.5.4-26)。

以上の結果より、BMD と BZM を併用したとき、長期にわたり安定した眼圧下降効果が得られることを確認した。このことから、BMD/BZM でも長期の安定した眼圧下降効果が得られると考える。

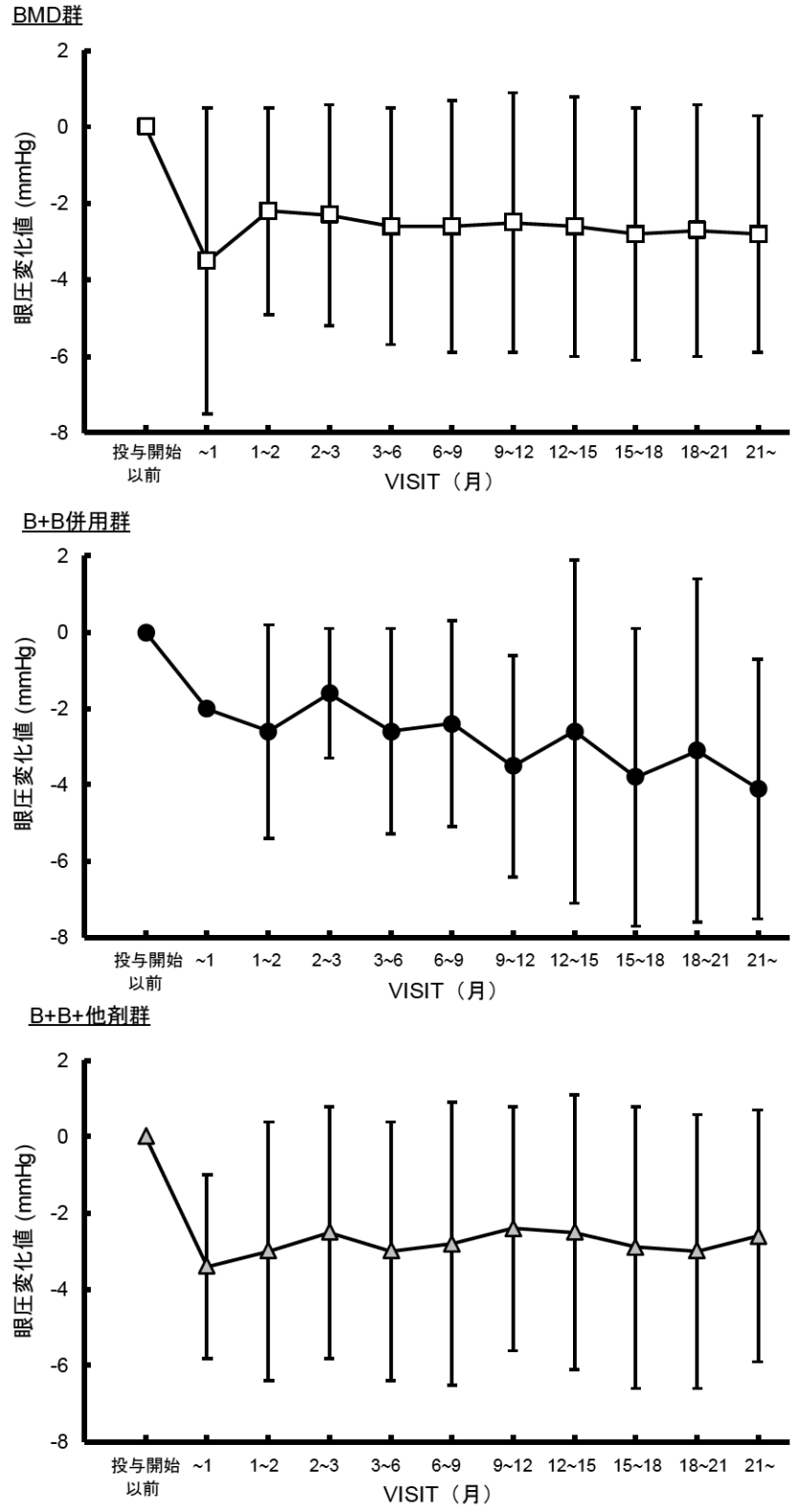
表 2.5.4-25　眼圧変化値の推移（有効性解析対象患者）：使用成績調査データに基づく集計解析

		眼圧測定時点（日）									
		～1ヵ月 1< <=30	1～2ヵ月 30< <=60	2～3ヵ月 60< <=90	3～6ヵ月 90< <=180	6～9ヵ月 180< <=270	9～12ヵ月 270< <=360	12～15ヵ月 360< <=450	15～18ヵ月 450< <=540	18～21ヵ月 540< <=630	21ヵ月～ 630< <=745
BMD	例数	92	230	228	625	587	606	609	541	512	513
	平均値	-3.5	-2.2	-2.3	-2.6	-2.6	-2.5	-2.6	-2.8	-2.7	-2.8
	標準偏差	4.0	2.7	2.9	3.1	3.3	3.4	3.4	3.3	3.3	3.1
B+B併用	例数	1	8	5	17	15	16	15	14	12	15
	平均値	-2.0	-2.6	-1.6	-2.6	-2.4	-3.5	-2.6	-3.8	-3.1	-4.1
	標準偏差	-	2.8	1.7	2.7	2.7	2.9	4.5	3.9	4.5	3.4
B+B+他剤	例数	15	58	66	148	145	141	148	120	116	110
	平均値	-3.4	-3.0	-2.5	-3.0	-2.8	-2.4	-2.5	-2.9	-3.0	-2.6
	標準偏差	2.4	3.4	3.3	3.4	3.7	3.2	3.6	3.7	3.6	3.3
全体	例数	108	296	299	790	747	763	772	675	640	638
	平均値	-3.4	-2.4	-2.4	-2.7	-2.6	-2.5	-2.6	-2.8	-2.8	-2.8
	標準偏差	3.8	2.8	2.9	3.1	3.3	3.3	3.5	3.4	3.4	3.1

単位：mmHg

CTD2.7.3　表2.7.3-33を改変

図 2.5.4-3　眼圧変化値の経時推移図（有効性解析対象患者）
：使用成績調査データに基づく集計解析



~1ヵ月:1<<=30日,1~2ヵ月:30<<=60日,2~3ヵ月:60<<=90日,3~6ヶ月:90<<=180日,6~9ヵ月:180<<=270日,
9~12ヵ月:270<<=360日,12~15ヵ月:360<<=450日,15~18ヵ月:450<<=540日,18~21ヵ月:540<<=630日,21ヵ月~:630<<=745日

CTD 2.7.3 図 2.7.3-7 を再掲

表 2.5.4-26　眼圧変化率の推移（有効性解析対象患者）：使用成績調査データに基づく集計解析

		眼圧測定時点（日）									
		～1ヵ月 1< <=30	1～2ヵ月 30< <=60	2～3ヵ月 60< <=90	3～6ヵ月 90< <=180	6～9ヵ月 180< <=270	9～12ヵ月 270< <=360	12～15ヵ月 360< <=450	15～18ヵ月 450< <=540	18～21ヵ月 540< <=630	21ヵ月～ 630< <=745
BMD	例数	92	230	228	625	587	606	609	541	512	513
	平均値	-17.5	-13.0	-12.5	-14.0	-13.8	-13.0	-13.8	-15.0	-14.6	-15.3
	標準偏差	17.6	13.7	15.7	16.2	17.4	17.6	17.2	17.7	16.9	16.3
B+B併用	例数	1	8	5	17	15	16	15	14	12	15
	平均値	-13.3	-13.8	-8.1	-12.7	-11.8	-17.8	-12.0	-18.8	-14.8	-20.9
	標準偏差	-	12.8	9.3	12.6	13.2	12.4	21.2	16.9	20.7	14.8
B+B+他剤	例数	15	58	66	148	145	141	148	120	116	110
	平均値	-18.5	-14.8	-12.4	-15.4	-13.5	-12.3	-13.0	-15.0	-15.8	-13.7
	標準偏差	11.1	15.3	17.3	17.5	17.9	16.4	18.5	18.9	18.1	17.7
全体	例数	108	296	299	790	747	763	772	675	640	638
	平均値	-17.6	-13.4	-12.4	-14.2	-13.7	-12.9	-13.6	-15.1	-14.8	-15.2
	標準偏差	16.7	14.0	16.0	16.3	17.4	17.3	17.5	17.9	17.2	16.5

単位：%

CTD2.7.6　表2.7.6.4-7を改変

2.5.4.5 部分集団における結果の比較

3-02 試験及び 3-03 試験の主要評価項目について、BMD/BZM 群の背景因子別［対象疾患別、性別及び眼圧値（治療期開始日 2 時間値）別］の眼圧下降効果に対する影響を検討した（CTD 2.7.3.3.3）。

その結果、3-02 試験及び 3-03 試験ともに、これらの背景因子において、FAS 全体の主要評価項目の結果と同様の良好な眼圧下降効果が認められた。

2.5.4.6 有効性の結論

原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症の患者を対象とした 2 試験の結果から、BMD/BZM の有効性は以下のように結論づけられた。

1) BMD/BZM の原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症に対する推奨用法・用量は、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼である。
2) BMD 群との比較において、主要評価項目の治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）から BMD/BZM 群が BMD 群に有意に優ることを確認した。（3-02 試験）
3) BMD 群との比較において、眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の測定ポイント別の検討から BMD/BZM 群が 1 日を通して良好な眼圧下降効果を有することを確認した。（3-02 試験）
4) BZM 群との比較において、主要評価項目の治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）から BMD/BZM 群が BZM 群に有意に優ることを確認した。（3-03 試験）
5) BZM 群との比較において、眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の測定ポイント別の検討から BMD/BZM 群が 1 日を通して良好な眼圧下降効果を有することを確認した。（3-03 試験）
6) 併用群との参照において、眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率から BMD/BZM 群の結果は併用群と同程度であることを確認した。（3-03 試験）
7) BMD 及び BZM の 360 日以上の長期併用投与において、眼圧変化値の推移から、BMD 及び BZM を併用することで長期にわたり安定した眼圧下降効果を得られることを確認した。また、効果の減弱はみられなかった。（使用成績調査に基づく集計解析）

以上の結果より、BMD/BZM は 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼により長期間にわたり良好で安定した眼圧下降効果が期待でき、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症患者の視機能維持に有用であると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性に関する試験の要約を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1　安全性に関する試験の要約

試験番号 資料番号	試験区分	試験期間 治療期用治験薬 投与被験者数／ 目標被験者数	対照の種類 デザイン	試験の 目的	投与群	用法	投与 期間
1-01 5.3.3.1-1	第 I 相試験 （臨床薬理試験）	20[redacted]～20[redacted] 18／18 例	単施設 実薬対照 無作為化 非遮蔽 並行群間比較	薬物動態 安全性	BMD/BZM BMD BZM	1 日 1 回	1 日間
3-02 5.3.5.1-1	第 III 相比較試験 （BMD との比較）	20[redacted]～20[redacted] 355／320 例	多施設共同 実薬対照 無作為化 単遮蔽 （評価者遮蔽） 並行群間比較	有効性 安全性	BMD/BZM BMD	1 日 2 回	4 週間
3-03 5.3.5.1-2	第 III 相比較試験 （BZM との比較）	20[redacted]～20[redacted] 423／376 例	多施設共同 実薬対照 無作為化 単遮蔽 （評価者遮蔽） 並行群間比較	有効性 安全性	BMD/BZM BZM （参照群） BMD+BZM	1 日 2 回	4 週間
– 5.3.5.4-1	使用成績調査 データに基づく 集計解析	20[redacted]～20[redacted] 全安全性評価対象症例 4666 例 有効性解析対象患者 856 例 安全性解析対象患者 1345 例 ／3000 例以上	製造販売後 調査	有効性 安全性	BMD BMD+BZM BMD+BZM+ 他剤	使用 実態	使用 実態

CTD2.7.4 表 2.7.4-2 を改変

BMD/BZM の安全性は、健康成人を対象とした第 I 相試験（1-01 試験）、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象とした第 III 相比較試験（3-02 試験）及び第 III 相比較試験（3-03 試験）で評価した。加えて、BMD/BZM に配合されたブリモニジン酒石酸塩の製剤であるアイファガンの使用成績調査からブリンゾラミドを含む製剤を併用した患者を抽出し、BMD/BZM の長期使用時における安全性を評価した。

本項では、有害事象及び副作用の分類には ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J:MedDRA/J）Version 21.1 の器官別大分類（System Organ Class: SOC）及び基本語（Preferred Term: PT）を用いた。

2.5.5.1 健康成人における安全性評価

2.5.5.1.1 有害事象及び副作用

1-01 試験では、健康成人男女 18 例を対象として、BMD/BZM、BMD 又は BZM を、両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与した。その結果、有害事象は、BMD/BZM 群で 6 例中 2 例（33.3%）、BMD 群で 6 例中 1 例（16.7%）、BZM 群で 6 例中 2 例（33.3%）であり、その内訳は、BMD/BZM 群で点状

角膜炎 2 例（33.3%）2 件、BMD 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例（16.7%）1 件、BZM 群で点状角膜炎及び結膜炎各 1 例（16.7%）1 件であった。副作用は、BZM 群の 6 例中 1 例（16.7%）に結膜炎を認めた。BMD/BZM 群及び BMD 群には副作用を認めなかった。

2.5.5.1.2 臨床検査等

1-01 試験では、BMD/BZM 群の臨床検査、眼科学的検査、眼科的所見（角膜、結膜、眼瞼）、血圧、脈拍数及び体温において、治験薬に関連する臨床上問題となる変動は認めなかった。BMD 群及び BZM 群も同様であった。眼科的所見のうち角膜所見では、BMD/BZM 群に 2 例 2 眼、BZM 群に 1 例 1 眼 Grade 3 以下の悪化を認め、いずれも軽度の有害事象「点状角膜炎」として取り扱われたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.2 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症の患者における安全性評価

2.5.5.2.1 第 III 相比較試験（3-02 試験及び 3-03 試験）

2.5.5.2.1.1 有害事象及び副作用

3-02 試験では、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象に、観察期は BMD（観察期用治験薬）を 438 例の両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した後、治療期は BMD/BZM 又は BMD のいずれかを 355 例の両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した。有害事象は、BMD/BZM 群で 178 例中 50 例（28.1%）、BMD 群で 177 例中 32 例（18.1%）であった。副作用は、BMD/BZM 群で 178 例中 23 例（12.9%）、BMD 群で 177 例中 2 例（1.1%）であった。

3-03 試験では、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象に、観察期は BZM（観察期用治験薬）を 483 例の両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した後、治療期は BMD/BZM、BZM 又は BMD 及び BZM 併用（以下、併用群）のいずれかを 423 例の両眼にそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼した。有害事象は、BMD/BZM 群で 182 例中 47 例（25.8%）、BZM 群で 177 例中 43 例（24.3%）、併用群で 64 例中 12 例（18.8%）であった。副作用は、BMD/BZM 群で 182 例中 16 例（8.8%）、BZM 群で 177 例中 18 例（10.2%）、併用群で 64 例中 7 例（10.9%）であった。

2.5.5.2.1.2 比較的よくみられる（2%以上）有害事象及び副作用

3-02 試験及び 3-03 試験において、いずれかの試験で BMD/BZM 群に 2%以上みられた有害事象は、眼局所の霧視、眼刺激及び点状角膜炎、眼局所以外の上咽頭炎及び味覚異常であった（表 2.5.5-2）。いずれかの試験で 2%以上みられた副作用は、霧視、眼刺激、点状角膜炎及び味覚異常であった（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-2　BMD/BZM 群で比較的よくみられる（いずれかの試験で 2%以上）有害事象（SS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	3-02		3-03	
SOC	(n=178)		(n=182)	
PT	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害				
霧視	12	12 (6.7)	6	6 (3.3)
眼刺激	6	6 (3.4)	2	2 (1.1)
点状角膜炎	4	4 (2.2)	10	8 (4.4)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	8	8 (4.5)	6	6 (3.3)
神経系障害				
味覚異常	4	4 (2.2)	1	1 (0.5)

MedDRA/J version 21.1
CTD2.7.4 表 2.7.4-26 を改変

表 2.5.5-3　BMD/BZM 群で比較的よくみられる（いずれかの試験で 2%以上）副作用（SS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	3-02		3-03	
SOC	(n=178)		(n=182)	
PT	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害				
霧視	12	12 (6.7)	6	6 (3.3)
眼刺激	5	5 (2.8)	1	1 (0.5)
点状角膜炎	1	1 (0.6)	7	5 (2.7)
神経系障害				
味覚異常	4	4 (2.2)	1	1 (0.5)

MedDRA/J version 21.1
CTD2.7.4 表 2.7.4-27 を改変

2.5.5.2.1.3　死亡

いずれの試験においても、死亡に至った被験者はいなかった。

2.5.5.2.1.4　その他の重篤な有害事象

3-02 試験における重篤な有害事象としては、中等度の心筋梗塞が観察期に 1 例 1 件認められたが、観察期用治験薬との因果関係は否定された。治療期には重篤な有害事象はみられなかった

3-03 試験における重篤な有害事象は、治療期に BZM 群の 4 例に 5 件（肝細胞癌、再発乳癌、顔面骨骨折及び肩甲骨骨折、蜂巣炎）認めた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。有害事象の程度は、肝細胞癌及び再発乳癌は重度、その他の有害事象は中等度であった。BMD/BZM 群及び併用群では重篤な有害事象はみられなかった。

以上より、重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され、BMD/BZM の安全性上の懸念を示すものではないと考えられた。

2.5.5.2.1.5　その他の重要な有害事象

3-02 試験及び 3-03 試験において、治験薬投与の中止を必要とした有害事象を重要な有害事象とした。

3-02 試験では、治験薬投与の中止を必要とした有害事象を 3 例 3 件［BMD/BZM 群 2 例 2 件（アデノウイルス結膜炎、結膜炎）、BMD 群 1 例 1 件（強膜炎）］認めた。

3-03 試験では、治験薬投与の中止を必要とした有害事象を 5 例 5 件［BMD/BZM 群 1 例 1 件（インフルエンザ）、BZM 群 2 例 2 件（再発乳癌、蜂巣炎）、併用群 2 例 2 件（霧視、眼瞼紅斑）］認めた。

重要な有害事象 8 件のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、3-02 試験で BMD/BZM 群に認めた結膜炎、3-03 試験で併用群に認めた霧視及び眼瞼紅斑であった。これらはいずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であったことから、BMD/BZM の安全性について懸念を示すものではないと考えられた。

2.5.5.2.1.6 内因性要因（性別、年齢別）の検討

3-02 試験及び 3-03 試験においてみられた BMD/BZM 群の有害事象及び副作用の発現割合について、内因性要因として、性別及び年齢別で層別し検討した。

性別の検討では、3-02 試験及び 3-03 試験における有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはないものと考えられた。また、年齢別の検討では、65 歳以上又は 65 歳未満の層別において、3-02 試験及び 3-03 試験のいずれも 65 歳以上の層で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向がみられた。

2.5.5.2.1.7 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性を安全性上除外すべき患者と規定したため、妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。

2.5.5.2.1.8 過量投与

3-02 試験及び 3-03 試験では評価を設定しておらず、また、該当する被験者はいなかった。

2.5.5.2.1.9 薬物乱用

依存症を示唆する有害事象は発現しておらず、非臨床試験においても中枢神経作用はみられていないことから、BMD/BZM は薬物依存性がないと考えられる。

2.5.5.2.1.10 離脱症状及び反跳現象

3-02 試験及び 3-03 試験では評価を設定しておらず、また、該当する被験者はいなかった。

2.5.5.2.1.11 自動車運転及び機械操作に対する影響

ブリモニジン酒石酸塩を含有するアイファガンの添付文書［2018 年 3 月改訂（第 4 版）[26]］に「眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。」と記載されている。また、ブリンゾラミドを含有するエイゾプト®懸濁性点眼液 1%の添付文書［2019 年 4 月改訂（第 10 版）[27]］に「本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。」と記載されている。3-02 試験及び 3-03 試験において、比較的よくみられる（いずれかの投与群で 2%以上）有害事象として、3-02 試験の BMD 群を除いたいずれの投与群でも霧視を認めたことから、注意が必要である。

精神機能の障害に関する有害事象はみられなかった。

2.5.5.2.1.12 臨床検査等

3-02 試験及び 3-03 試験では、眼科学的検査、理学的検査及び妊娠検査を行った。臨床検査は実施しなかった。BMD/BZM 群の試験ごとの各検査の変動を表 2.5.5-4 に示した。眼科学的検査及び理学的検査において、所見や検査値の変動がみられたが、BMD/BZM の使用上問題となるような変動や所見は認めなかった。また、いずれの試験でも、妊娠検査が陽性の被験者はいなかった。

表 2.5.5-4　眼科学検査及び理学的検査の変動（BMD/BZM 群）（SS）：3-02 試験、3-03 試験

試験番号	3-02 試験	3-03 試験
眼科学的検査		
最高矯正視力	投与前後で変動が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。	投与前後で変動が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。
眼科的所見	結膜所見及び眼瞼所見のスコアは、投与前後でほとんど変化しなかった。角膜所見（Area/Density 分類）ではスコアに変動が散見されたが、臨床上問題となるものではなかった。	結膜所見及び眼瞼所見のスコアは、投与前後でほとんど変化しなかった。角膜所見（Area/Density 分類）ではスコアに変動が散見されたが、臨床上問題となるものではなかった。
眼底	眼底所見の異常又は悪化を認めなかった。	眼底所見の異常又は悪化を認めなかった。
視野	1 例の右眼に視野障害の進行を認めた。	2 例の右眼及び 2 例の左眼に視野障害の進行を認めた。
理学的検査		
収縮期血圧・拡張期血圧 脈拍数	投与前後で変動がみられたが、臨床上問題となるものではなかった。	投与前後で変動がみられたが、臨床上問題となるものではなかった。

2.5.5.2.2 アイファガンの使用成績調査データに基づく集計解析

2.5.5.2.2.1 有害事象及び副作用

使用成績調査では、BMD 以外の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない緑内障［原発開放隅角緑内障（広義）以外も含む］又は高眼圧症の患者に BMD が投与されており、緑内障・高眼圧症治療薬として BMD のみを投与した患者（以下、BMD 群）1033 例、BMD 及び BZM を併用した患者（以下、B+B 併用群）29 例並びに BMD と BZM に加え他の緑内障・高眼圧症治療薬を併用した患者（以下、B+B+他剤群）283 例を対象にデータを集計した。有害事象は、BMD 群で 269 例（26.0%）、B+B 併用群で 6 例（20.7%）、B+B+他剤群で 86 例（30.4%）であった。副作用は、BMD 群で 159 例（15.4%）、B+B 併用群で 1 例（3.4%）、B+B+他剤群で 35 例（12.4%）であった。

2.5.5.2.2.2 比較的よくみられる有害事象及び副作用

使用成績調査データに基づく集計解析において 2%以上かつ 2 例以上みられた有害事象は、BMD 群でアレルギー性結膜炎 83 例（8.0%）、眼圧上昇 46 例（4.5%）、結膜炎 23 例（2.2%）、B+B 併用群で眼圧上昇 2 例（6.9%）、B+B+他剤群で眼圧上昇 32 例（11.3%）、視野欠損 18 例（6.4%）、アレルギー性結膜炎 13 例（4.6%）、白内障 6 例（2.1%）であった。2%以上かつ 2 例以上みられた副作用は、B+B 併用群ではなく、BMD 群及び B+B+他剤群ではアレルギー性結膜炎であり、それぞれ 68 例（6.6%）及び 12 例（4.2%）であった。

2.5.5.2.2.3 発現時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の有害事象及び副作用を、表 2.5.5-5 及び表 2.5.5-6 に示した。

比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）有害事象であるアレルギー性結膜炎、眼圧上昇、結膜炎、視野欠損、白内障は、いずれの治療グループにおいても、投与を続けることによりわずかに増加する傾向が認められたが、いずれも顕著ではなかった。

比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）副作用であるアレルギー性結膜炎も、同様の傾向であった。

表 2.5.5-5　発現時期別の比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）有害事象（安全性解析対象患者）
：使用成績調査データに基づく集計解析

	発現時期（日）																											
	0 < <=90						90 < <=180						180 < <=360						360 < <=745						0 < <=745			
	BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤	
	N=1033		N=29		N=283		N=918		N=23		N=244		N=813		N=22		N=213		N=690		N=17		N=168		N=1033		N=29		N=283	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害																												
白内障	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	3	3 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.7)	0	0 (0.0)	3	3 (1.8)	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	6	6 (2.1)
結膜炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	6 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	9	9 (1.1)	1	1 (4.5)	0	0 (0.0)	8	7 (1.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	24	23 (2.2)	1	1 (3.4)	2	2 (0.7)
アレルギー性結膜炎	12	12 (1.2)	0	0 (0.0)	3	3 (1.1)	12	12 (1.3)	0	0 (0.0)	2	2 (0.8)	28	28 (3.4)	0	0 (0.0)	7	7 (3.3)	38	34 (4.9)	1	1 (5.9)	2	2 (1.2)	90	83 (8.0)	1	1 (3.4)	14	13 (4.6)
視野欠損	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	8	8 (1.0)	0	0 (0.0)	7	7 (3.3)	6	6 (0.9)	1	1 (5.9)	8	8 (4.8)	18	18 (1.7)	1	1 (3.4)	18	18 (6.4)
臨床検査																												
眼圧上昇	14	14 (1.4)	1	1 (3.4)	5	5 (1.8)	8	8 (0.9)	0	0 (0.0)	5	5 (2.0)	15	14 (1.7)	1	1 (4.5)	13	12 (5.6)	18	15 (2.2)	1	1 (5.9)	11	10 (6.0)	55	46 (4.5)	3	2 (6.9)	34	32 (11.3)

MedDRA/J Version 21.1

CTD2.7.6 表 2.7.6.4-19 を改変

表 2.5.5-6　発現時期別の比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）副作用（安全性解析対象患者）
：使用成績調査データに基づく集計解析

	発現時期（日）																											
	0 < <=90						90 < <=180						180 < <=360						360 < <=745						0 < <=745			
	BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤	
	N=1033		N=29		N=283		N=918		N=23		N=244		N=813		N=22		N=213		N=690		N=17		N=168		N=1033		N=29		N=283	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害																												
アレルギー性結膜炎	10	10 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	9	9 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.8)	24	24 (3.0)	0	0 (0.0)	6	6 (2.8)	31	27 (3.9)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	74	68 (6.6)	0	0 (0.0)	12	12 (4.2)

MedDRA/J Version 21.1

CTD2.7.6 表 2.7.6.4-20 を改変

2.5.5.2.2.4 死亡

B+B 併用群及び B+B+他剤群には死亡は認められなかった。BMD 群では 2 例に死亡が認められた。2 例の患者に眼障害は認められず、死亡に至った有害事象はうっ血性心不全及び肺炎であり、いずれも BMD との因果関係は否定された。

2.5.5.2.2.5 その他の重篤な有害事象

B+B 併用群に重篤な有害事象は認められなかった。B+B+他剤群には 11 例 13 件（眼圧上昇 7 件、視野欠損 3 件、視野低下 1 件、角膜変性 1 件及び網膜静脈閉塞 1 件）、BMD 群には 7 例 10 件（視野欠損 3 件、白内障 1 件、糖尿病網膜症 1 件、網膜静脈閉塞 1 件、大腿骨骨折 1 件、上腕骨骨折 1 件、小脳腫瘍 1 件及び腰椎骨折 1 件）認められた。そのうち B+B+他剤群の 3 件の眼圧上昇は、BMD との因果関係が否定されなかった（1 件は BZM とも因果関係が否定されなかった）。また、BMD 群の大腿骨骨折及び上腕骨骨折は同一の患者に発現したものであり、BMD との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.2.2.6 妊娠及び授乳時の使用

投与開始後に妊娠が判明した患者が 1 例（BMD 群）認められたが、安全性に問題となる事象は認められなかった。また、観察期間が 1 年未満であることから、有効性評価の対象とならなかった。分娩及び産後の状況、出生児の状況について追跡調査を行ったが、詳細な情報を得ることはできなかった。

2.5.5.3 BMD/BZM の配合成分を含む薬剤で報告されている副作用

BMD/BZM は、ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドを有効成分とする配合点眼剤である。0.1% ブリモニジン酒石酸塩を含有するアイファガン及び 1%ブリンゾラミドを含有するエイゾプト®懸濁性点眼液 1%それぞれの添付文書上の副作用の記載を以下に示した。

1) アイファガン®点眼液 0.1%の副作用［添付文書：2018 年 3 月改訂（第 4 版）[26]］

臨床試験での総症例 444 例中、副作用は 122 例（27.48%）に認められた。主な副作用は結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）38 例（8.56%）、点状角膜炎 30 例（6.76%）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）20 例（4.50%）、結膜充血 17 例（3.83%）、眼そう痒症 10 例（2.25%）、眼の異常感 5 例（1.13%）、接触性皮膚炎 4 例（0.90%）であった（承認時）。

2) エイゾプト®懸濁性点眼液 1%（ブリンゾラミド懸濁性点眼液）の副作用［添付文書：2019 年 4 月改訂（第 10 版）[27]］

国内の第 II 相用量反応試験において、副作用は 8.7%（6/69）に認められた。副作用は、角膜炎（1.4%）、眼充血（1.4%）、眼痛（1.4%）、嘔気（1.4%）、疲労（1.4%）、赤血球数の減少（1.4%）であった。また、海外の臨床試験において、副作用は 20.4%（354/1733）に認められ、主な副作用は、眼局所における霧視（5.1%）、不快感（2.8%）、異物感（1.7%）、充血（1.3%）、眼痛（1.0%）であり、眼局所以外では、味覚倒錯（7.9%）、頭痛（1.2%）であった（承認時）。

市販後調査において、副作用は 11.5%（56/486）に認められ、主な副作用は、点状角膜炎（2.1%）、眼瞼炎（1.2%）、角膜びらん（1.2%）、霧視（1.2%）、眼刺激（1.0%）、角膜障害（1.0%）であった（再審査終了時）。

3) 市販後データ

BMD/BZM の市販後データはまだない。

2.5.5.4 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現

BMD/BZM の眼局所における安全性を確認する目的で、ウサギを用いた 7 日間反復点眼投与による眼刺激性試験を実施した結果、特記すべき所見は認められず、非臨床試験において BMD/BZM の臨床使用上懸念された事項はなかった。

2.5.5.5 安全性の結論

1) 健康成人において、BMD/BZM 群の有害事象の発現割合は 33.3%であり、副作用は認められなかった。（1-01 試験）
2) 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症において、BMD/BZM 群の有害事象の発現割合は、3-02 試験で 28.1%及び 3-03 試験で 25.8%であった。副作用の発現割合はそれぞれ 12.9%及び 8.8%であった。
3) 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症において、BMD/BZM 群で比較的よくみられる（いずれかの群で 2%以上）有害事象は、霧視、眼刺激、点状角膜炎、上咽頭炎及び味覚異常であった。BMD/BZM 群で比較的よくみられる（いずれかの群で 2%以上）副作用は、霧視、眼刺激、点状角膜炎及び味覚異常であった。（3-02 試験及び 3-03 試験）
4) その他の安全性評価項目である眼科学的検査、理学的検査及び臨床検査において、所見や検査値の変動がみられたが、BMD/BZM を使用する上で問題となるような変動や所見は認めなかった。（1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験）
5) 使用成績調査データに基づく集計結果において、有害事象の発現割合は BMD 群で 26.0%、B+B 併用群で 20.7%、B+B+他剤群で 30.4%であった。副作用の発現割合は、BMD 群で 15.4%、B+B 併用群で 3.4%、B+B+他剤群で 12.4%であった。
6) 使用成績調査データに基づく集計結果において、比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）有害事象は、BMD 群でアレルギー性結膜炎、眼圧上昇、結膜炎、B+B 併用群で眼圧上昇、B+B+他剤群で眼圧上昇、視野欠損、アレルギー性結膜炎及び白内障であった。比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）副作用は、B+B 併用群ではなく、BMD 群及び B+B+他剤群ではアレルギー性結膜炎であった。これらの有害事象及び副作用は、いずれの治療グループにおいても、投与を続けることによりわずかに増加する傾向が認められたが、いずれも顕著ではなかった。

以上の結果より、BMD/BZM は原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症の患者に対して良好な安全性を示した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

緑内障は視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善又は抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。原発緑内障、続発緑内障又は小児緑内障の 3 病型に分類され、原発緑内障は原発開放隅角緑内障（広義）と原発閉塞隅角緑内障に大別される。また、眼圧が正常上限を超えていながら、視神経又は視野に異常がないものは高眼圧症に分類される。

多治見スタディでは、40 歳以上の日本人の緑内障有病率は 5.0%であり、2016 年の人口統計をもとに計算すると緑内障患者数は 465 万人と推計される。緑内障による視機能障害は進行性であり非可逆的であることから、適切な治療が行われないと失明に至る疾患であり、我が国において視覚障害原因の第 1 位を占めている。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.2 項に記載したとおり、現在、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降させることである。眼圧下降には、薬物治療、レーザー治療及び手術治療があるが、副作用や合併症を考慮し、通常は点眼剤による薬物治療が第一選択となっている。本邦では数多くの作用機序の異なる緑内障治療薬が使用可能であるが、緑内障診療ガイドラインでは、薬物治療を行う場合、まず単剤（単薬）療法から開始し、目標眼圧に達していない等、有効性が十分でない場合には多剤併用（配合点眼剤を含む）を行うとされている。多剤併用治療では、アドヒアランスの低下や点眼剤に含まれる保存剤による角膜上皮障害、点眼間隔を十分に空けずに点眼することによる治療効果の減弱（洗い流し効果）等の問題が発生している。

2.5.6.2 ベネフィット

国内で実施した第 III 相臨床試験での有効性評価の結果概要は以下のとおりである。いずれの試験でも原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象とした。

BMD を対照とした第 III 相比較試験（3-02 試験）では、BMD/BZM を 1 日 2 回 4 週間点眼したときの BMD/BZM 群の眼圧変化値（2 時間値）は−2.9 mmHg であり、BMD 群（−2.4 mmHg）に対する統計学的に有意な眼圧下降効果（P=0.0109、t 検定）を検証できた。BZM を対照とした第 III 相比較試験（3-03 試験）では、BMD/BZM を 1 日 2 回 4 週間点眼したときの BMD/BZM 群の眼圧変化値（2 時間値）は−3.7 mmHg であり、BZM 群（−1.7 mmHg）に対する統計学的に有意な眼圧下降効果（P<0.0001、t 検定）を検証できた。また、BMD/BZM 群の眼圧下降効果は BMD と BZM の併用群と同程度であった。このことから、BMD/BZM は既承認薬である BMD 及び BZM の単剤に比べ有効性（眼圧下降効果）が有意に優れ、かつ両剤の併用時と同程度の有効性を有する治療剤となり得ると考える。

本剤の長期点眼時の有効性は、アイファガンの使用成績調査の成績から考察可能と判断した。当該調査において、BMD+BZM 群の眼圧下降効果は投与開始以降 21 ヵ月超（630 日超 745 日以下）まで減弱せず、安定して推移したことから、BMD/BZM でも長期間持続する眼圧下降効果が得られると考える。

2.5.6.3 リスク

健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（1-01 試験）では、副作用は認めなかった。原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象とした国内臨床試験で発現を認めた主な副作用は以下のとおりであった。第 III 相比較試験（3-02 試験）で 2%以上の被験者で認められた副作用は、霧視、眼刺激及び味覚異常であった。第 III 相比較試験（3-03 試験）で 2%以上の被験者で認められた副作用は、霧視及び点状角膜炎であった。

本剤の長期点眼時の安全性はアイファガンの使用成績調査の成績から考察可能と判断した。当該調査において、2%以上かつ 2 例以上の患者で認められた副作用は、BMD+BZM 群では認めず、BMD+BZM+他剤群ではアレルギー性結膜炎であったことから、BMD/BZM でも長期投与時の安全性について特段の懸念はないと考える。

国内の臨床試験において重篤な副作用は認められなかった。

これらの副作用が発現する可能性があるため留意する必要がある。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内臨床試験で、原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者を対象に、BMD/BZM は BMD 及び BZM と比較して有効性（眼圧下降効果）が有意に優れていることを確認した。また、アイファガンの使用成績調査の成績から、本剤は投与 21 ヵ月超（630 日超 745 日以下）を通じて安定した眼圧下降効果を有すると考える。安全性については、本剤で報告された副作用はいずれも BMD 及び BZM の副作用として既知であり、発現割合も高くなかった。2.5.1.2 項に記載したとおり、現在、緑内障治療では点眼剤による薬物治療が第一選択となっており、薬剤治療患者の約半数が眼圧下降剤 2 成分以上を処方されている。その一方で、アドヒアランス低下や角膜上皮障害、洗い流し効果等の多剤併用治療特有の問題が発生しているが、現在承認されている配合点眼剤の有効成分の組合せは β 遮断薬と PG 関連薬又は炭酸脱水酵素阻害薬の組合せのみであることから、本邦で初めての β 遮断薬を含まない配合点眼剤である BMD/BZM は配合剤として新たな選択肢となり得ると考える。また、緑内障診療ガイドライン第 4 版に記載のとおり、ブリモニジン酒石酸塩点眼剤は眼圧下降効果に相応しない視野維持効果を有すると報告されており [18]、BMD/BZM でも同様の効果が期待される。

以上より、BMD/BZM は緑内障及び高眼圧症治療における新たな選択肢として有用な薬剤となると考える。

2.5.6.5 補遺

該当資料なし。

2.5.7 参考文献

1)日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会．緑内障診療ガイドライン 第 4 版．日眼会誌．2018; 122: 5-53.

2)The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. Ophthalmology. 2004; 111: 1641-8.

3)Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005; 112: 1661-9.

4)Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, et al. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol. In press 2018.

5)Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. Cochrane Database Syst Rev. 2009: CD006132, 2009.

6)Quigley HA, Friedman DS, Hahn SR. Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the glaucoma adherence and persistency study. Ophthalmology. 2007; 114: 1599-606.

7)Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, Schlundt DG, Pichert JW: Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. J Glaucoma. 2003; 12: 393-8.

8)佐藤　章子、栁橋　さつき、武田　夏子. 当科における緑内障外来患者の実態. 眼科臨床医報. 2006; 100: 4-8.

9)吉川　啓司．点眼薬の処方状況．In：吉川　啓司、松元　俊、編者．緑内障 3 分診療を科学する! 症例に学ぶマネジメントの実際．東京：中山書店. 2006; 215.

10)清水　美穂、今野　伸介、片井　麻貴、前田　祥恵、中村　聡、藤原　慎太郎、他．札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査．あたらしい眼科．2006; 23: 529-32.

11)新井　ゆりあ、井上　賢治、塩川　美菜子、石田　恭子、富田　剛司．多施設による緑内障患者の治療実態調査 2016 年版－正常眼圧緑内障と原発解放隅角緑内障．臨眼．2017; 71: 1541-7.

12)石澤　聡子、近藤　雄司、山本　哲也. 一大学附属病院における緑内障治療薬選択の実態調査．臨眼．2006; 60: 1679-84.

13)2014 年 4 月～2018 年 3 月における縮瞳薬及び緑内障治療剤：局所用の使用状況．株式会社 JMDC.

14)溝上　志朗．点眼アドヒアランスに影響する要因とその対処法．薬局．2014; 65: 1835-9.

15)Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J Pharm Sci. 1974; 63: 333-8.

16)Fukuchi T, Wakai K, Suda K, Nakatsue T, Sawada H, Hara H, et al. Incidence, severity and factors related to drug-induced keratoepitheliopathy with glaucoma medications. Clin Ophthalmol. 2010; 4: 203-9.

17)新家　眞、山崎　芳夫、杉山　和久、桑山　泰明、谷原　秀信．ブリモニジン点眼液の原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とした臨床第 III 相試験―チモロールとの比較試験またはプロスタグランジン関連薬併用下におけるプラセボとの比較試験．日眼会誌．2012; 116: 955-66.

18)Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the low-pressure glaucoma treatment study. Am J Ophthalmol. 2011; 151: 671-81.

19)中島　正之．新しい緑内障治療薬：点眼用炭酸脱水酵素阻害剤．あたらしい眼科．1993; 10:

959-64.
20)Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2008; 2: 517-23.
21)Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. JAMA Ophthalmol. 2013;131:724-30.
22)Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsorbatzoglou A, Goldberg I. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology. 2014;121:2348-55.
23)Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. Adv Ther. 2014;31:1213-27.
24)Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A, et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. J Ocul Pharmacol Ther. 2013; 29: 382-9.
25)相原　一．緑内障配合剤のメリットとデメリット．臨眼．2011; 65: 1563-8.
26)アイファガン®点眼液 0.1%（ブリモニジン酒石酸塩点眼液）添付文書：2018 年 3 月改訂（第 4 版）.
27)エイゾプト®懸濁性点眼液 1%（ブリンゾラミド懸濁性点眼液）添付文書：2019 年 4 月改訂（第 10 版）.