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）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.3 臨床的有効性の概要 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 7
2.7.3.2.1 3-02 試験（BMD 対照 4 週間投与試験） 7
2.7.3.2.2 3-03 試験（BZM 対照 4 週間投与試験） 22
2.7.3.2.3 長期投与における有効性評価（使用成績調査データ） 37
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 41
2.7.3.3.1 試験対象集団 41
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 44
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 48
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 55
2.7.3.6 付録 55

2.7.3 臨床的有効性の概要

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	内容
BMD	0.1%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
CI	Confidence Interval（信頼区間）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
LOCF	Last Observation Carried Forward
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）

2.7.3.1 背景及び概観

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（以下、BMD/BZM）は、有効成分として 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩を 1 mg 及びブリンゾラミドを 10 mg 含有する配合懸濁性点眼剤である。ブリモニジン酒石酸塩は、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により眼圧下降効果を発揮するアドレナリン α_2 受容体作動薬であり、米国 Allergan, Inc.が開発した。本邦では 2012 年にアイファガン®点眼液 0.1%（以下、アイファガン）として千寿製薬株式会社が承認を取得した。ブリンゾラミドは、房水の産生を抑制することにより眼圧下降効果を発揮する炭酸脱水酵素阻害薬であり、Alcon Research, Ltd.が開発した。本邦では 2002 年にエイゾプト®懸濁性点眼液 1%として日本アルコン株式会社が承認を取得した。BMD/BZM は、この作用機序の異なる 2 つの有効成分を配合することによる相加的な眼圧下降効果が期待される。

臨床において、BMD/BZM の多くは、ブリモニジン酒石酸塩又はブリンゾラミド各単剤からの切り替えで使用されることが想定されることから、BMD/BZM が各単剤よりも高い眼圧下降効果が得られることを検証し、配合意義を示すために、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、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤（以下、BMD）及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤（以下、BZM）に対する BMD/BZM の優越性を第 III 相比較試験（3-02 試験及び 3-03 試験）でそれぞれ検討した。また、3-03 試験では、参照群として BMD 及び BZM を併用する群（以下、併用群）を設定し、BMD/BZM の有効性及び安全性が併用群と同程度であることを確認することとした。

更に、[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での独立行政法人医薬品医療機器総合機構の助言を受け、[redacted]、[redacted]の[redacted]である[redacted]から、[redacted]を[redacted]し、[redacted]の[redacted]における有効性を評価した。

有効性に関する試験の要約を表 2.7.3-2 示した。また、3-02 試験及び 3-03 試験の試験方法の概略を表 2.7.3-3、アイファガン使用成績調査（以下、使用成績調査）の概略を表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.3-2　有効性に関する試験の要約

試験番号 資料番号	試験区分	実施医療機関数 実施医療機関	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
3-02 5.3.5.1-1	第 III 相比較試験 （BMD との比較）	国内 55 施設 [redacted]ほか	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
3-03 5.3.5.1-2	第 III 相比較試験 （BZM との比較）	国内 45 施設 [redacted]ほか	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
– 5.3.5.4-1	使用成績調査データ に基づく集計解析	国内 434 施設	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

表 2.7.3-3　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	

項目	試験番号	
	3-02	3-03
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
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 2.7.3-4　臨床的有効性に関する使用成績調査の調査方法の概略

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。

1) 3-02 試験（BMD 対照 4 週間投与試験）

3-02 試験では、実薬対照無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）法を用いた並行群間比較により、BMD/BZM の有効性（眼圧下降効果）及び安全性を検討した。BMD/BZM の有効性（眼圧下降効果）の検討では、BMD を対照として優越性の検証を行った。

BMD/BZM の用法・用量は、BMD 及び BZM のそれぞれの承認用法・用量と同様に、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼とした。本治験では、観察期に全被験者に BMD を 4 週間点眼し、観察期終了日の眼圧値が 18.0 mmHg 以上である者を BMD 効果不十分例と判断し、治療期に組み入れた。治療期開始日に、被験者を「BMD/BZM 群」又は「BMD 群」のいずれかに無作為に割り付けた。治療期の投与期間は、BMD 及び BZM の眼圧下降効果が安定すると考えられる 4 週間と設定した。眼圧は、0 時間値（朝の点眼前）、2 時間値（朝の点眼 2 時間後）、7 時間値（朝の点眼 7 時間後、測定症例のみ）を測定した。

2) 3-03 試験（BZM 対照 4 週間投与試験）

3-03 試験では、実薬対照無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）法を用いた並行群間比較により、BMD/BZM の有効性（眼圧下降効果）及び安全性を検討した。BMD/BZM の有効性（眼圧下降効果）の検討では、BZM を対照として優越性の検証を行った。また、参照群として BMD 及び BZM の併用群を設定し、BMD/BZM の有効性及び安全性を併用群と比較した。

BMD/BZM の用法・用量は、BMD 及び BZM のそれぞれの承認用法・用量と同様に、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼とした。本治験では、観察期に全被験者に BZM を 4 週間点眼し、観察期終了日の眼圧値が 18.0 mmHg 以上である者を BZM 効果不十分例と判断し、治療期に組み入れた。治療期開始日に、被験者を「BMD/BZM 群」、「BZM 群」又は「併用群」の 3 群のいずれかに無作為に割り付けた。治療期の投与期間は、BMD 及び BZM の眼圧下降効果が安定すると考えられる 4 週間と設定した。眼圧は、0 時間値（朝の点眼前）、2 時間値（朝の点眼 2 時間後）、7 時間値（朝の点眼 7 時間後、測定症例のみ）を測定した。

3) 使用成績調査

使用成績調査は、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緑内障又は高眼圧症の患者を対象とし、そのデータを用いて長期投与での有効性及び安全性を検討した。

BMD の用法・用量は通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼とした。BZM をはじめ、その他の緑内障・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。観察期間は原則、1 年間以上、最長 2 年間とし、眼科検査として眼圧を測定した。

なお、使用成績調査データに基づく集計解析では、使用成績調査の対象患者のうち、BMD 投与開始時の緑内障・高眼圧症治療薬の併用「なし」の患者を「BMD 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を「B+B 併用群」及び 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を「B+B+他剤群」の 3 つの治療グループに分類し、有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 3-02 試験（BMD 対照 4 週間投与試験）

.....5.3.5.1-1

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 を 1 日 2 回、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 を対照として比較検討した。

観察期用 BMD を投与された被験者は 438 例で、このうち 80 例が観察期脱落となり、358 例が治療期に組み入れられた。治療期組み入れ例 358 例のうち、無作為化されなかった 3 例を除いた 355 例（BMD/BZM 群 178 例、BMD 群 177 例）が治療期用治験薬を投与された。

無作為化された 355 例のうち、治療期開始日以降の適切な検査データがなかった 4 例（BMD/BZM 群）及び除外基準に抵触した 1 例（BMD/BZM 群）を除いた 350 例（BMD/BZM 群 173 例、BMD 群 177 例）を有効性評価対象の最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）とした。また、眼圧の 7 時間値を測定した被験者を部分集団として、BMD 群に対する BMD/BZM 群の有効性を検討した。7 時間値を測定した被験者は 327 例（BMD/BZM 群 163 例、BMD 群 164 例）であった。

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）（Last Observation Carried Forward: 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 2.7.3-5 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/BZM 群の BMD 群に対する優越性が検証された。

表 2.7.3-5　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-10 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 2.7.3-6、表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8 並びに経時推移図を図 2.7.3-1、図 2.7.3-2 及び図 2.7.3-3 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 2.7.3-9、表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-11 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 2.7.3-6　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 5.3.5.1-1 表 11-11 を改変

表 2.7.3-7　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 5.3.5.1-1 表 11-14 を改変

表 2.7.3-8　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

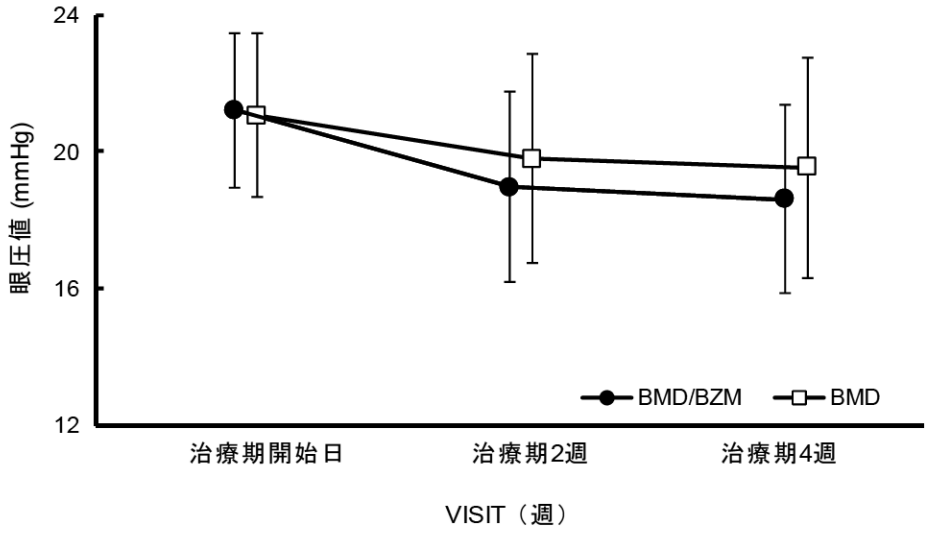
測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
0 時間値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-10.5	-6.1
		標準偏差	8.8	9.3
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-12.2	-7.6
		標準偏差	9.4	9.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		平均値	-12.2	-7.5
		標準偏差	9.4	9.8
2 時間値	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	-14.0	-10.2
		標準偏差	9.9	10.4
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-14.8	-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：%

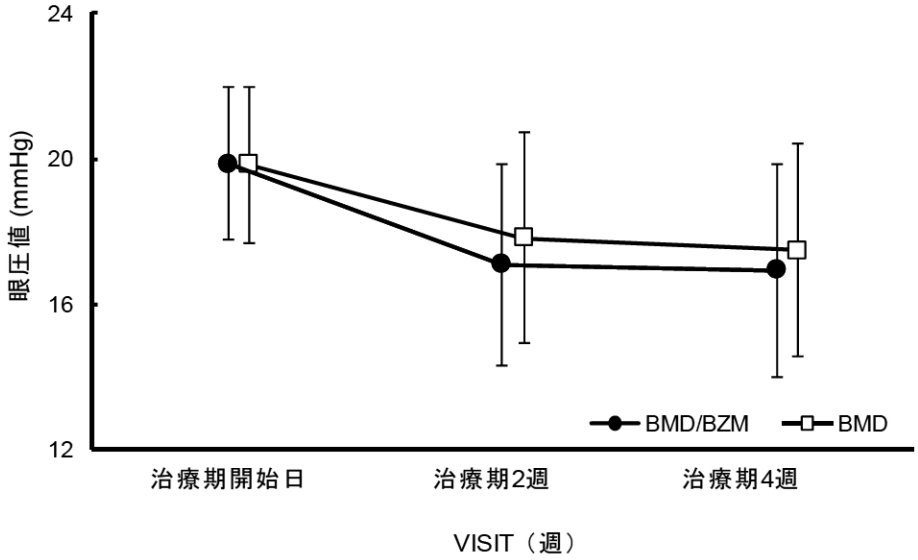
CTD 5.3.5.1-1 表 11-16 を改変

図 2.7.3-1　治療期の眼圧値の経時推移図（平均値±標準偏差）
（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験

0 時間値

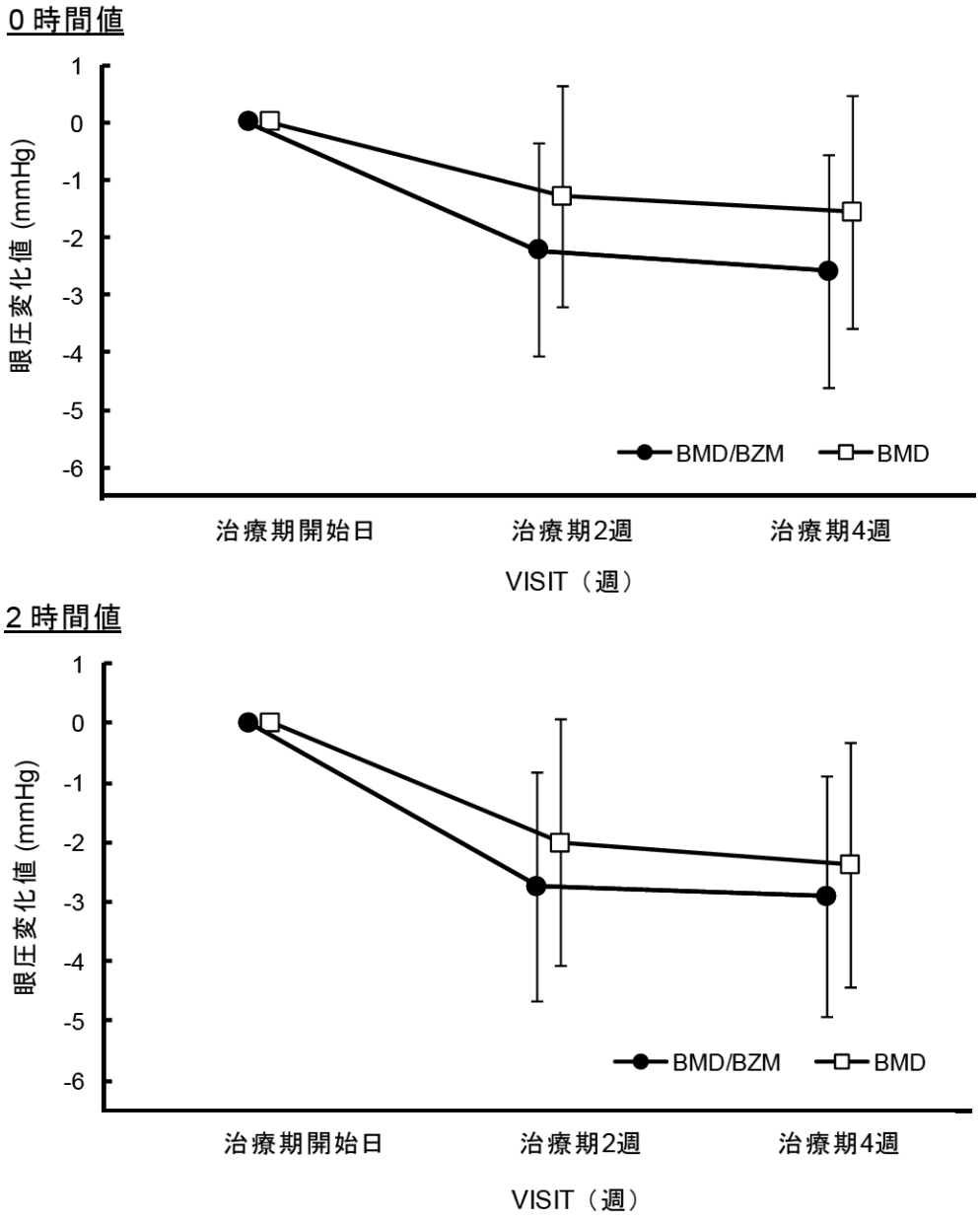


2 時間値



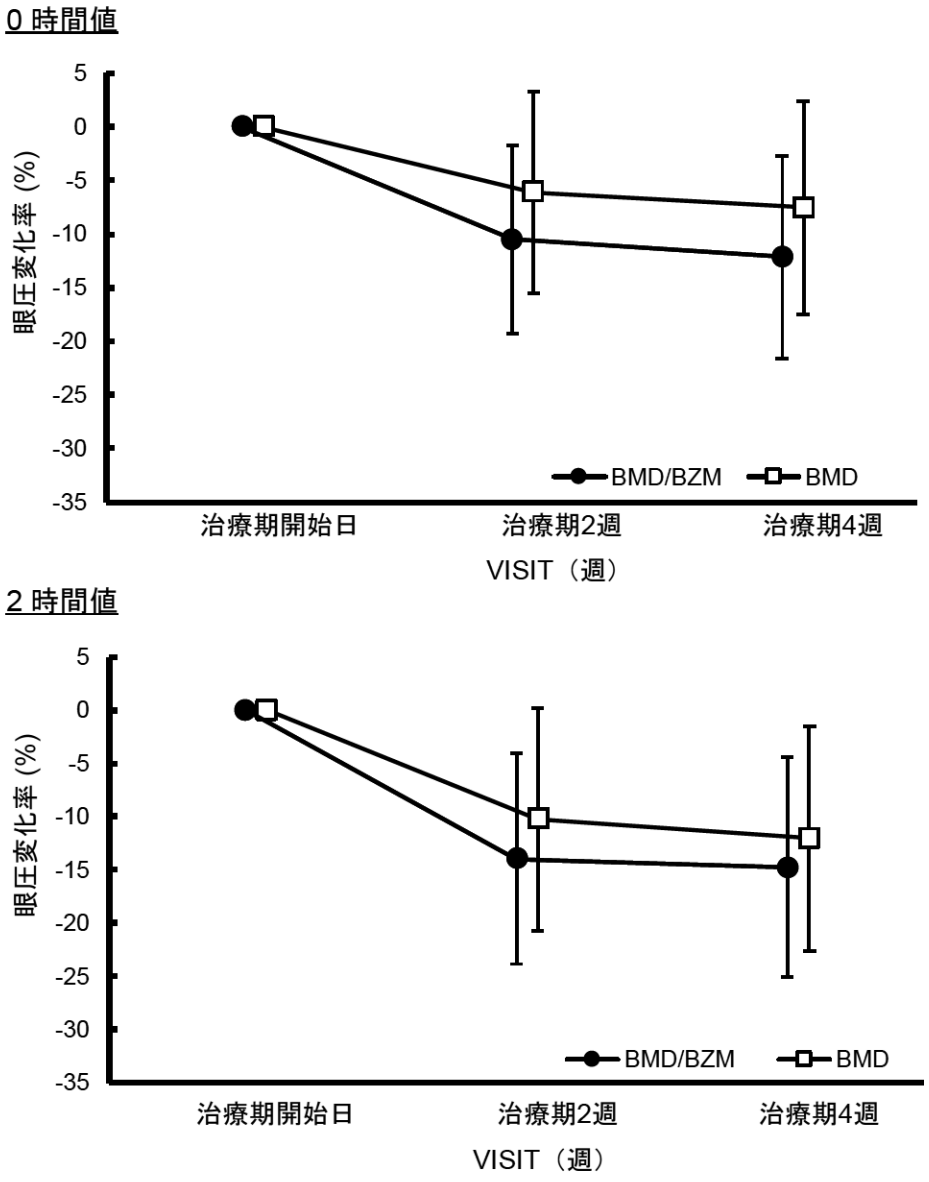
CTD 5.3.5.1-1 図 11-1 を改変

図 2.7.3-2　治療期の眼圧変化値の経時推移図（平均値±標準偏差）
（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験



CTD 5.3.5.1-1 図 11-2 を改変

図 2.7.3-3　治療期の眼圧変化率の経時推移図（平均値±標準偏差）
（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験



CTD 5.3.5.1-1 図 11-3 を改変

表 2.7.3-9　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-12 を引用

表 2.7.3-10　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-15 を引用

表 2.7.3-11　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：%
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-17 を引用

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）の推移を表 2.7.3-12、表 2.7.3-13 及び表 2.7.3-14 に示した。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 2.7.3-15、表 2.7.3-16 及び表 2.7.3-17 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（表 2.7.3-9～表 2.7.3-11）と同様の結果であった。

表 2.7.3-12　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=163)	BMD (n=164)
	スクリーニング検査日	例数	163	164
		平均値	19.8	20.2
		標準偏差	2.8	3.2
0 時間値	治療期開始日	例数	163	164
		平均値	21.2	21.0
		標準偏差	2.3	2.4
	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	18.9	19.8
		標準偏差	2.8	3.1
	治療期 4 週	例数	162	160
		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	162	162
		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	163	164
		平均値	19.9	19.9
		標準偏差	2.1	2.1
	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	17.1	17.9
		標準偏差	2.7	2.9

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=163)	BMD (n=164)
2 時間値（続き）	治療期 4 週	例数	162	160
		平均値	17.0	17.5
		標準偏差	2.8	2.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	162
		平均値	17.0	17.5
		標準偏差	2.8	2.9
7 時間値	治療期開始日	例数	163	164
		平均値	19.6	19.5
		標準偏差	2.6	2.7
	治療期 2 週	例数	161	159
		平均値	17.4	18.4
		標準偏差	2.7	3.1
	治療期 4 週	例数	161	158
		平均値	17.3	18.2
		標準偏差	2.8	3.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	161	159
		平均値	17.3	18.2
		標準偏差	2.8	3.1
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期開始日	例数	163	164
		平均値	20.5	20.4
		標準偏差	2.1	2.2
	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	18.0	18.8
		標準偏差	2.6	2.9
	治療期 4 週	例数	162	160
		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	162	162
		平均値	17.8	18.5
		標準偏差	2.7	2.9
0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	治療期開始日	例数	163	164
		平均値	20.2	20.1
		標準偏差	2.2	2.2
	治療期 2 週	例数	161	159
		平均値	17.8	18.7
		標準偏差	2.6	2.8
	治療期 4 週	例数	161	158
		平均値	17.6	18.4
		標準偏差	2.6	2.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	161	159
		平均値	17.6	18.4
		標準偏差	2.6	2.9

単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-1 表 14-35 を改変

表 2.7.3-13　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=163)	BMD (n=164)
0 時間値	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	-2.3	-1.2
		標準偏差	1.9	1.9
	治療期 4 週	例数	162	160
		平均値	-2.5	-1.6
		標準偏差	2.0	2.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	162	162
		平均値	-2.5	-1.6
		標準偏差	2.0	2.0
2 時間値	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	-2.7	-2.0
		標準偏差	1.9	2.1
	治療期 4 週	例数	162	160
		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	163	162
		平均値	-2.9	-2.4
		標準偏差	2.0	2.1
7 時間値	治療期 2 週	例数	161	159
		平均値	-2.2	-1.1
		標準偏差	1.9	2.3
	治療期 4 週	例数	161	158
		平均値	-2.3	-1.3
		標準偏差	1.9	2.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	161	159
		平均値	-2.3	-1.3
		標準偏差	1.9	2.1
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	-2.5	-1.6
		標準偏差	1.7	1.8
	治療期 4 週	例数	162	160
		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	162	162
		平均値	-2.7	-2.0
		標準偏差	1.8	1.8
0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	161	159
		平均値	-2.4	-1.4
		標準偏差	1.5	1.6
	治療期 4 週	例数	161	158
		平均値	-2.6	-1.7
		標準偏差	1.6	1.6
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	161	159
		平均値	-2.6	-1.7
		標準偏差	1.6	1.6

単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-1 表 14-40 を改変

表 2.7.3-14　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=163)	BMD (n=164)
0 時間値	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	-10.6	-6.0
		標準偏差	8.9	9.3
	治療期 4 週	例数	162	160
		平均値	-12.0	-7.5
		標準偏差	9.5	10.0
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	162	162
		平均値	-12.0	-7.5
		標準偏差	9.5	10.0
2 時間値	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	-13.7	-10.0
		標準偏差	10.0	10.4
	治療期 4 週	例数	162	160
		平均値	-14.5	-12.0
		標準偏差	10.2	10.7
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	162
		平均値	-14.6	-11.9
		標準偏差	10.2	10.6
7 時間値	治療期 2 週	例数	161	159
		平均値	-10.8	-5.3
		標準偏差	9.7	12.2
	治療期 4 週	例数	161	158
		平均値	-11.8	-6.3
		標準偏差	9.4	10.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	161	159
		平均値	-11.8	-6.4
		標準偏差	9.4	10.9
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	161	160
		平均値	-12.2	-8.0
		標準偏差	8.2	8.9
	治療期 4 週	例数	162	160
		平均値	-13.2	-9.7
		標準偏差	8.7	9.2
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	162	162
		平均値	-13.2	-9.7
		標準偏差	8.7	9.1
0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	161	159
		平均値	-11.8	-7.3
		標準偏差	7.6	8.2
	治療期 4 週	例数	161	158
		平均値	-12.8	-8.7
		標準偏差	8.0	8.6
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	161	159
		平均値	-12.8	-8.7
		標準偏差	8.0	8.5

単位：%
CTD 5.3.5.1-1 表 14-44 を改変

表 2.7.3-15　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 14-36 を引用

表 2.7.3-16　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 14-41 を引用

表 2.7.3-17　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：%
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 14-45 を引用

2.7.3.2.2 3-03 試験（BZM 対照 4 週間投与試験）

.....5.3.5.1-2

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 を 1 日 2 回、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 を対照として比較検討した。また、参照群として BMD 及び BZM の併用群を設定し、BMD/BZM の有効性及び安全性を併用群と比較した。

観察期用 BZM を投与された被験者は 483 例で、このうち 59 例が観察期脱落となり、424 例（BMD/BZM 群 182 例、BZM 群 178 例、併用群 64 例）が無作為化された。

無作為化された 424 例のうち、未投与 1 例（BZM 群）、除外基準に抵触した 2 例（併用群）及び治療期開始日以降の適切な検査データがなかった 3 例（BMD/BZM 群、BZM 群、併用群各 1 例）の計 6 例を除いた 418 例（BMD/BZM 群 181 例、BZM 群 176 例、併用群 61 例）を FAS とした。また、眼圧の 7 時間値を測定した被験者を部分集団として、BZM 群に対する BMD/BZM 群の有効性を検討した。7 時間値を測定した被験者は 376 例（BMD/BZM 群 164 例、BZM 群 157 例、併用群 55 例）であった。

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 2.7.3-18 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、BMD/BZM 群の BZM 群に対する優越性が検証された。

表 2.7.3-18　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-11 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 2.7.3-19、表 2.7.3-20 及び表 2.7.3-21 並びに経時推移図を図 2.7.3-4、図 2.7.3-5 及び図 2.7.3-6 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 2.7.3-22、表 2.7.3-23 及び表 2.7.3-24 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 2.7.3-19　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 5.3.5.1-2 表 11-12 を改変

表 2.7.3-20　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 5.3.5.1-2 表 11-15 を改変

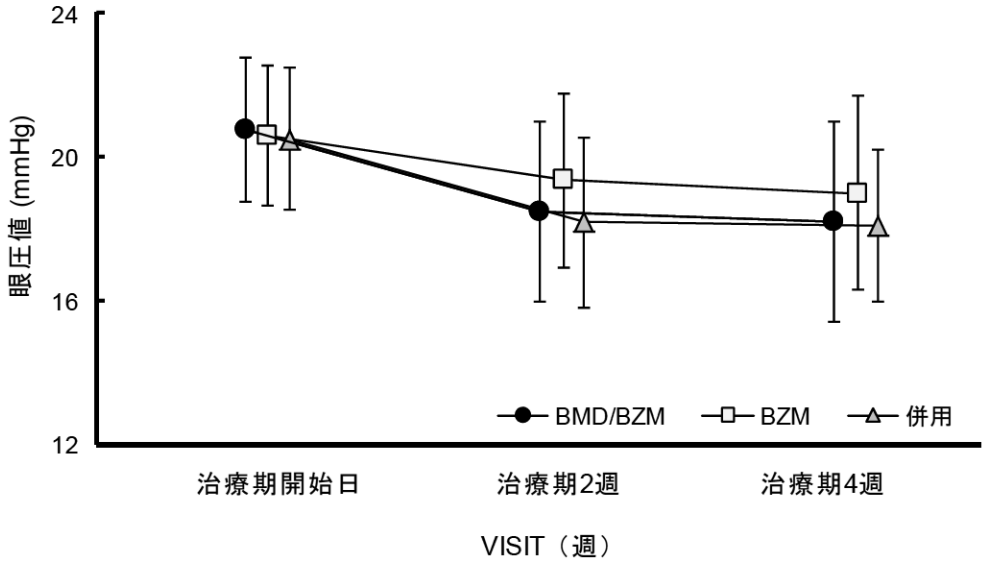
表 2.7.3-21　治療期の眼圧変化率の推移（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

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

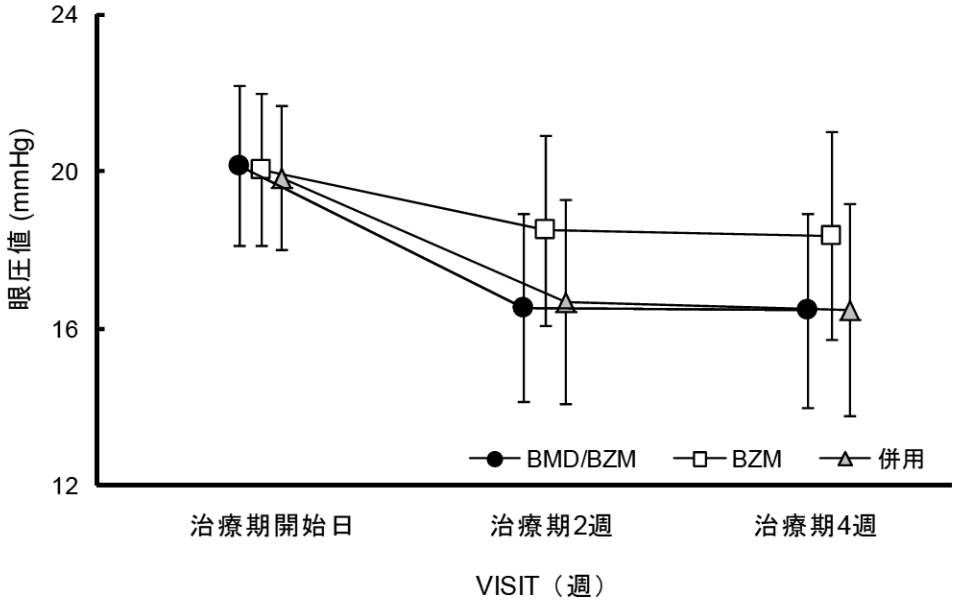
単位：%
CTD 5.3.5.1-2 表 11-17 を改変

図 2.7.3-4　治療期の眼圧値の経時推移図（平均値±標準偏差）
（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

0 時間値



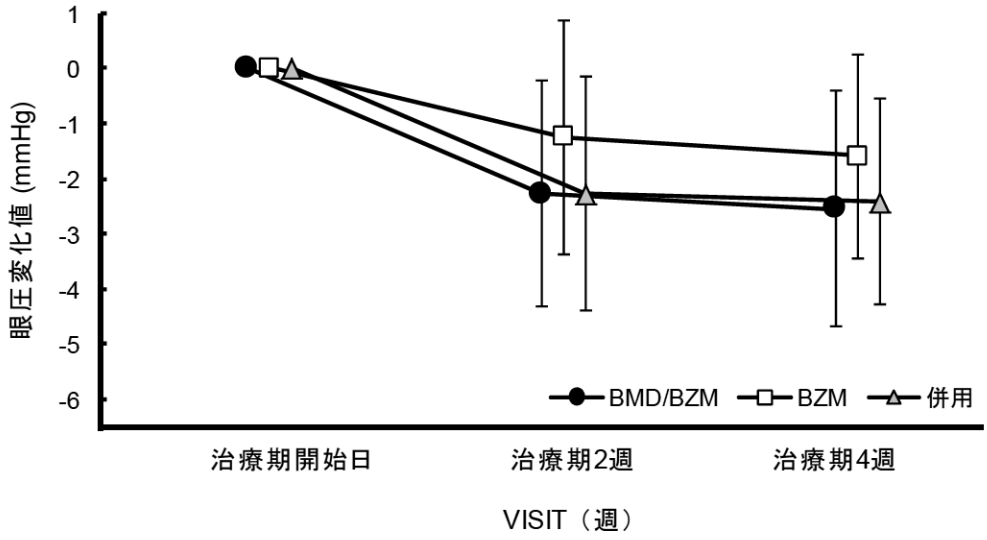
2 時間値



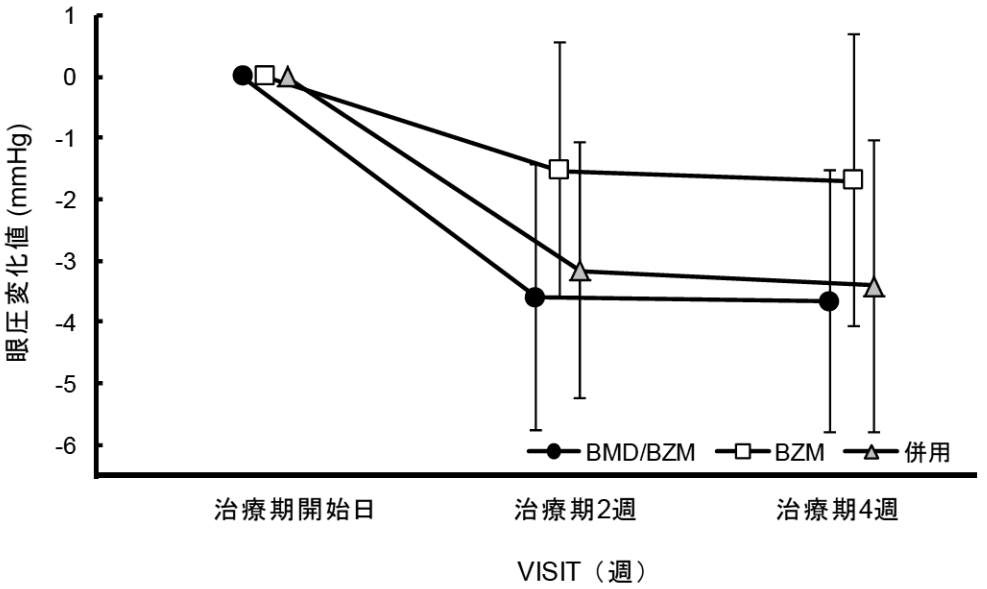
CTD 5.3.5.1-2 図 11-1 を改変

図 2.7.3-5　治療期の眼圧変化値の経時推移図（平均値±標準偏差）
（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

0 時間値



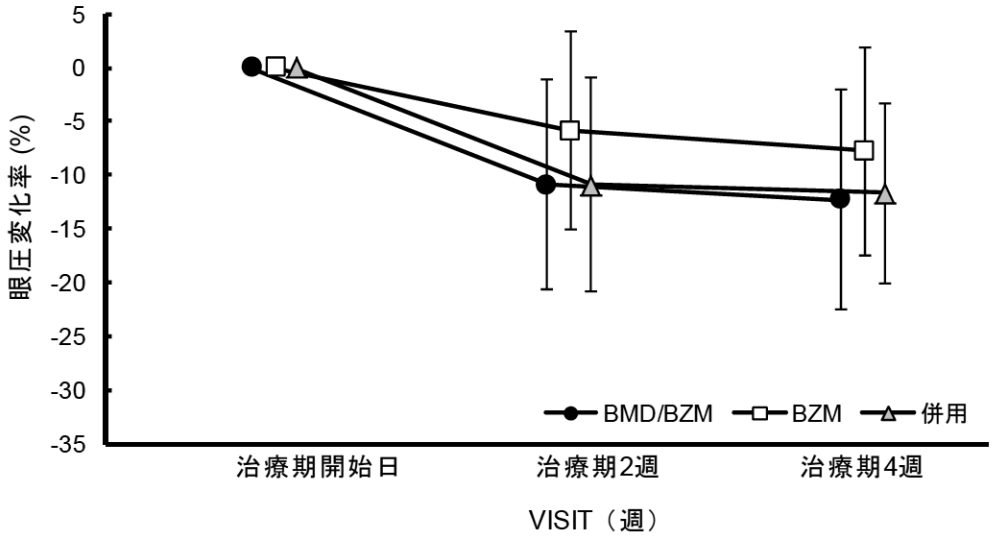
2 時間値



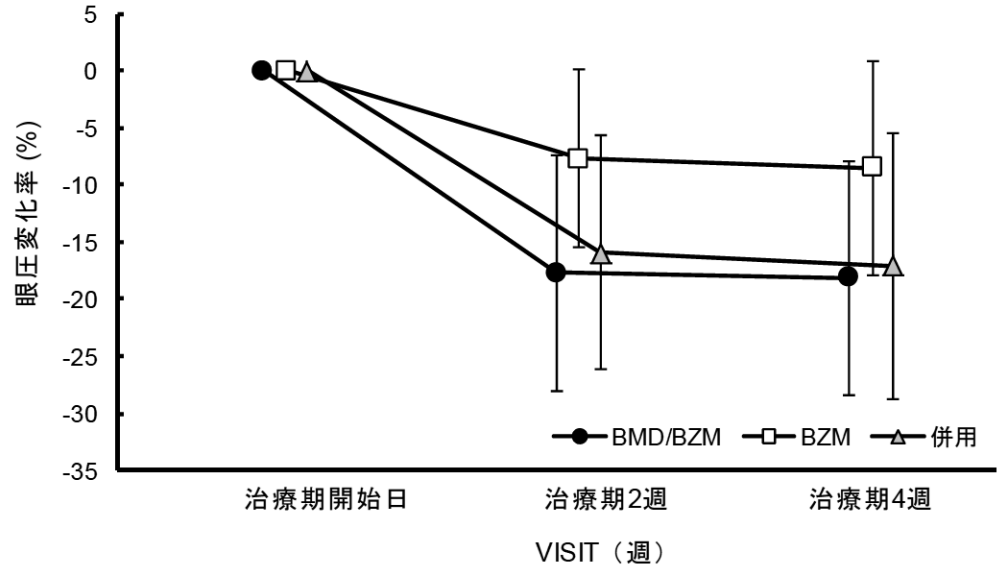
CTD 5.3.5.1-2 図 11-2 を改変

図 2.7.3-6　治療期の眼圧変化率の経時推移図（平均値±標準偏差）
（有効性評価対象眼）（FAS）：3-03 試験

0 時間値



2 時間値



CTD 5.3.5.1-2 図 11-3 を改変

表 2.7.3-22　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-13 を引用

表 2.7.3-23　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-16 を引用

表 2.7.3-24　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：%
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-18 を引用

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）の推移を表 2.7.3-25、表 2.7.3-26 及び表 2.7.3-27 に示した。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 2.7.3-28、表 2.7.3-29 及び表 2.7.3-30 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 日を通した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（表 2.7.3-22～表 2.7.3-24）と同様の結果であった。

表 2.7.3-25　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=164)	BZM (n=157)	併用 (n=55)
	スクリーニング検査日	例数	164	157	55
		平均値	19.9	19.4	19.7
		標準偏差	2.7	2.8	3.2
0 時間値	治療期開始日	例数	164	157	55
		平均値	20.7	20.6	20.6
		標準偏差	2.0	2.0	2.0
	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	18.4	19.3	18.3
		標準偏差	2.5	2.4	2.3
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	18.2	19.0	18.2
		標準偏差	2.8	2.7	2.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	54
		平均値	18.2	18.9	18.2
		標準偏差	2.8	2.7	2.1
2 時間値	治療期開始日	例数	164	157	55
		平均値	20.2	20.0	19.9
		標準偏差	2.0	2.0	1.9
	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	16.6	18.5	16.8
		標準偏差	2.4	2.5	2.5
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	16.4	18.3	16.6
		標準偏差	2.4	2.7	2.5
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	16.4	18.2	16.6
		標準偏差	2.4	2.6	2.5

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=164)	BZM (n=157)	併用 (n=55)
7 時間値	治療期開始日	例数	164	157	55
		平均値	19.1	19.2	19.0
		標準偏差	2.1	2.1	2.3
	治療期 2 週	例数	163	154	54
		平均値	16.8	18.0	17.0
		標準偏差	2.6	2.4	2.4
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	16.8	17.8	16.7
		標準偏差	2.5	2.7	2.2
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	16.8	17.8	16.7
		標準偏差	2.5	2.6	2.2
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期開始日	例数	164	157	55
		平均値	20.4	20.3	20.2
		標準偏差	1.9	1.9	1.9
	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	17.5	18.9	17.5
		標準偏差	2.3	2.3	2.2
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	17.3	18.6	17.4
		標準偏差	2.5	2.6	2.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	17.3	18.6	17.4
		標準偏差	2.5	2.6	2.1
0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	治療期開始日	例数	164	157	55
		平均値	20.0	19.9	19.8
		標準偏差	1.9	1.9	1.8
	治療期 2 週	例数	163	154	54
		平均値	17.3	18.6	17.4
		標準偏差	2.3	2.2	2.1
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	17.2	18.3	17.1
		標準偏差	2.4	2.5	2.1
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	17.2	18.3	17.1
		標準偏差	2.4	2.5	2.1

単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-2 表 14-37 を改変

表 2.7.3-26　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=164)	BZM (n=157)	併用 (n=55)
0 時間値	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	-2.2	-1.3	-2.2
		標準偏差	2.1	1.8	2.1
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-2.5	-1.7	-2.4
		標準偏差	2.1	1.9	1.9
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	54
		平均値	-2.5	-1.7	-2.4
		標準偏差	2.1	2.0	1.9
2 時間値	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	-3.6	-1.5	-3.1
		標準偏差	2.1	1.6	2.1
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-3.7	-1.8	-3.3
		標準偏差	2.1	1.8	2.3
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-3.7	-1.8	-3.3
		標準偏差	2.1	1.8	2.3
7 時間値	治療期 2 週	例数	163	154	54
		平均値	-2.3	-1.1	-2.0
		標準偏差	2.2	1.9	1.8
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-2.2	-1.4	-2.3
		標準偏差	2.1	1.9	1.7
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-2.2	-1.4	-2.3
		標準偏差	2.1	1.9	1.7
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	-2.9	-1.4	-2.7
		標準偏差	1.8	1.5	1.8
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-3.1	-1.7	-2.9
		標準偏差	1.9	1.6	1.8
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-3.1	-1.7	-2.9
		標準偏差	1.9	1.7	1.8
0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	163	154	54
		平均値	-2.7	-1.3	-2.4
		標準偏差	1.8	1.4	1.5
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-2.8	-1.6	-2.7
		標準偏差	1.7	1.5	1.5
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-2.8	-1.6	-2.7
		標準偏差	1.7	1.6	1.5

単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-2 表 14-42 を改変

表 2.7.3-27　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=164)	BZM (n=157)	併用 (n=55)
0 時間値	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	-10.7	-6.2	-10.6
		標準偏差	9.9	8.6	9.7
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-12.1	-8.1	-11.5
		標準偏差	10.2	9.4	8.4
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	54
		平均値	-12.1	-8.2	-11.6
		標準偏差	10.2	9.4	8.3
2 時間値	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	-17.7	-7.7	-15.7
		標準偏差	10.2	7.7	10.0
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-18.3	-9.0	-16.7
		標準偏差	10.1	9.0	10.8
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-18.3	-9.0	-16.7
		標準偏差	10.1	9.0	10.8
7 時間値	治療期 2 週	例数	163	154	54
		平均値	-12.0	-5.7	-10.2
		標準偏差	11.4	9.7	9.1
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-11.5	-7.4	-11.9
		標準偏差	10.7	9.8	8.8
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-11.5	-7.4	-11.9
		標準偏差	10.7	9.8	8.8
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	163	155	54
		平均値	-14.2	-7.0	-13.2
		標準偏差	8.8	7.2	8.5
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-15.2	-8.6	-14.1
		標準偏差	9.1	8.2	8.3
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-15.2	-8.7	-14.1
		標準偏差	9.1	8.2	8.3
0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	163	154	54
		平均値	-13.6	-6.7	-12.4
		標準偏差	8.7	6.9	7.3
	治療期 4 週	例数	163	154	53
		平均値	-14.1	-8.2	-13.5
		標準偏差	8.7	7.9	7.4
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	163	156	53
		平均値	-14.1	-8.3	-13.5
		標準偏差	8.7	7.9	7.4

単位：%
CTD 5.3.5.1-2 表 14-46 を改変

表 2.7.3-28　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 14-38 を引用

表 2.7.3-29　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
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 14-43 を引用

表 2.7.3-30　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：%
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 14-47 を引用

4) 併用群に対する BMD/BZM 群の有効性の確認

BMD/BZM 群及び併用群の治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（FAS）を表 2.7.3-31 に示した。

併用群の結果を参照し、BMD/BZM 群の有効性を検討した結果、治療期 2 週及び 4 週における BMD/BZM 群の眼圧値、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）は、併用群と同程度であることが確認された。

表 2.7.3-31　BMD/BZM 群及び併用群における眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の平均値±標準偏差（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 5.3.5.1-2 表 11-12、表 11-15 及び表 11-17 から作表

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とした BMD/BZM 群及び併用群の治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率（FAS）を表 2.7.3-32 に示した。

7 時間値を測定した被験者を対象として、併用群の結果を参照し、BMD/BZM 群の有効性及び 1 日を通した眼圧下降効果を検討した結果、BMD/BZM 群の 7 時間値及び 7 時間値を含む評価項目においても、併用群と同程度であることが確認された。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 2.7.3-32　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眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の平均値±標準偏差（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

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（続き）	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
	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 5.3.5.1-2 表 14-37、表 14-42 及び表 14-46 から作表

2.7.3.2.3 長期投与における有効性評価（使用成績調査データ）

.....5.3.5.4-1

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緑内障又は高眼圧症の患者を対象とした使用成績調査における全安全性評価対象症例 4666 例のうち、使用成績調査における有効性評価対象除外症例 1234 例（観察期間が 360 日未満の症例 1153 例、有効性判定不能症例 80 例、効能外症例 1 例）を除いた 3432 例を使用成績調査における有効性評価対象症例とした。使用成績調査における有効性評価対象症例 3432 例のうち、有効性解析対象除外患者 2576 例［治療グループの区分に該当しない患者 2456 例、有効性評価対象眼の投与期間が 360 日未満の患者 114 例（BMD 群 57 例、B+B 併用群 7 例、B+B+他剤群 50 例）、併用薬剤の有無が不明な患者 6 例］を除いた 856 例（BMD 群 681 例、B+B 併用群 17 例、B+B+他剤群 158 例）を有効性解析対象患者とした。

1) 眼圧変化値／眼圧変化率／眼圧値の経時的推移

眼圧変化値の推移を表 2.7.3-33、経時推移図を図 2.7.3-7 に示した。

各治療グループのベースライン眼圧（平均値±標準偏差）は、BMD 群で 16.4±4.7 mmHg、B+B 併用群で 18.0±3.6 mmHg、B+B+他剤群で 17.2±4.7 mmHg であった（CTD 5.3.5.4-1 表 2.7.6.4-8 参照）。

眼圧変化値の平均値及び標準偏差（最小値～最大値）は、BMD 群−2.2±2.7 mmHg［1～2 ヵ月（30 日超 60 日以下）］～−3.5±4.0 mmHg［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下）］、B+B 併用群−1.6±1.7 mmHg［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下）］～−4.1±3.4 mmHg［21 ヵ月～（630 日超 745 日以下）］、B+B+他剤群−2.4±3.2 mmHg［9～12 ヵ月（270 日超 360 日以下）］～−3.4±2.4 mmHg［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下）］で推移した。21 ヵ月～（630 日超 745 日以下）の眼圧変化値はそれぞれ、BMD 群−2.8±3.1 mmHg、B+B 併用群−4.1±3.4 mmHg、B+B+他剤群−2.6±3.3 mmHg であった。

眼圧変化率の平均値及び標準偏差（最小値～最大値）は、BMD 群−12.5±15.7%［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下）］～−17.5±17.6%［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下）］、B+B 併用群−8.1±9.3%［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下）］～−20.9±14.8%［21 ヵ月～（630 日超 745 日以下）］、B+B+他剤群−12.3±16.4%［9～12 ヵ月（270 日超 360 日以下）］～−18.5±11.1%［～1 ヵ月（1 日超

30 日以下)］で推移した。21 ヵ月～（630 日超 745 日以下）の眼圧変化率はそれぞれ、BMD 群−15.3±16.3%、B+B 併用群−20.9±14.8%、B+B+他剤群−13.7±17.7%であった（CTD 5.3.5.4-1 表 2.7.6.4-7 参照)。

投与開始後の眼圧値の平均値及び標準偏差（最小値～最大値）は、BMD 群 13.3±3.4 mmHg［1～2 ヵ月（30 日超 60 日以下)］～14.1±3.8 mmHg［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］、B+B 併用群 13.0 mmHg［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］～18.4±3.6 mmHg［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］、B+B+他剤群 14.0±3.1 mmHg［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］～14.6±4.2 mmHg［12～15 ヵ月（360 日超 450 日以下)］であった（CTD 5.3.5.4-1 表 2.7.6.4-8 参照)。

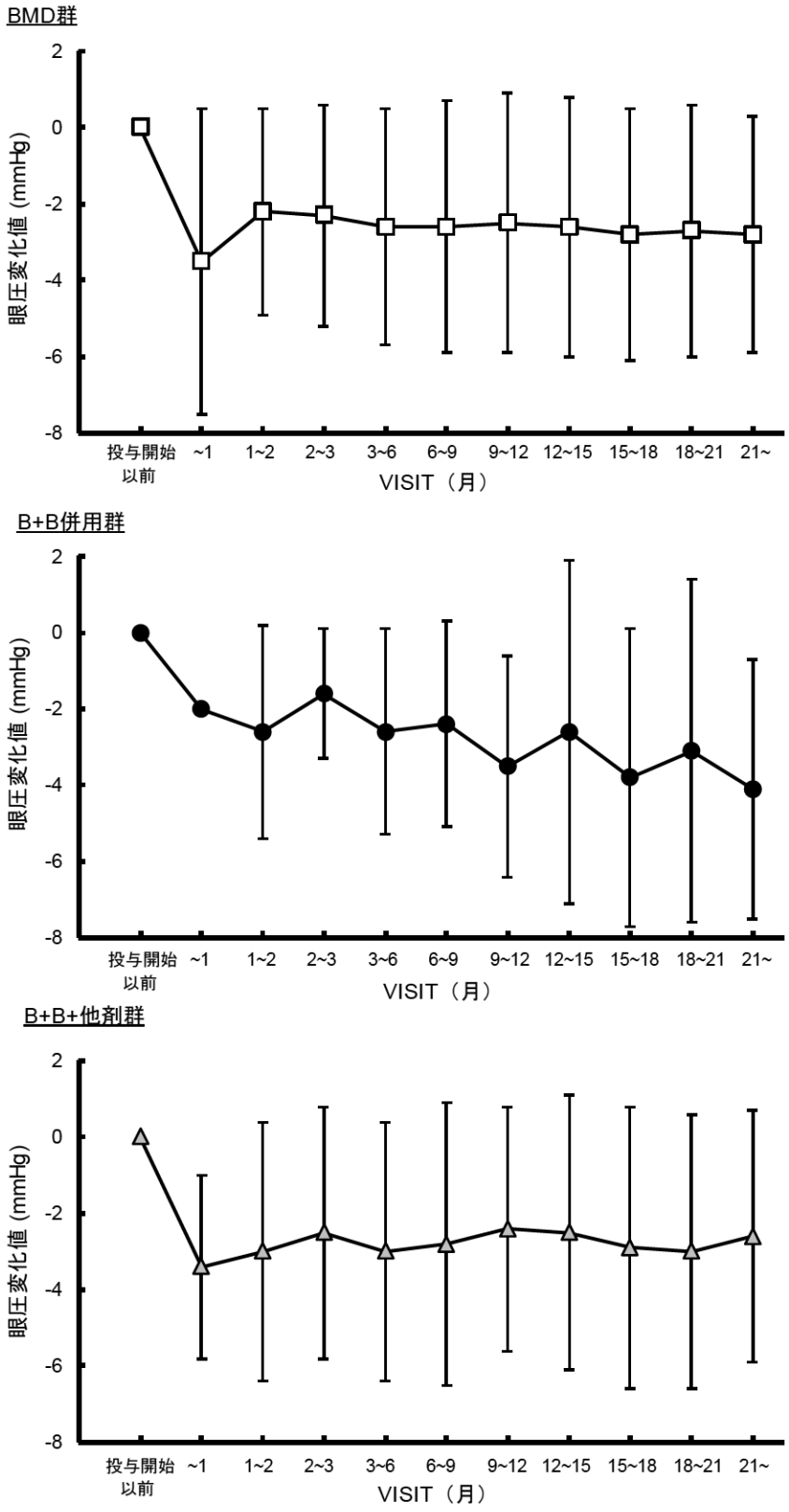
以上より、いずれの治療グループも、長期にわたる安定した眼圧下降効果が認められた。

表 2.7.3-33　眼圧変化値の推移（有効性解析対象患者）

		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
	最小値	-18.0	-16.0	-14.0	-18.0	-21.0	-21.0	-23.0	-24.0	-24.0	-24.0
	25%点	-5.0	-3.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0
	中央値	-3.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0
	75%点	-1.0	-1.0	-0.8	-1.0	-0.8	0.0	-0.5	-1.0	-1.0	-1.0
	最大値	2.0	4.0	6.0	7.0	10.0	5.8	6.0	9.0	5.0	5.0
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
	最小値	-2.0	-8.0	-3.0	-9.0	-8.0	-11.0	-12.0	-13.0	-11.0	-12.0
	25%点	-2.0	-4.3	-3.0	-5.0	-4.5	-4.5	-5.0	-6.0	-5.5	-6.0
	中央値	-2.0	-1.5	-2.0	-1.8	-2.0	-2.5	-1.0	-2.0	-2.5	-4.0
	75%点	-2.0	-0.5	-1.0	-1.0	0.1	-1.3	0.1	-1.0	-1.0	-1.0
	最大値	-2.0	0.0	1.0	1.0	1.0	-0.4	3.0	0.0	5.0	0.0
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
	最小値	-8.0	-12.0	-12.0	-16.0	-20.0	-14.0	-16.0	-18.0	-13.0	-14.0
	25%点	-5.0	-5.0	-4.0	-5.0	-4.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0	-4.0
	中央値	-3.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.7	-2.0	-2.4	-2.9	-3.0	-2.2
	75%点	-1.5	0.0	0.0	-1.0	-0.2	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0
	最大値	1.0	4.0	2.5	7.0	5.0	9.0	7.0	4.0	5.0	5.0
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
	最小値	-18.0	-16.0	-14.0	-18.0	-21.0	-21.0	-23.0	-24.0	-24.0	-24.0
	25%点	-5.0	-3.1	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-5.0	-4.0	-4.0
	中央値	-3.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0
	75%点	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-0.7	0.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
	最大値	2.0	4.0	6.0	7.0	10.0	9.0	7.0	9.0	5.0	5.0

単位：mmHg
CTD 5.3.5.4-1 表 3.1.1 を引用

図 2.7.3-7　眼圧変化値の経時推移図（有効性解析対象患者）



~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 5.3.5.4-1 表 3.1.1 から作図

2) 対象疾患別眼圧変化値及び眼圧変化率の経時的推移

B+B 併用群及び B+B+他剤群の患者数が少なかったため、対象疾患別の眼圧変化値を全体で評価した結果、有効性解析対象患者全体における対象疾患別の眼圧変化値の推移から、例数が少ない対象疾患はあるものの、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障、続発緑内障及び高眼圧症において眼圧下降効果が認められた。その効果は続発緑内障及び高眼圧症で高く、次いで原発開放隅角緑内障で高かった。

有効性解析対象患者全体における対象疾患別の眼圧変化率についても、同様の傾向がみられた。

3) ベースライン眼圧の分類別眼圧変化値及び眼圧変化率の経時的推移

B+B 併用群及び B+B+他剤群の患者数が少なかったため、ベースライン眼圧の分類別の眼圧変化値及び眼圧変化率を全体で評価した結果、有効性解析対象患者全体におけるベースライン眼圧の分類別の眼圧変化値の推移から、例数が少ない分類はあるものの、いずれの分類においても眼圧下降効果が認められた。その効果は高眼圧層で最も高く、次いで中眼圧層で高かった。

有効性解析対象患者全体におけるベースライン眼圧の分類別の眼圧変化率についても、同様の傾向がみられた。

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 3-02 試験及び 3-03 試験に組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.3-34、有効性解析対象例の背景因子を表 2.7.3-35 に示した。

いずれの背景因子も、各試験の投与群間で明らかな違いは認めず、また、2 試験間においても、ほぼ同様であった。

表 2.7.3-34　有効性を検討した試験に組み入れられた被験者の内訳：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	3-02			3-03			
投与群	BMD/BZM 例数（%）	BMD 例数（%）	合計 例数	BMD/BZM 例数（%）	BZM 例数（%）	併用 例数(%)	合計 例数
同意取得例	－	－	452	－	－	－	498
観察期用治験薬投与例	－	－	438	－	－	－	483
治療期組み入れ例	－	－	358	－	－	－	424
無作為化された被験者	178	177	355	182	178	64	424
治療期用治験薬投与例	178 (100.0)	177 (100.0)	355	182 (100.0)	177 (99.4)	64 (100.0)	423
治験完了例	172 (96.6)	173 (97.7)	345	180 (98.9)	173 (97.2)	61 (95.3)	414
治験未完了例	6 (3.4)	4 (2.3)	10	2 (1.1)	4 (2.2)	3 (4.7)	9
原疾患の悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
有害事象	2 (1.1)	1 (0.6)	3	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (3.1)	5
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
同意撤回	1 (0.6)	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.6)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1
スクリーニング脱落	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
その他	2 (1.1)	3 (1.7)	5	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1

－：該当せず

CTD 5.3.5.1-1 表 10-1 及び CTD 5.3.5.1-2 表 10-1 から作表

表 2.7.3-35　有効性解析対象例の背景因子（FAS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号			3-02			3-03			
投与群			BMD/BZM	BMD	合計	BMD/BZM	BZM	併用	合計
有効性解析対象例			173	177	350	181	176	61	418
対象疾患（有効性評価対象眼）	原発開放隅角緑内障（広義）		126 (72.8)	126 (71.2)	252 (72.0)	115 (63.5)	121 (68.8)	42 (68.9)	278 (66.5)
	高眼圧症		47 (27.2)	51 (28.8)	98 (28.0)	66 (36.5)	55 (31.3)	19 (31.1)	140 (33.5)
性別	男		87 (50.3)	91 (51.4)	178 (50.9)	79 (43.6)	87 (49.4)	27 (44.3)	193 (46.2)
	女		86 (49.7)	86 (48.6)	172 (49.1)	102 (56.4)	89 (50.6)	34 (55.7)	225 (53.8)
年齢	区分 1	20〜29	3 (1.7)	4 (2.3)	7 (2.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
		30〜39	5 (2.9)	12 (6.8)	17 (4.9)	12 (6.6)	4 (2.3)	2 (3.3)	18 (4.3)
		40〜49	21 (12.1)	14 (7.9)	35 (10.0)	24 (13.3)	25 (14.2)	6 (9.8)	55 (13.2)
		50〜59	34 (19.7)	38 (21.5)	72 (20.6)	36 (19.9)	30 (17.0)	17 (27.9)	83 (19.9)
		60〜69	52 (30.1)	55 (31.1)	107 (30.6)	57 (31.5)	67 (38.1)	18 (29.5)	142 (34.0)
		70〜79	49 (28.3)	45 (25.4)	94 (26.9)	41 (22.7)	33 (18.8)	16 (26.2)	90 (21.5)
		80〜	9 (5.2)	9 (5.1)	18 (5.1)	9 (5.0)	14 (8.0)	2 (3.3)	25 (6.0)
	区分 2	20〜64	79 (45.7)	89 (50.3)	168 (48.0)	102 (56.4)	83 (47.2)	31 (50.8)	216 (51.7)
		65〜	94 (54.3)	88 (49.7)	182 (52.0)	79 (43.6)	93 (52.8)	30 (49.2)	202 (48.3)
	平均値（歳）		62.7	61.5	NC	60.5	62.3	62.1	NC
	標準偏差（歳）		12.88	13.33	NC	12.88	12.72	11.84	NC
緑内障治療薬[1]	あり		137 (79.2)	133 (75.1)	270 (77.1)	127 (70.2)	134 (76.1)	46 (75.4)	307 (73.4)
	なし		36 (20.8)	44 (24.9)	80 (22.9)	54 (29.8)	42 (23.9)	15 (24.6)	111 (26.6)
合併症[1]（眼局所）	あり		118 (68.2)	112 (63.3)	230 (65.7)	108 (59.7)	102 (58.0)	42 (68.9)	252 (60.3)
	なし		55 (31.8)	65 (36.7)	120 (34.3)	73 (40.3)	74 (42.0)	19 (31.1)	166 (39.7)
合併症（眼局所以外）	あり		131 (75.7)	131 (74.0)	262 (74.9)	128 (70.7)	122 (69.3)	44 (72.1)	294 (70.3)
	なし		42 (24.3)	46 (26.0)	88 (25.1)	53 (29.3)	54 (30.7)	17 (27.9)	124 (29.7)

試験番号		3-02			3-03			
投与群		BMD/BZM	BMD	合計	BMD/BZM	BZM	併用	合計
治療期開始日の眼圧値 （2 時間値） （有効性評価対象眼）	低眼圧層： 18 mmHg 以上 20 mmHg 未満	102 (59.0)	105 (59.3)	207 (59.1)	90 (49.7)	84 (47.7)	32 (52.5)	206 (49.3)
	中眼圧層： 20 mmHg 以上 22 mmHg 未満	41 (23.7)	41 (23.2)	82 (23.4)	57 (31.5)	57 (32.4)	19 (31.1)	133 (31.8)
	高眼圧層： 22 mmHg 以上	30 (17.3)	31 (17.5)	61 (17.4)	34 (18.8)	35 (19.9)	10 (16.4)	79 (18.9)
スクリーニング検査日から 治療期開始日の眼圧変化値 （2 時間値） （有効性評価対象眼）	上昇層： 3 mmHg 以上	26 (15.0)	25 (14.1)	51 (14.6)	37 (20.4)	38 (21.6)	12 (19.7)	87 (20.8)
	不変層： −3 mmHg 超 3 mmHg 未満	116 (67.1)	118 (66.7)	234 (66.9)	112 (61.9)	111 (63.1)	38 (62.3)	261 (62.4)
	下降層： −3 mmHg 以下	31 (17.9)	34 (19.2)	65 (18.6)	32 (17.7)	27 (15.3)	11 (18.0)	70 (16.7)

単位（平均値及び標準偏差を除く）：例数（%）
1：左右眼どちらか一方でも該当した場合、あり
NC：集計せず
CTD 5.3.5.1-1 表 11-4 及び表 11-5 並びに CTD 5.3.5.1-2 表 11-5 及び表 11-6 から作表

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性を検討した 3-02 試験及び 3-03 試験の結果を以下に記載する。

1) BMD 群又は BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性の検証（主要評価項目）

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 群又は BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性検証の結果を表 2.7.3-36 に示した。

BMD/BZM 群は、治療期 4 週において BMD 群及び BZM 群に対し、いずれも優越性が検証された（3-02 試験：P=0.0109、3-03 試験：P<0.0001）ことから、BMD/BZM 投与により、BMD 単剤又は BZM 単剤投与よりも優れた眼圧下降効果を得られることが示された。

表 2.7.3-36　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 群又は BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性検証（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験及び 3-03 試験

	統計量	3-02 試験		3-03 試験	
		BMD/BZM	BMD	BMD/BZM	BZM
治療期 4 週	例数	173	177	181	176
	平均値	-2.9	-2.4	-3.7	-1.7
	標準偏差	2.0	2.0	2.1	1.9
	点推定値	-0.6	−	-2.0	−
	95%両側 CI	-1.0, -0.1	−	-2.4, -1.5	−
	P 値	P=0.0109	−	P <0.0001	−

単位：mmHg
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-10 及び CTD 5.3.5.1-2 表 11-11 から作表

2) 眼圧変化値

治療期開始日の眼圧値及び治療期の眼圧変化値を表 2.7.3-37 に示した。

治療期 2 週及び 4 週における BMD/BZM 群の眼圧変化値は、BMD 群又は BZM 群より低値を示し、併用群と同程度であった。また、3-02 試験と比較し 3-03 試験でより低値であった。

以上の結果から、BMD/BZM 投与において、BMD 単剤又は BZM 単剤投与よりも優れた眼圧下降効果を得られることが示された。

表 2.7.3-37　治療期開始日の眼圧値及び治療期の眼圧変化値（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号		3-02				3-03					
投与群		BMD/BZM		BMD		BMD/BZM		BZM		併用	
VISIT・測定項目／測定ポイント		例数	平均値±標準偏差（mmHg）	例数	平均値±標準偏差（mmHg）	例数	平均値±標準偏差（mmHg）	例数	平均値±標準偏差（mmHg）	例数	平均値±標準偏差（mmHg）
治療期開始日の眼圧値	0 時間値	173	21.2±2.3	177	21.1±2.4	181	20.7±2.0	176	20.6±1.9	61	20.5±2.0
	2 時間値	173	19.9±2.1	177	19.8±2.1	181	20.1±2.0	176	20.0±1.9	61	19.8±1.8
	0 時間値と 2 時間値の平均値	173	20.5±2.1	177	20.5±2.2	181	20.4±1.9	176	20.3±1.9	61	20.2±1.8
治療期 2 週の眼圧変化値	0 時間値	171	-2.2±1.9	173	-1.3±1.9	180	-2.3±2.0	174	-1.2±1.9	60	-2.3±2.1
	2 時間値	171	-2.7±1.9	173	-2.0±2.1	180	-3.6±2.2	174	-1.5±1.6	60	-3.2±2.1
	0 時間値と 2 時間値の平均値	171	-2.5±1.6	173	-1.6±1.8	180	-2.9±1.8	174	-1.4±1.5	60	-2.7±1.9
治療期 4 週の眼圧変化値	0 時間値	172	-2.6±2.0	173	-1.6±2.0	180	-2.5±2.1	173	-1.6±2.0	59	-2.4±1.9
	2 時間値	172	-2.9±2.0	173	-2.4±2.1	180	-3.7±2.1	173	-1.7±1.9	59	-3.4±2.4
	0 時間値と 2 時間値の平均値	172	-2.7±1.8	173	-2.0±1.8	180	-3.1±1.9	173	-1.6±1.7	59	-2.9±1.9
治療期 4 週又は中止脱落時の眼圧変化値	0 時間値	172	-2.6±2.0	175	-1.6±2.0	180	-2.5±2.1	175	-1.6±2.0	60	-2.4±1.8
	2 時間値	173	-2.9±2.0	175	-2.4±2.0	180	-3.7±2.1	175	-1.7±1.9	59	-3.4±2.4
	0 時間値と 2 時間値の平均値	172	-2.7±1.8	175	-2.0±1.8	180	-3.1±1.9	175	-1.7±1.7	59	-2.9±1.9

CTD 5.3.5.1-1 表 11-11 及び表 11-14 並びに CTD 5.3.5.1-2 表 11-12 及び表 11-15 から作表

3) 眼圧変化率

治療期開始日の眼圧値及び治療期の眼圧変化率を表 2.7.3-38 に示した。

治療期 2 週及び 4 週における BMD/BZM 群の眼圧変化率は、BMD 群又は BZM 群より低値を示し、併用群と同程度であった。また、いずれの測定ポイントにおいても、3-02 試験と比較し 3-03 試験でより低値であった。

以上の結果から、BMD/BZM 投与において、BMD 単剤又は BZM 単剤投与よりも優れた眼圧下降効果を得られることが示された。

表 2.7.3-38　治療期開始日の眼圧値及び治療期の眼圧変化率（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号		3-02				3-03					
投与群		BMD/BZM		BMD		BMD/BZM		BZM		併用	
VISIT・測定項目／測定ポイント		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
治療期開始日の眼圧値	0 時間値	173	21.2±2.3	177	21.1±2.4	181	20.7±2.0	176	20.6±1.9	61	20.5±2.0
	2 時間値	173	19.9±2.1	177	19.8±2.1	181	20.1±2.0	176	20.0±1.9	61	19.8±1.8
	0 時間値と 2 時間値の平均値	173	20.5±2.1	177	20.5±2.2	181	20.4±1.9	176	20.3±1.9	61	20.2±1.8
治療期 2 週の眼圧変化率	0 時間値	171	-10.5±8.8	173	-6.1±9.3	180	-10.9±9.7	174	-5.9±9.2	60	-10.9±9.9
	2 時間値	171	-14.0±9.9	173	-10.2±10.4	180	-17.7±10.3	174	-7.7±7.8	60	-15.9±10.2
	0 時間値と 2 時間値の平均値	171	-12.2±8.1	173	-8.2±8.9	180	-14.3±8.7	174	-6.9±7.3	60	-13.4±8.9
治療期 4 週の眼圧変化率	0 時間値	172	-12.2±9.4	173	-7.6±9.9	180	-12.3±10.2	173	-7.7±9.7	59	-11.6±8.4
	2 時間値	172	-14.8±10.3	173	-12.1±10.5	180	-18.1±10.3	173	-8.5±9.3	59	-17.1±11.6
	0 時間値と 2 時間値の平均値	172	-13.5±8.7	173	-9.8±9.0	180	-15.2±9.2	173	-8.2±8.5	59	-14.4±8.8
治療期 4 週又は中止脱落時の眼圧変化率	0 時間値	172	-12.2±9.4	175	-7.5±9.8	180	-12.3±10.2	175	-7.9±9.7	60	-11.7±8.3
	2 時間値	173	-14.9±10.3	175	-12.0±10.5	180	-18.1±10.3	175	-8.6±9.3	59	-17.1±11.6
	0 時間値と 2 時間値の平均値	172	-13.5±8.7	175	-9.8±9.0	180	-15.2±9.2	175	-8.3±8.5	59	-14.4±8.8

単位（平均値±標準偏差）：眼圧値（mmHg）、眼圧変化率（%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-11 及び表 11-16 並びに CTD 5.3.5.1-2 表 11-12 及び表 11-17 から作表

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

1) 背景因子別の眼圧下降効果の比較：眼圧変化値

3-02 試験及び 3-03 試験それぞれの治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）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。背景因子別（BMD/BZM 群）の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）（FAS）を表 2.7.3-39 に示した。

3-02 試験における BMD/BZM 群の治療期 4 週の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）の平均値及び標準偏差は、以下のとおりであった。

［対象疾患別］

・原発開放隅角緑内障（広義）：−3.0±2.1 mmHg

・高眼圧症：−2.7±2.0 mmHg

［性別］

・男：−3.1±2.1 mmHg

・女：−2.7±1.9 mmHg

［眼圧値（治療期開始日 2 時間値）別］

・低眼圧層（18 mmHg 以上 20 mmHg 未満）：−2.8±2.0 mmHg

・中眼圧層（20 mmHg 以上 22 mmHg 未満）：−3.3±1.7 mmHg

・高眼圧層（22 mmHg 以上）：−2.8±2.5 mmHg

BMD/BZM 群と BMD 群の治療期 4 週の眼圧変化値の差の点推定値（95%両側 CI）は、以下のとおりであった。

［対象疾患別］

・原発開放隅角緑内障（広義）：−0.6（−1.1～−0.1）mmHg

・高眼圧症：−0.3（−1.1～0.5）mmHg

［性別］

・男：−0.8（−1.4～−0.2）mmHg

・女：−0.3（−0.9～0.3）mmHg

［眼圧値（治療期開始日 2 時間値）別］

・低眼圧層（18 mmHg 以上 20 mmHg 未満）：−0.3（−0.9～0.2）mmHg

・中眼圧層（20 mmHg 以上 22 mmHg 未満）：−1.3（−2.2～−0.5）mmHg

・高眼圧層（22 mmHg 以上）：−0.2（−1.4～1.0）mmHg

3-03 試験における BMD/BZM 群の治療期 4 週の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）の平均値及び標準偏差は、以下のとおりであった。

［対象疾患別］

・原発開放隅角緑内障（広義）：−3.8±2.1 mmHg

・高眼圧症：−3.5±2.2 mmHg

［性別］

・男：−3.8±2.5 mmHg

・女：−3.6±1.9 mmHg

［眼圧値（治療期開始日 2 時間値）別］

・低眼圧層（18 mmHg 以上 20 mmHg 未満）：−3.2±1.9 mmHg

・中眼圧層（20 mmHg 以上 22 mmHg 未満）：−3.7±2.3 mmHg
・高眼圧層（22 mmHg 以上）：−5.0±1.9 mmHg

BMD/BZM 群と BZM 群の治療期 4 週の眼圧変化値の差の点推定値（95%両側 CI）は、以下のとおりであった。

［対象疾患別］
・原発開放隅角緑内障（広義）：−1.9（−2.4〜−1.4）mmHg
・高眼圧症：−2.2（−3.0〜−1.5）mmHg
［性別］
・男：−1.8（−2.5〜−1.1）mmHg
・女：−2.1（−2.7〜−1.6）mmHg
［眼圧値（治療期開始日 2 時間値）別］
・低眼圧層（18 mmHg 以上 20 mmHg 未満）：−1.3（−1.8〜−0.7）mmHg
・中眼圧層（20 mmHg 以上 22 mmHg 未満）：−2.5（−3.3〜−1.7）mmHg
・高眼圧層（22 mmHg 以上）：−2.9（−3.9〜−1.9）mmHg

以上のことから、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は主要評価項目での FAS 全体の結果と同様の良好な眼圧下降効果が認められた。

表 2.7.3-39　治療期 4 週における背景因子別及び治療期用治験薬投与後の因子別の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号		3-02				3-03			
項目		投与群	眼圧変化値（LOCF）（治療期 4 週）		BMD/BZM vs BMD	投与群	眼圧変化値（LOCF）（治療期 4 週）		BMD/BZM vs BZM
			例数	平均値±標準偏差	点推定値 95%両側 CI		例数	平均値±標準偏差	点推定値 95%両側 CI
対象疾患（有効性評価対象眼）	原発開放隅角緑内障（広義）	BMD/BZM	126	-3.0±2.1	-0.6	BMD/BZM	115	-3.8±2.1	-1.9
		BMD	126	-2.4±2.0	-1.1, -0.1	BZM	121	-1.9±1.9	-2.4, -1.4
		–	–	–	–	併用	41	-3.6±2.5	–
	高眼圧症	BMD/BZM	47	-2.7±2.0	-0.3	BMD/BZM	66	-3.5±2.2	-2.2
		BMD	51	-2.3±2.0	-1.1, 0.5	BZM	55	-1.3±1.9	-3.0, -1.5
		–	–	–	–	併用	19	-3.0±2.0	–
性別	男	BMD/BZM	87	-3.1±2.1	-0.8	BMD/BZM	79	-3.8±2.5	-1.8
		BMD	91	-2.4±2.1	-1.4, -0.2	BZM	87	-1.9±1.9	-2.5, -1.1
		–	–	–	–	併用	27	-3.3±2.8	–
	女	BMD/BZM	86	-2.7±1.9	-0.3	BMD/BZM	102	-3.6±1.9	-2.1
		BMD	86	-2.4±2.0	-0.9, 0.3	BZM	89	-1.5±1.9	-2.7, -1.6
		–	–	–	–	併用	33	-3.5±2.0	–
治療期開始日の眼圧値（2 時間値）（mmHg）（有効性評価対象眼）	低眼圧層：18 mmHg 以上 20 mmHg 未満	BMD/BZM	102	-2.8±2.0	-0.3	BMD/BZM	90	-3.2±1.9	-1.3
		BMD	105	-2.5±2.0	-0.9, 0.2	BZM	84	-1.9±1.6	-1.8, -0.7
		–	–	–	–	併用	32	-3.2±2.1	–
	中眼圧層：20 mmHg 以上 22 mmHg 未満	BMD/BZM	41	-3.3±1.7	-1.3	BMD/BZM	57	-3.7±2.3	-2.5
		BMD	41	-1.9±2.0	-2.2, -0.5	BZM	57	-1.2±1.9	-3.3, -1.7
		–	–	–	–	併用	18	-3.3±2.1	–
	高眼圧層：22 mmHg 以上	BMD/BZM	30	-2.8±2.5	-0.2	BMD/BZM	34	-5.0±1.9	-2.9
		BMD	31	-2.6±2.3	-1.4, 1.0	BZM	35	-2.1±2.2	-3.9, -1.9
		–	–	–	–	併用	10	-4.5±3.3	–

単位：mmHg
–：該当なし
点推定値：BMD/BZM 群−BMD 群（3-02 試験）又は BMD/BZM 群−BZM 群（3-03 試験）
有意水準：両側 5%
CTD 5.3.5.1-1 表 14-67 及び CTD 5.3.5.1-2 表 14-69 から作表

2) 緑内障治療薬別の眼圧下降効果の比較：眼圧変化値

3-02 試験及び 3-03 試験における観察期開始日から過去 28 日以内に使用した緑内障治療薬別の治療期 4 週の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）（FAS）を表 2.7.3-40 に示した（両試験ともいずれかの投与群で被験者数が 0 例であった項目は除く）。

緑内障治療薬別の治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）について、いずれの試験においても、被験者が少数であったプロスタグランジン製剤+β 遮断薬等で多少の偏りはあるものの、投与群内での層間又は各層の投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3-40　治療期 4 週における緑内障治療薬別の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	3-02				3-03			
項目	投与群	眼圧変化値（LOCF）（治療期 4 週）		BMD/BZM vs BMD	投与群	眼圧変化値（LOCF）（治療期 4 週）		BMD/BZM vs BZM
		例数	平均値±標準偏差	点推定値 95%両側 CI		例数	平均値±標準偏差	点推定値 95%両側 CI
緑内障治療薬なし	BMD/BZM	38	-3.2±2.4	-1.0	BMD/BZM	55	-3.7±2.3	-2.3
	BMD	46	-2.2±1.8	-1.9, -0.1	BZM	46	-1.4±1.9	-3.2, -1.5
	−	−	−	−	併用	16	-3.0±2.2	−
プロスタグランジン製剤	BMD/BZM	45	-3.2±1.7	-0.5	BMD/BZM	46	-3.5±2.1	-1.5
	BMD	45	-2.7±2.4	-1.3, 0.4	BZM	50	-2.0±1.9	-2.3, -0.7
	−	−	−	−	併用	16	-3.7±2.0	−
β 遮断薬	BMD/BZM	15	-2.6±1.7	0.2	BMD/BZM	13	-3.7±1.6	-1.0
	BMD	14	-2.8±2.6	-1.4, 1.9	BZM	14	-2.6±1.3	-2.2, 0.2
	−	−	−	−	併用	3	-4.2±2.0	−
炭酸脱水酵素阻害薬	BMD/BZM	0	−	−	BMD/BZM	7	-3.9±1.2	-3.9
	BMD	3	-3.0±1.7	−	BZM	4	0.0±0.8	-5.5, -2.4
	−	−	−	−	併用	1	-3.0	−
α_2 作動薬	BMD/BZM	6	-3.7±1.6	-1.2	BMD/BZM	2	-5.0±0.0	−
	BMD	11	-2.5±1.5	-2.9, 0.5	BZM	0	−	−
	−	−	−	−	併用	1	-1.0	−
配合剤	BMD/BZM	37	-2.4±2.0	-0.2	BMD/BZM	23	-3.8±1.9	-2.1
	BMD	32	-2.1±1.9	-1.2, 0.7	BZM	35	-1.7±1.8	-3.1, -1.1
	−	−	−	−	併用	12	-3.7±3.3	−
プロスタグランジン製剤+β 遮断薬	BMD/BZM	3	-1.0±1.7	2.0	BMD/BZM	2	-2.0±1.4	-0.5
	BMD	3	-3.0±2.0	-2.2, 6.2	BZM	2	-1.5±0.7	-5.3, 4.3
	−	−	−	−	併用	2	-5.5±0.7	−
プロスタグランジン製剤+α_2 作動薬	BMD/BZM	4	-2.9±1.2	-1.5	BMD/BZM	2	-1.5±0.7	−
	BMD	4	-1.4±1.9	-4.2, 1.2	BZM	0	−	−
	−	−	−	−	併用	1	-4.5	−
プロスタグランジン製剤+炭酸脱水酵素阻害薬	BMD/BZM	2	-4.8±2.5	-2.8	BMD/BZM	1	-3.0	−
	BMD	1	-2.0	-41.3, 35.8	BZM	1	-2.5	−
	−	−	−	−	併用	1	1.0	−
その他	BMD/BZM	21	-2.8±2.2	-0.8	BMD/BZM	29	-3.9±2.5	-2.2
	BMD	18	-2.0±2.1	-2.2, 0.6	BZM	23	-1.7±2.0	-3.5, -0.9
	−	−	−	−	併用	7	-3.4±2.0	−

単位：mmHg
−：該当なし
点推定値：BMD/BZM 群−BMD 群（3-02 試験）又は BMD/BZM 群−BZM 群（3-03 試験）
有意水準：両側 5%
「+」で結合されている薬剤は、多剤併用例を示した。同分類の薬剤が複数入力されていた場合、また、配合剤と単剤の組み合わせで使用されている場合について、「その他」として集計した。
CTD 5.3.5.1-1 表 14-71 及び CTD 5.3.5.1-2 表 14-73 から作表

3) 対象疾患別の眼圧下降効果の比較：眼圧変化値

3-02 試験及び 3-03 試験における治療期 4 週の対象疾患別の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）（FAS）を表 2.7.3-41 に示した。

対象疾患別の治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）について、いずれの試験においても、投与群内での層間又は各層の投与群間で大きな違いは認めなかった。

表 2.7.3-41　治療期 4 週における対象疾患別の眼圧変化値（2 時間値）（LOCF）（有効性評価対象眼）（FAS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	3-02				3-03			
項目	投与群	眼圧変化値（LOCF）（治療期 4 週）		BMD/BZM vs BMD	投与群	眼圧変化値（LOCF）（治療期 4 週）		BMD/BZM vs BZM
		例数	平均値±標準偏差	点推定値 95%両側 CI		例数	平均値±標準偏差	点推定値 95%両側 CI
原発開放隅角緑内障（広義）	BMD/BZM	126	-3.0±2.1	-0.6	BMD/BZM	115	-3.8±2.1	-1.9
	BMD	126	-2.4±2.0	-1.1, -0.1	BZM	121	-1.9±1.9	-2.4, -1.4
	−	−	−	−	併用	41	-3.6±2.5	−
原発開放隅角緑内障	BMD/BZM	87	-3.1±2.0	-0.7	BMD/BZM	79	-3.5±2.1	-1.4
	BMD	89	-2.4±2.1	-1.3, -0.1	BZM	89	-2.1±1.7	-2.0, -0.8
	−	−	−	−	併用	26	-3.8±2.4	−
Preperimetric glaucoma	BMD/BZM	39	-2.9±2.2	-0.5	BMD/BZM	36	-4.4±1.9	-3.1
	BMD	37	-2.4±2.1	-1.5, 0.4	BZM	32	-1.3±2.1	-4.0, -2.1
	−	−	−	−	併用	15	-3.3±2.8	−
高眼圧症	BMD/BZM	47	-2.7±2.0	-0.3	BMD/BZM	66	-3.5±2.2	-2.2
	BMD	51	-2.3±2.0	-1.1, 0.5	BZM	55	-1.3±1.9	-3.0, -1.5
	−	−	−	−	併用	19	-3.0±2.0	−

単位：mmHg
−：該当なし
点推定値：BMD/BZM 群−BMD 群（3-02 試験）又は BMD/BZM 群−BZM 群（3-03 試験）
有意水準：両側 5%
CTD 5.3.5.1-1 表 14-73 及び CTD 5.3.5.1-2 表 14-75 から作表

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

BMD/BZM は α_2 受容体作動薬（ブリモニジン酒石酸塩）及び炭酸脱水酵素阻害薬（ブリンゾラミド）を配合する懸濁性点眼剤である。本邦において、ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドは、いずれも緑内障又は高眼圧症の患者の眼圧下降を目的として、それぞれアイファガン及びエイゾプト®懸濁性点眼液 1%として承認されており、両剤の有効性及び安全性は確立されている。また、両剤の併用実績は十分にある [1)]。BMD/BZM の用法・用量は、これらブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドの各点眼剤の承認用法・用量と同じである 0.1%及び 1%とし、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼で 3-02 試験及び 3-03 試験を実施した。

BMD を対照とした 3-02 試験では、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）（LOCF）において、BMD/BZM 群の BMD 群に対する優越性が検証された。また、BZM を対照とした 3-03 試験でも、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）（LOCF）において、BMD/BZM 群の BZM 群に対する優越性が検証することができ、両試験から BMD 及び BZM による相加的な眼圧下降効果が確認され、BMD/BZM 群の眼圧下降効果は併用群と同程度であった。また、BMD/BZM 群に新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、1 回 1 滴、1 日 2 回を用法・用量とする BMD/BZM を臨床に用いることに問題はないものと考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性については、BMD/BZM に配合されている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の解析結果から検討した。その結果、1 年以上（360 日超）の長期投与において、投与開始以降評価終了までの間、眼圧変化値は、BMD 群−2.2±2.7 mmHg［1〜2 ヵ月（30 日超 60 日以下）］〜−3.5±4.0 mmHg［〜1 ヵ月（1 日超 30 日以下）］、B+B 併用群−1.6±1.7 mmHg［2〜3 ヵ月（60 日超 90 日以下）］〜−4.1±3.4 mmHg［21 ヵ月〜（630 日超 745 日以下）］、B+B+他剤群−2.4±3.2 mmHg［9〜12 ヵ月（270 日超 360 日以下）］〜−3.4±2.4 mmHg［〜1 ヵ月（1 日超 30 日以下）］の範囲で推移し、長期にわたる眼圧下降効果が認められた。

2.7.3.6 付録

該当なし。