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

2.7.4 臨床的安全性の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性試験の概要 4
2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.2.1 1-01 試験（単回投与試験） 7
2.7.4.1.2.2 3-02 試験（BMD 対照 4 週間投与試験） 8
2.7.4.1.2.3 3-03 試験（BZM 対照 4 週間投与試験） 8
2.7.4.1.3 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.1.3.1 1-01 試験（単回投与試験） 9
2.7.4.1.3.2 3-02 試験及び 3-03 試験（BMD/BZM 対照 4 週間投与試験） 9
2.7.4.1.3.3 長期投与における安全性評価（使用成績調査データ） 12
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象及び副作用 35
2.7.4.2.1.2 死亡 37
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 37
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 38
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 40
2.7.4.3 臨床検査値の評価 41
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 41
2.7.4.4.1 眼科学的検査 41
2.7.4.4.2 眼科的所見 41
2.7.4.4.3 眼底検査 41
2.7.4.4.4 視野検査 41
2.7.4.4.5 血圧・脈拍数 41
2.7.4.4.6 免疫検査 42
2.7.4.4.7 妊娠検査 42
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 42
2.7.4.5.1 内因性要因 42
2.7.4.5.2 外因性要因 43
2.7.4.5.3 薬物相互作用 44
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 44
2.7.4.5.5 過量投与 44
2.7.4.5.6 薬物乱用 44
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 44

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 44
2.7.4.6 市販後データ 45
2.7.4.7 付録 45

2.7.4 臨床的安全性の概要

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.4-1 に示した。

表 2.7.4-1　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	内容
AD 分類	Area/Density 分類（びまん性表層角膜炎重症度分類）
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
C/D 比	Cup/Disc ratio（陥凹／乳頭径比）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
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）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SS	Safety Set（安全性解析対象集団）
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）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性試験の概要

ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドを主成分とする 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）の安全性評価は、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）の計 3 試験で実施した。

健康成人を対象とした 1-01 試験では、BMD/BZM、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤（以下、BMD）又は 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤（以下、BZM）を投与したときの薬物動態及び安全性について検討した。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 を対照とし優越性の検証を行った。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 を対照とし優越性の検証を行った。また、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。

また、[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]（[redacted]、[redacted]）の[redacted]から、[redacted]を[redacted]し、[redacted]の[redacted]における安全性を評価した。

安全性に関する試験の要約を表 2.7.4-2 に示した。また、アイファガン使用成績調査（以下、使用成績調査）の概略は CTD 2.7.3 表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.4-2　安全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	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	国内 1 施設 [redacted]	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）	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	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）	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	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	国内 434 施設	2012.12～2017.12 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

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

1) 安全性の評価

安全性解析対象集団（Safety Set: SS）は、1-01 試験では、治験薬の投与を一度でも受けた被験者から初診時以降の再来院がない等の理由により安全性が評価できなかった被験者を除外した集団とした。3-02 試験及び 3-03 試験では、治療期に組み入れられたすべての被験者のうち、治療期用治験薬の投与を一度も受けなかった被験者及び初診時（治療期開始日）以降の再来院がない等の理由により安全性が評価できなかった被験者を除外した集団とした。使用成績調査データに基づく集計解析では、全安全性評価対象症例のうち、併用薬剤の有無が不明な患者及び治療グループの区分に該当しない患者を除外した集団とした。

2) 有害事象

(1) 有害事象の定義

「有害事象」とは、治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。同意取得時から治療期終了までの被験者の妊娠は、原則、有害事象とはしなかった。

また、1-01 試験では、臨床検査で臨床上問題となる検査値の変動が認められた場合は、その原因疾患を特定し疾患名を有害事象として取り扱った。原因疾患を特定できない場合は、検査値の変動を有害事象として取り扱った。

a) 程度分類

有害事象の程度は、症状に応じて、「軽度、中等度、重度」の 3 分類とした。使用成績調査では、程度の分類は行わなかった。

b) 重篤度分類

重篤度は、「非重篤、重篤」の 2 分類とした。

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものとした。

- 死亡症例
- 死亡につながるおそれ（有害事象発生時に被験者が死の危険にさらされた）
- 障害（日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの）
- 障害につながるおそれ
- 治療のための入院
- 治療のための入院期間の延長
- 上記の 6 項目に準じて、重篤であると認めた症例
- 後世代における先天性の疾病又は異常

なお、以下に記載する理由での入院については重篤な有害事象とはみなさなかった。

- 本治験の対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は治験参加前から計画された治療のための入院であり、治験薬の投与開始以降に悪化していない場合
- 全身状態の悪化を伴わない、社会的事由及び介護者の一時休息のための入院

c) 転帰分類

有害事象の転帰は、「回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明」の 6 分類とした。

d) 因果関係判定基準

治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合は副作用とした。

3) 安全性の評価項目

各試験の安全性の評価項目を表 2.7.4-3 に示した。

各試験で観察された有害事象はすべて国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J: MedDRA/J）Version 21.1 で読み替え、器官別大分類（System Organ Class: SOC）及び基本語（Preferred Term: PT）で記載した。

表 2.7.4-3　安全性の評価項目：1-01 試験、3-02 試験、3-03 試験及び使用成績調査

試験番号	1-01	3-02	3-03	使用成績調査
医師の診察	所見及び自覚症状問診	－	－	－
有害事象及び副作用	程度及び発現割合	程度及び発現割合	程度及び発現割合	発現割合
眼科学的検査	最高矯正視力 眼科的所見 　結膜、眼瞼、角膜 瞳孔径 眼圧 眼底	最高矯正視力 眼科的所見 　結膜、眼瞼、角膜 眼底 　緑内障性異常所見、 　C/D 比 視野 　緑内障性視野異常所見	最高矯正視力 眼科的所見 　結膜、眼瞼、角膜 眼底 　緑内障性異常所見、 　C/D 比 視野 　緑内障性視野異常所見	眼圧 視野
理学的検査	収縮期血圧・拡張期血圧 脈拍数 体温	収縮期血圧・拡張期血圧 脈拍数	収縮期血圧・拡張期血圧 脈拍数	－
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査	－	－	－
妊娠検査	実施	実施	実施	実施

－：安全性の評価項目としては設定せず
C/D 比：Cup/Disc ratio

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　1-01 試験（単回投与試験）

……5.3.3.1-1

SS における投与期間別被験者数を表 2.7.4-4 に示した。

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 回 1 滴、単回点眼投与し、安全性を検討した。

点眼遵守状況は、いずれの投与群も全例で両眼に 1 回 1 滴、単回点眼投与された。

表 2.7.4-4　投与期間別被験者数（SS）：1-01 試験

投与群	被験者数	投与期間 1 日
BMD/BZM	6	6
BMD	6	6
BZM	6	6

例数
CTD 5.3.3.1-1 表 14-10 から作表

2.7.4.1.2.2 3-02 試験（BMD 対照 4 週間投与試験）

……5.3.5.1-1

SS における投与期間別被験者数を表 2.7.4-5 に示した。

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。

治療期用治験薬の投与期間の平均値及び標準偏差は、BMD/BZM 群 28.4±4.01 日、BMD 群 28.9±1.99 日であった。治療期開始日から治療期終了日までの点眼遵守状況は、BMD/BZM 群及び BMD 群（以下、同順）でそれぞれ、「95%以上 100%以下」166 例（93.3%）及び 168 例（94.9%）、「75%以上 95%未満」7 例（3.9%）及び 9 例（5.1%）であり、良好であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-82 参照）。

表 2.7.4-5 投与期間別被験者数（SS）：3-02 試験

投与群	被験者数	投与期間（例数）		平均値±標準偏差（日）	範囲（日）
		1～14 日	15 日～		
BMD/BZM	178	6	172	28.4±4.01	2～32
BMD	177	0	177	28.9±1.99	15～32

CTD 5.3.5.1-1 表 14-77 及び表 14-78 から作表

2.7.4.1.2.3 3-03 試験（BZM 対照 4 週間投与試験）

……5.3.5.1-2

SS における投与期間別被験者数を表 2.7.4-6 に示した。

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 の併用のいずれかを 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。

治療期用治験薬の投与期間の平均値及び標準偏差は、BMD/BZM 群 28.8±2.21 日、BZM 群 28.5±2.44 日、併用群 27.8±4.84 日であった。治療期開始日から治療期終了日までの点眼遵守状況は、BMD/BZM 群、BZM 群及び併用群（以下、同順）でそれぞれ、「95%以上 100%以下」170 例（93.4%）、164 例（92.7%）及び 57 例（90.5%）、「75%以上 95%未満」10 例（5.5%）、11 例（6.2%）及び 4 例（6.3%）であり、良好であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-84 参照）。

表 2.7.4-6 投与期間別被験者数（SS）：3-03 試験

投与群	被験者数	投与期間（例数）		平均値±標準偏差（日）	範囲（日）
		1～14 日	15～36 日		
BMD/BZM	182	1	181	28.8±2.21	3～32
BZM	177	2	175	28.5±2.44	8～32
併用	64	3	61	27.8±4.84	1～32

CTD 5.3.5.1-2 表 14-79 及び表 14-80 から作表

2.7.4.1.3 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 1-01 試験（単回投与試験）

健康成人を対象とした 1-01 試験の SS は 18 例で、性別は男女各 9 例、年齢は 20～31 歳、平均値及び標準偏差は 23.4±3.58 歳であった。

2.7.4.1.3.2 3-02 試験及び 3-03 試験（BMD/BZM 対照 4 週間投与試験）

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 3-02 試験及び 3-03 試験の SS の背景因子を表 2.7.4-7 に示した。2 試験の背景因子の分布に大きな違いはなかった。

表 2.7.4-7　背景因子（SS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号			3-02			3-03			
試験区分			第 III 相比較試験						
投与群			BMD/BZM	BMD	合計	BMD/BZM	BZM	併用	合計
安全性性解析対象例			178	177	355	182	177	64	423
対象疾患 （有効性評価対象眼）	原発開放隅角緑内障（広義） 高眼圧症		128 (71.9) 50 (28.1)	126 (71.2) 51 (28.8)	254 (71.5) 101 (28.5)	116 (63.7) 66 (36.3)	122 (68.9) 55 (31.1)	43 (67.2) 21 (32.8)	281 (66.4) 142 (33.6)
性別	男 女		89 (50.0) 89 (50.0)	91 (51.4) 86 (48.6)	180 (50.7) 175 (49.3)	79 (43.4) 103 (56.6)	87 (49.2) 90 (50.8)	28 (43.8) 36 (56.3)	194 (45.9) 229 (54.1)
年齢（歳）	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 (2.8)	12 (6.8)	17 (4.8)	12 (6.6)	5 (2.8)	2 (3.1)	19 (4.5)
		40～49	21 (11.8)	14 (7.9)	35 (9.9)	24 (13.2)	25 (14.1)	6 (9.4)	55 (13.0)
		50～59	35 (19.7)	38 (21.5)	73 (20.6)	36 (19.8)	30 (16.9)	18 (28.1)	84 (19.9)
		60～69	54 (30.3)	55 (31.1)	109 (30.7)	57 (31.3)	67 (37.9)	20 (31.3)	144 (34.0)
		70～79	51 (28.7)	45 (25.4)	96 (27.0)	42 (23.1)	33 (18.6)	16 (25.0)	91 (21.5)
		80～	9 (5.1)	9 (5.1)	18 (5.1)	9 (4.9)	14 (7.9)	2 (3.1)	25 (5.9)
	区分 2	20～64	80 (44.9)	89 (50.3)	169 (47.6)	102 (56.0)	84 (47.5)	32 (50.0)	218 (51.5)
		65～	98 (55.1)	88 (49.7)	186 (52.4)	80 (44.0)	93 (52.5)	32 (50.0)	205 (48.5)
緑内障治療薬 [1]	あり なし		140 (78.7) 38 (21.3)	133 (75.1) 44 (24.9)	273 (76.9) 82 (23.1)	128 (70.3) 54 (29.7)	134 (75.7) 43 (24.3)	48 (75.0) 16 (25.0)	310 (73.3) 113 (26.7)
合併症 （眼局所 [1]）	あり なし		121 (68.0) 57 (32.0)	112 (63.3) 65 (36.7)	233 (65.6) 122 (34.4)	109 (59.9) 73 (40.1)	102 (57.6) 75 (42.4)	42 (65.6) 22 (34.4)	253 (59.8) 170 (40.2)
合併症 （眼局所以外）	あり なし		136 (76.4) 42 (23.6)	131 (74.0) 46 (26.0)	267 (75.2) 88 (24.8)	129 (70.9) 53 (29.1)	122 (68.9) 55 (31.1)	47 (73.4) 17 (26.6)	298 (70.4) 125 (29.6)
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		107 (60.1)	105 (59.3)	212 (59.7)	91 (50.0)	85 (48.0)	32 (50.0)	208 (49.2)
	中眼圧層： 20 mmHg 以上 22 mmHg 未満		41 (23.0)	41 (23.2)	82 (23.1)	57 (31.3)	57 (32.2)	21 (32.8)	135 (31.9)
	高眼圧層： 22 mmHg 以上		30 (16.9)	31 (17.5)	61 (17.2)	34 (18.7)	35 (19.8)	11 (17.2)	80 (18.9)

試験番号		3-02			3-03			
試験区分		第 III 相比較試験						
投与群		BMD/BZM	BMD	合計	BMD/BZM	BZM	併用	合計
スクリーニング検査日から治療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 (14.6)	25 (14.1)	51 (14.4)	37 (20.3)	38 (21.5)	13 (20.3)	88 (20.8)
	不変層：−3 mmHg 超 3 mmHg 未満	118 (66.3)	118 (66.7)	236 (66.5)	113 (62.1)	111 (62.7)	40 (62.5)	264 (62.4)
	下降層：−3 mmHg 以下	34 (19.1)	34 (19.2)	68 (19.2)	32 (17.6)	28 (15.8)	11 (17.2)	71 (16.8)

単位：例数 (%)
1：左右眼どちらか一方でも該当した場合、あり
CTD 5.3.5.1-1 表 14-75、CTD 5.3.5.1-2 表 14-77 から作表

2.7.4.1.3.3 長期投与における安全性評価（使用成績調査データ）

……5.3.5.4-1

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安全性を検討した。

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、安全性解析対象除外患者 3321 例（治療グループの区分に該当しない患者 3311 例、併用薬剤の有無が不明な患者 10 例）を除いた 1345 例（BMD 群 1033 例、B+B 併用群 29 例、B+B+他剤群 283 例）を安全性解析対象患者とした。

安全性解析対象患者の患者背景を表 2.7.4-8 に示した。

安全性解析対象患者では、いずれの治療グループも、女性の割合が高く、BMD 群の 1 例で投与開始後に妊娠が確認された。年齢は 65 歳未満と比較し 65 歳以上の割合が高かった。

対象疾患は緑内障の割合が最も高く、次いで高眼圧症であった。緑内障のうち、BMD 群は正常眼圧緑内障の割合が最も高く、B+B 併用群は正常眼圧緑内障及び原発開放隅角緑内障がほぼ同数であり、B+B+他剤群は原発開放隅角緑内障の割合が最も高かった。基礎疾患として、眼疾患の合併症は、いずれの治療グループも約半数の患者が「あり」であり、肝疾患及び腎疾患の合併症はほとんどみられず、それ以外の合併症は各治療グループで 30%前後の患者が「あり」であった。

投与期間は、いずれの治療グループも 60%前後の患者が 360 日超であった。

前治療薬として、BMD 投与開始に伴い投与を終了した緑内障・高眼圧症治療薬「あり」は、BMD 群 44.6%、B+B 併用群 37.9%、B+B+他剤群 17.0%であった。前治療の実施状況は、BMD 群では「未治療」が 53.8%、「前治療で効果不十分」が 29.3%であり、B+B 併用群及び B+B+他剤群はほとんどの患者が「前治療で効果不十分」であった。投与開始時の併用薬剤「あり」は、BMD 群 41.3%、B+B 併用群及び B+B+他剤群のいずれも 100.0%であり、併用療法「あり」の患者はほとんどいなかった。

表 2.7.4-8　患者背景（安全性解析対象患者）

		BMD	B+B 併用	B+B+他剤	全体
	対象例数	1033	29	283	1345
性別	男	388 (37.6)	14 (48.3)	136 (48.1)	538 (40.0)
	女	645 (62.4)	15 (51.7)	147 (51.9)	807 (60.0)
妊娠の有無（女性のみ）	あり	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	なし	644 (62.3)	15 (51.7)	147 (51.9)	806 (59.9)
年齢 分類 1	<15	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	15<= <40	46 (4.5)	1 (3.4)	5 (1.8)	52 (3.9)
	40<= <65	320 (31.0)	9 (31.0)	76 (26.9)	405 (30.1)
	65<= <75	315 (30.5)	11 (37.9)	79 (27.9)	405 (30.1)
	75<=	351 (34.0)	8 (27.6)	123 (43.5)	482 (35.8)
年齢 分類 2	<65	367 (35.5)	10 (34.5)	81 (28.6)	458 (34.1)
	65<=	666 (64.5)	19 (65.5)	202 (71.4)	887 (65.9)
対象疾患	緑内障	927 (89.7)	26 (89.7)	280 (98.9)	1233 (91.7)
	高眼圧症	104 (10.1)	3 (10.3)	3 (1.1)	110 (8.2)
	複数の対象疾患	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	その他	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
緑内障内訳	原発開放隅角緑内障	284 (27.5)	12 (41.4)	165 (58.3)	461 (34.3)
	正常眼圧緑内障	569 (55.1)	13 (44.8)	71 (25.1)	653 (48.6)
	原発閉塞隅角緑内障	33 (3.2)	0 (0.0)	13 (4.6)	46 (3.4)
	続発緑内障	41 (4.0)	1 (3.4)	30 (10.6)	72 (5.4)
	その他の緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)

			BMD	B+B 併用	B+B+他剤	全体
	対象例数		1033	29	283	1345
続発緑内障内訳		偽落屑緑内障	14 (1.4)	1 (3.4)	14 (4.9)	29 (2.2)
		ぶどう膜炎	11 (1.1)	0 (0.0)	6 (2.1)	17 (1.3)
		ステロイド誘発性緑内障	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.3)
		糖尿病網膜症	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.2)
		血管新生緑内障	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.2)
		白内障術後	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.2)
		ポスナー・シュロスマン症候群	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
		外傷	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
		ヘルペス性角膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		角膜移植後	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
		強膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		隅角癒着	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		線維柱帯炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
		虹彩前癒着	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
		網膜静脈分枝閉塞	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
その他の緑内障内訳		発達緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
複数の対象疾患内訳		NTG＋PACG	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
基礎疾患・合併症	あり		538 (52.1)	12 (41.4)	174 (61.5)	724 (53.8)
眼疾患	なし		495 (47.9)	17 (58.6)	109 (38.5)	621 (46.2)
基礎疾患・合併症	あり		13 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	15 (1.1)
肝疾患	なし		854 (82.7)	16 (55.2)	222 (78.4)	1092 (81.2)
	不明		166 (16.1)	13 (44.8)	59 (20.8)	238 (17.7)
基礎疾患・合併症	あり		4 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.1)	10 (0.7)
腎疾患	なし		860 (83.3)	17 (58.6)	222 (78.4)	1099 (81.7)
	不明		169 (16.4)	12 (41.4)	55 (19.4)	236 (17.5)
基礎疾患・合併症	あり		275 (26.6)	10 (34.5)	110 (38.9)	395 (29.4)
その他	なし		593 (57.4)	7 (24.1)	122 (43.1)	722 (53.7)
	不明		165 (16.0)	12 (41.4)	51 (18.0)	228 (17.0)
投与期間（日）	0 < <=90		115 (11.1)	6 (20.7)	39 (13.8)	160 (11.9)
	90< <=180		105 (10.2)	1 (3.4)	31 (11.0)	137 (10.2)
	180< <=360		123 (11.9)	5 (17.2)	45 (15.9)	173 (12.9)
	360<		690 (66.8)	17 (58.6)	168 (59.4)	875 (65.1)
	不明		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前治療薬[1]の有無	あり		461 (44.6)	11 (37.9)	48 (17.0)	520 (38.7)
緑内障・高眼圧症	なし		559 (54.1)	18 (62.1)	235 (83.0)	812 (60.4)
治療薬	不明		13 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (1.0)
前治療の実施状況	前治療で効果不十分		303 (29.3)	26 (89.7)	278 (98.2)	607 (45.1)
	使用できない		174 (16.8)	1 (3.4)	3 (1.1)	178 (13.2)
	未治療		556 (53.8)	2 (6.9)	2 (0.7)	560 (41.6)
併用薬剤の有無	あり		427 (41.3)	29 (100.0)	283 (100.0)	739 (54.9)
投与開始時	なし		606 (58.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	606 (45.1)
	不明		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用療法の有無	あり		2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.3)
投与開始時	なし		1025 (99.2)	29 (100.0)	279 (98.6)	1333 (99.1)
	不明		6 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (0.6)

例数 (%)

1：BMD 投与開始に伴い投与を終了した緑内障・高眼圧症治療薬

NTG：正常眼圧緑内障

PACG：原発閉塞隅角緑内障

CTD 5.3.5.4-1 表 2-1 を引用

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

同一事象が同一被験者に複数発現した場合は、一つの有害事象名で代表させるものとした。また、程度別の有害事象又は副作用の発現例数を算出する際は、同一被験者、同一事象の中で程度が最も重いものを、因果関係がないものと因果関係があるものが存在する場合は因果関係があるものを当該被験者及び事象の値とした。

1) 健康成人における安全性評価

(1) 1-01 試験（単回投与試験）

健康成人男女 18 例（SS：BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群、各群 6 例）を対象とした 1-01 試験について、有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-9、有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4-10、有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4-11 に示した。

有害事象は、BMD/BZM 群 2 例（33.3%）2 件、BMD 群 1 例（16.7%）1 件、BZM 群 2 例（33.3%）2 件であり、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 1 例（16.7%）1 件であり、結膜炎であった。BMD/BZM 群及び BMD 群では副作用はなかった。

いずれの投与群も、有害事象及び副作用はすべて軽度であった。

死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。

比較的よくみられる有害事象（全体の発現例数が 2 例以上の PT を対象）は、眼局所の事象である点状角膜炎であり、BMD/BZM 群 2 例（33.3%）2 件及び BZM 群 1 例（16.7%）1 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）において、スクリーニング検査日と投与 5 日（BMD/BZM 群及び BZM 群）又は投与 2 日（BMD 群）との比較では、BMD 群で CPK の正常値から高値への変動幅が大きかったことを除き、いずれの投与群も投与前後での変動幅は小さく、臨床上問題のない程度であった。

BMD 群では異常変動として CPK の増加が 1 例認められ、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」として報告された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、発現 8 日後（発現日を含む）に実施した予定外検査にて無処置で基準値まで回復した。

眼科学的検査の結果、投与前後の変化値の平均において、いずれの投与群も、治験薬投与後 12 時間にかけて眼圧下降が認められ、他の項目に関しては臨床上問題となる変動は認められなかった。

眼科的所見について、治験薬投与後のスコアの悪化がみられた事象は、BZM 群の 1 例 2 眼に認めた「スコア 1：軽度（1～9 個を認める）」の結膜濾胞であり、軽度の副作用「結膜炎」として取り扱われた。治験薬投与後にみられた角膜の Grade の悪化は、BMD/BZM 群 4 例 5 眼、BMD 群 1 例 1 眼、BZM 群 1 例 2 眼であり、Grade 4 以上（AD 分類の A2D3、A3D2 又は A3D3）を呈した眼はなかった。

妊娠検査が陽性であった被験者はいなかった。

表 2.7.4-9　有害事象及び副作用の発現割合（SS）：1-01 試験

投与群	SS 対象例数	有害事象			副作用		
		件数	例数 (%)	95%両側 CI	件数	例数 (%)	95%両側 CI
BMD/BZM	6	2	2 (33.3)	4.3, 77.7	0	0 (0.0)	0.0, 45.9
BMD	6	1	1 (16.7)	0.4, 64.1	0	0 (0.0)	0.0, 45.9
BZM	6	2	2 (33.3)	4.3, 77.7	1	1 (16.7)	0.4, 64.1

CTD 5.3.3.1-1 表 14-12 を改変

表 2.7.4-10　有害事象及び副作用の要約（SS）：1-01 試験

	BMD/BZM (n=6)			BMD (n=6)			BZM (n=6)		
	件数	例数	発現割合 (%)	件数	例数	発現割合 (%)	件数	例数	発現割合 (%)
有害事象	2	2	33.3	1	1	16.7	2	2	33.3
程度									
軽度	2	2	33.3	1	1	16.7	2	2	33.3
中等度	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重度	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
死亡に至った有害事象	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重要な有害事象 [1]	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
比較的よくみられる有害事象 [2]	2	2	33.3	0	0	0.0	1	1	16.7
副作用	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
程度									
軽度	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
中等度	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重度	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
死亡に至った副作用	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重篤な副作用	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重要な副作用 [1]	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
比較的よくみられる副作用 [2]	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

1：治験薬投与の中止を必要とした有害事象（又は副作用）
2：発現例数が 2 例以上の PT を対象に集計
CTD 5.3.3.1-1 表 14-11 を改変

表 2.7.4-11　有害事象及び副作用の一覧（SS）：1-01 試験

	有害事象									副作用								
	BMD/BZM			BMD			BZM			BMD/BZM			BMD			BZM		
SOC	(n=6)			(n=6)			(n=6)			(n=6)			(n=6)			(n=6)		
PT	件数	例数	発現割合(%)	件数	例数	発現割合(%)	件数	例数	発現割合(%)	件数	例数	発現割合(%)	件数	例数	発現割合(%)	件数	例数	発現割合(%)
合計	2	2	33.3	1	1	16.7	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
眼障害	2	2	33.3	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
点状角膜炎	2	2	33.3	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
臨床検査	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.3.1-1 表 14-13 及び表 14-14 から作表

2) 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症における安全性評価

(1) 3-02 試験（BMD 対照 4 週間投与試験）

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者（SS：BMD/BZM 群 178 例、BMD 群 177 例）を対象とした 3-02 試験について、有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-12、有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4-13、有害事象の一覧を表 2.7.4-14、副作用の一覧を表 2.7.4-15、程度別有害事象の一覧を表 2.7.4-16、程度別副作用の一覧を表 2.7.4-17 に示した。

有害事象は、BMD/BZM 群 50 例（28.1%）68 件、BMD 群 32 例（18.1%）36 件認めた。このうち副作用は、BMD/BZM 群 23 例（12.9%）31 件、BMD 群 2 例（1.1%）2 件であった。有害事象及び副作用ともに、BMD 群と比較し BMD/BZM 群で発現割合が高かった。

重度と判定された有害事象はいずれの投与群もなく、中等度と判定された有害事象は BMD/BZM 群で 1 例 1 件に結膜出血及び BMD 群で 1 例 1 件に強膜炎を認め、その他は軽度であった。副作用はすべて軽度であった。

治療期では、死亡例及び重篤な有害事象はいずれの投与群もなかった（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-22 及び付表 16-23 参照）。観察期に重篤な有害事象として 1 例 1 件に心筋梗塞を認め、治験を中止した。転帰は軽快であり、治験責任医師により観察期用治験薬との因果関係は否定できると判断された（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-27 参照）。

治験薬投与の中止を必要とした重要な有害事象は 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。このうち、副作用は BMD/BZM 群の 1 例 1 件にみられた結膜炎であり、治験薬投与の中止後に回復した（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-21 及び付表 16-24 参照）。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）は、発現割合が高かった順に、眼局所では BMD/BZM 群で霧視 6.7%、眼刺激 3.4%、点状角膜炎 2.2%、BMD 群は認めず、眼局所以外では BMD/BZM 群で上咽頭炎 4.5%、味覚異常 2.2%、BMD 群で上咽頭炎 4.0%、季節性アレルギー2.3%であった。比較的よくみられる（2%以上）副作用は、

BMD/BZM 群で霧視 6.7%、眼刺激 2.8%、味覚異常 2.2%、BMD 群は認めなかった。

臨床検査は実施しなかった。

眼科学的検査において、治療期開始日の最高矯正視力は、BMD/BZM 群で右眼及び左眼ともに 0.6 以上、BMD 群で右眼 0.3 以上及び左眼 0.4 以上であり、治療期 4 週の最高矯正視力は、いずれの投与群も同程度であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-98 参照）。治療期開始日と比較し、治療期 4 週でいずれの投与群も右眼及び左眼ともに最高矯正視力の変動が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。

眼科的所見において、治療期開始日（0 時間値）の結膜所見（充血、浮腫、結膜濾胞）のスコアが 1［充血：数本の血管拡張を認める、浮腫：部分的腫脹を認める、結膜濾胞：軽度（1～9 個を認める）］又は 2［充血：多数の血管拡張を認める、浮腫：びまん性の薄い腫脹を認める、結膜濾胞：中等度（10～19 個を認める）］の被験者は、BMD/BZM 群の右眼 12 例（充血）、1 例（浮腫）、2 例（結膜濾胞）及び左眼 13 例（充血）、1 例（浮腫）、2 例（結膜濾胞）並びに BMD 群の 8 例（充血）、各 1 例（浮腫、結膜濾胞）及び左眼 8 例（充血）、各 1 例（浮腫、結膜濾胞）であり、3［充血：全体の血管拡張を認める、浮腫：胞状腫脹を認める、結膜濾胞：高度（20 個以上を認める）］は認めず、ほとんどの被験者は 0（所見なし）であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-99 参照）。治療期開始日（0 時間値）と比較し、治療期 4 週（2 時間値）のスコアが 0 から 1 又は 2 に悪化した被験者は、BMD/BZM 群の右眼 3 例（充血）、1 例（浮腫）、3 例（結膜濾胞）及び左眼 2 例（充血）、1 例（浮腫）、3 例（結膜濾胞）並びに BMD 群の右眼 2 例（充血）、1 例（浮腫）、2 例（結膜濾胞）及び左眼 2 例（充血）、各 1 例（浮腫、結膜濾胞）であり、スコアが 1 から 0 に改善した被験者は BMD/BZM 群の右眼及び左眼各 8 例（充血）並びに BMD 群の右眼 5 例（充血）、各 1 例（浮腫、結膜濾胞）及び左眼 5 例（充血）、各 1 例（浮腫、結膜濾胞）であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-100 参照）。いずれの投与群も右眼及び左眼ともに、治療期 2 週（0 時間値）及び治療期 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点で、スコアはほとんど変化しなかった。

治療期開始日（0 時間値）の眼瞼所見（紅斑・浮腫）のスコアでは、浮腫が 1（軽度な腫脹を眼瞼の局所で認める）の被験者は、BMD 群の右眼及び左眼各 1 例であり、スコア 2 及び 3 は認めず、ほとんどの被験者は 0（所見なし）であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-101 参照）。治療期開始日（0 時間値）と比較し、治療期 4 週（2 時間値）のスコア（浮腫）が右眼及び左眼ともに 1 から 0 に変化した BMD 群の 1 例を除き、いずれの投与群も右眼及び左眼ともに、治療期 2 週（0 時間値）及び治療期 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点で、スコアは変化しなかった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-102 参照）。

治療期開始日（0 時間値）の角膜所見（AD 分類）が A1D1 の被験者は、BMD/BZM 群の右眼 11 例及び左眼 16 例、BMD 群の右眼 15 例及び左眼 14 例、A2D1 は BMD/BZM 群の左眼 1 例、A1D2 は BMD/BZM 群の右眼 3 例及び左眼 2 例、BMD 群の左眼 1 例であり、ほとんどの被験者は A0D0 であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-103 参照）。治療期開始日（0 時間値）と比較し、治療期 4 週（2 時間値）に BMD/BZM 群で悪化（A0D0 から A1D1 又は A1D2、A1D1 から A2D1、A1D2 又は A2D2、A2D1 から A2D2）した被験者は右眼 15 例及び左眼 15 例、改善（A1D1 又は A1D2 から A0D0）した被験者は右眼 5 例及び左眼 7 例、BMD 群で悪化（A0D0 から A1D1 又は A1D2）した被験者は右眼 9 例及び左眼 8 例、改善（A1D1 から A0D0、A1D2 から A1D1）した被験者は右眼 7 例及び左眼 8 例であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-104 参照）。いずれの投与群も右眼及び左眼ともに治療期 2 週（0

時間値）及び治療期 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点で角膜所見（AD 分類）の変化が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。

眼底検査において、緑内障性異常所見を有する被験者の割合は、スクリーニング検査日で BMD/BZM 群が右眼 71.9%及び左眼 74.7%並びに BMD 群が右眼 71.2%及び左眼 71.8%、治療期 4 週では、BMD/BZM 群が右眼 72.7%及び左眼 75.6%並びに BMD 群が右眼 71.1%及び左眼 71.7%であり、いずれの投与群もほとんど変動しなかった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-105 参照）。C/D 比（垂直径）の平均値及び標準偏差は、スクリーニング検査日で BMD/BZM 群が右眼 0.67±0.163 及び左眼 0.65±0.157 並びに BMD 群が右眼 0.65±0.170 及び左眼 0.66±0.182、治療期 4 週では、BMD/BZM 群が右眼 0.67±0.154 及び左眼 0.66±0.168 並びに BMD 群が右眼 0.64±0.165 及び左眼 0.66±0.176 であり、いずれの投与群もほとんど変動しなかった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-105 参照）。また、治療期 4 週において眼底所見の悪化を認めた被験者は、いずれの投与群もいなかった（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-30 参照）。

視野検査では、治療期 4 週において視野障害の進行を認めた被験者は、BMD/BZM 群が右眼 1 例及び左眼 0 例並びに BMD 群が右眼 1 例及び左眼 2 例であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-106 参照）。

治療期開始日の血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数に対する治療期 2 週及び 4 週の値を Paired t 検定で比較した結果、BMD/BZM 群において統計学的に有意な差がみられた項目もあったが、臨床的に問題となる変動はみられなかった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-107～表 14-109 参照）。

妊娠検査が陽性であった被験者はいなかった（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-33 参照）。

表 2.7.4-12　有害事象及び副作用の発現割合（SS）：3-02 試験

投与群	SS 対象例数	有害事象			副作用		
		件数	例数 (%)	95%両側 CI	件数	例数 (%)	95%両側 CI
BMD/BZM	178	68	50 (28.1)	21.6, 35.3	31	23 (12.9)	8.4, 18.8
BMD	177	36	32 (18.1)	12.7, 24.6	2	2 (1.1)	0.1, 4.0

CTD 5.3.5.1-1 表 12-3 を引用

表 2.7.4-13　有害事象及び副作用の要約（SS）：3-02 試験

	BMD/BZM (n=178)		BMD (n=177)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
有害事象	68	50 (28.1)	36	32 (18.1)
程度				
軽度	67	49 (27.5)	35	31 (17.5)
中等度	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)
重度	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重要な有害事象 [1]	2	2 (1.1)	1	1 (0.6)
比較的よくみられる（2%以上）有害事象	34	28 (15.7)	11	11 (6.2)
副作用	31	23 (12.9)	2	2 (1.1)
程度				
軽度	31	23 (12.9)	2	2 (1.1)
中等度	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重度	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡に至った副作用	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な副作用	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重要な副作用 [1]	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
比較的よくみられる（2%以上）副作用	21	16 (9.0)	0	0 (0.0)

1：治験薬投与の中止を必要とした有害事象・副作用
CTD 5.3.5.1-1 表 12-2 を引用

表 2.7.4-14　有害事象の一覧（SS）：3-02 試験

SOC / PT	BMD/BZM (n=178)		BMD (n=177)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
眼障害	46	35 (19.7)	13	13 (7.3)
霧視	12	12 (6.7)	0	0 (0.0)
眼刺激	6	6 (3.4)	1	1 (0.6)
点状角膜炎	4	4 (2.2)	2	2 (1.1)
結膜出血	3	3 (1.7)	3	3 (1.7)
眼の異常感	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)
結膜充血	2	2 (1.1)	1	1 (0.6)
結膜炎	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
視力低下	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1 (0.6)	2	2 (1.1)
視野欠損	1	1 (0.6)	2	2 (1.1)
アデノウイルス結膜炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼瞼炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
結膜濾胞	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
結膜浮腫	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
角膜びらん	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
ドライアイ [1]	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼脂	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼痛	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
麦粒腫	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼の異物感	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
網膜炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
強膜炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)

SOC PT	BMD/BZM (n=178)		BMD (n=177)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
胃腸障害	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
齲歯	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
免疫系障害	1	1 (0.6)	4	4 (2.3)
季節性アレルギー	1	1 (0.6)	4	4 (2.3)
感染症および寄生虫症	9	9 (5.1)	10	9 (5.1)
上咽頭炎	8	8 (4.5)	7	7 (4.0)
歯肉炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
気管支炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
胃腸炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
挫傷	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
臨床検査	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
血圧低下	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼圧上昇	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.6)	3	3 (1.7)
背部痛	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
関節痛	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
骨粗鬆症	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
筋骨格硬直	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
神経系障害	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)
味覚異常	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (1.1)	2	2 (1.1)
アレルギー性鼻炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
痰貯留	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
口腔咽頭痛	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.6)	3	3 (1.7)
そう痒症	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)
皮膚萎縮	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)
血管障害	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
高血圧	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1
1：ドライアイ（Version 21.1）←眼乾燥（Version 20.1）
CTD 5.3.5.1-1 表 12-4 を引用

表 2.7.4-15　副作用の一覧（SS）：3-02 試験

SOC PT	BMD/BZM (n=178)		BMD (n=177)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
眼障害	27	22 (12.4)	2	2 (1.1)
霧視	12	12 (6.7)	0	0 (0.0)
眼刺激	5	5 (2.8)	0	0 (0.0)
結膜充血	2	2 (1.1)	1	1 (0.6)
眼の異常感	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
結膜炎	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1 (0.6)	1	1 (0.6)
結膜浮腫	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼脂	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
点状角膜炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
神経系障害	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)
味覚異常	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-5 を引用

表 2.7.4-16　程度別有害事象の一覧（SS）：3-02 試験

SOC PT	BMD/BZM (n=178)						BMD (n=177)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
	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	45	34 (19.1)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	12	12 (6.8)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
霧視	12	12 (6.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼刺激	6	6 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
点状角膜炎	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜出血	2	2 (1.1)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼の異常感	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜充血	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜炎	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
視力低下	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
視野欠損	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
アデノウイルス結膜炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜濾胞	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜浮腫	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
角膜びらん	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
ドライアイ [1]	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼脂	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼痛	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
麦粒腫	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼の異物感	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
網膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
強膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
胃腸障害	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
齲歯	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
免疫系障害	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (2.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
季節性アレルギー	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (2.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

SOC PT	BMD/BZM (n=178)						BMD (n=177)					
	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
感染症および寄生虫症	9	9 (5.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	10	9 (5.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
上咽頭炎	8	8 (4.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (4.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
歯肉炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
気管支炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
インフルエンザ	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
挫傷	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
臨床検査	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
血圧低下	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼圧上昇	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
背部痛	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
関節痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
骨粗鬆症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格硬直	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
味覚異常	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
痰貯留	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
そう痒症	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
皮膚萎縮	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
血管障害	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
高血圧	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1
1：ドライアイ（Version 21.1）←眼乾燥（Version 20.1）
CTD 5.3.5.1-1 表 12-6 を引用

表 2.7.4-17　程度別副作用の一覧（SS）：3-02 試験

SOC		BMD/BZM (n=178)						BMD (n=177)					
PT		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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		27	22 (12.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	霧視	12	12 (6.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼刺激	5	5 (2.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	結膜充血	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼の異常感	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	結膜炎	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	アレルギー性結膜炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	結膜浮腫	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼脂	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	点状角膜炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害		4	4 (2.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	味覚異常	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-7 を引用

(2) 3-03 試験（BZM 対照 4 週間投与試験）

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症の患者（SS：BMD/BZM 群 182 例、BZM 群 177 例、併用群 64 例）を対象とした 3-03 試験について、有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-18、有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4-19、有害事象の一覧を表 2.7.4-20、副作用の一覧を表 2.7.4-21、程度別有害事象の一覧を表 2.7.4-22、程度別副作用の一覧を表 2.7.4-23 に示した。

有害事象は、BMD/BZM 群 47 例（25.8%）59 件、BZM 群 43 例（24.3%）67 件、併用群 12 例（18.8%）13 件認めた。このうち副作用は、BMD/BZM 群 16 例（8.8%）22 件、BZM 群 18 例（10.2%）23 件、併用群 7 例（10.9%）7 件であった。BMD/BZM 群の有害事象の発現割合は BZM 群と同程度であり、併用群と比較し高い傾向にあったが、眼局所の有害事象の発現割合は、BMD/BZM 群 24 例（13.2%）、BZM 群 25 例（14.1%）、併用群 9 例（14.1%）であり、投与群間で差はなかった。副作用の発現割合は、投与群間で差はなかった。

重度と判定された有害事象は BZM 群 2 例 2 件（再発乳癌、肝細胞癌）、中等度と判定された有害事象は BZM 群 2 例 3 件（蜂巣炎、顔面骨骨折及び肩甲骨骨折）、併用群 1 例 1 件（眼瞼紅斑）であり、BMD/BZM 群は軽度のみであった。副作用のうち、重度と判定されたものはなく、中等度は併用群で認めた眼瞼紅斑で、その他は軽度であった。

有害事象による死亡例はいずれの投与群もなかった（CTD 5.3.5.1-2 付表 16-24 参照）。重篤な有害事象は BZM 群に 4 例 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）認めたが、すべて治験薬との因果関係が否定された（CTD 5.3.5.1-2 付表 16-25 参照）。

治験薬投与の中止を必要とした重要な有害事象は 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。このうち、副作用は併用群の 2 例 2 件（霧視、眼瞼紅斑）であり、転帰は霧視が回復、眼瞼紅斑は軽快であった（CTD 5.3.5.1-2 付表 16-26 参照）。

比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）は、発現割合が高かった順に、眼局所では BMD/BZM 群で点状角膜炎 4.4%、霧視 3.3%、BZM 群で霧視 6.2%、点状角膜炎 4.5%、併用群で点状角膜炎及び眼刺激が各 3.1%であった。眼局所以外では、BMD/BZM 群で上咽頭炎 3.3%、BZM 群で上咽頭炎 4.0%であり、併用群は認めなかった。比較的よくみられる（2%以上）副作用はすべて眼局所であり、BMD/BZM 群で霧視 3.3%、点状角膜炎 2.7%、BZM 群で霧視 6.2%、点状角膜炎 2.3%、併用群で眼刺激 3.1%であった。

臨床検査は実施しなかった。

眼科学的検査において、治療期開始日の最高矯正視力は、BMD/BZM 群で右眼及び左眼ともに 0.3 以上、BZM 群で右眼 0.3 以上及び左眼 0.4 以上、併用群で右眼 0.4 以上及び左眼 0.7 以上であった。治療期 4 週の最高矯正視力は、BMD/BZM 群で右眼 0.5 以上及び左眼 0.3 以上、BZM 群で右眼及び左眼ともに 0.3 以上、併用群で右眼 0.4 以上及び左眼 0.7 以上であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-100 参照）。治療期開始日と比較し、治療期 4 週でいずれの投与群も右眼及び左眼ともに最高矯正視力の変動が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。

眼科的所見において、治療期開始日（0 時間値）の結膜所見（充血、浮腫、結膜濾胞）のスコアが 1［充血：数本の血管拡張を認める、浮腫：部分的腫脹を認める、結膜濾胞：軽度（1～9 個を認める）］の被験者は、BMD/BZM 群の右眼 12 例（充血）、2 例（結膜濾胞）及び左眼 11 例（充血）、2 例（結膜濾胞）、BZM 群の右眼 5 例（充血）、1 例（結膜濾胞）及び左眼 4 例（充血）、1 例（結膜濾胞）並びに併用群の右眼及び左眼各 1 例（充血、結膜濾胞）であり、2 及び 3 は認めず、ほとんどの被験者は 0（所見なし）であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-101 参照）。治療期開始日（0 時間値）と比較し、治療期 4 週（2 時間値）のスコアが 0 から 1 に悪化した被験者は、BMD/BZM 群の右眼及び左眼各 1 例（充血）、BZM 群の右眼 1 例（結膜濾胞）及び左眼各 1 例（充血、結膜濾胞）並びに併用群の右眼及び左眼各 1 例（充血）であり、スコアが 1 から 0 に改善した被験者は BMD/BZM 群の右眼 5 例（充血）、1 例（結膜濾胞）及び左眼 4 例（充血）、1 例（結膜濾胞）、BZM 群の右眼及び左眼各 1 例（充血）並びに併用群の右眼及び左眼各 1 例（充血）であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-102 参照）。いずれの投与群も右眼及び左眼ともに、治療期 2 週（0 時間値）及び治療期 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点で、スコアはほとんど変化しなかった。

治療期開始日（0 時間値）の眼瞼所見（紅斑・浮腫）のスコアは、いずれの投与群も右眼及び左眼ともに 0（所見なし）であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-103 参照）。治療期開始日と比較し、BMD/BZM 群で治療期 4 週（0 時間値、2 時間値）に紅斑及び浮腫（各 1 例）の左眼のスコアが 0 から 2（紅斑：眼瞼縁全体に発赤を認める、浮腫：腫脹を全体的に認める）に変化したのを除き、いずれの投与群も右眼及び左眼ともに、治療期 2 週（0 時間値）及び治療期 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点で、スコアは変化しなかった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-104 参照）。

治療期開始日（0 時間値）の角膜所見（AD 分類）が A1D1 の被験者は、BMD/BZM 群の右眼 14 例及び左眼 15 例、BZM 群の右眼及び左眼各 17 例並びに併用群の右眼及び左眼各 6 例、A2D1 は BZM 群の右眼及び左眼各 1 例並びに併用群の右眼及び左眼各 1 例、A1D2 は BMD/BZM 群の右眼及び左眼各 1 例、併用群の右眼 1 例、A2D2 は併用群の右眼及び左眼各 1 例、A3D2 は BZM 群の左眼 1 例であり、ほとんどの被験者は A0D0 であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-105 参照）。治療期開始日（0 時間値）と比較し、治療期 4 週（2 時間値）

に BMD/BZM 群で悪化（A0D0 から A1D1 又は A1D2、A1D1 から A1D2）した被験者は右眼 10 例及び左眼 16 例、改善（A1D1 から A0D0、A1D2 から A2D1）した被験者は右眼及び左眼各 5 例、BZM 群で悪化（A0D0 から A1D1 又は A3D1、A1D1 から A2D1）した被験者は右眼 10 例及び左眼 13 例、改善（A1D1 又は A2D1 から A0D0）した被験者は右眼及び左眼各 6 例並びに併用群で悪化（A0D0 から A1D1 又は A1D2）した被験者は右眼 3 例、改善（A1D1 から A0D0、A2D1 又は A1D2 から A1D1）した被験者は右眼 4 例及び左眼 2 例であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-106 参照）。いずれの投与群も右眼及び左眼ともに治療期 2 週（0 時間値）及び治療期 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点で角膜所見（AD 分類）の変化が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。

眼底検査において、緑内障性異常所見を有する被験者の割合は、スクリーニング検査日で BMD/BZM 群が右眼 64.3%及び左眼 62.1%、BZM 群が右眼 67.8%及び左眼 67.2%並びに併用群が右眼 67.2%及び左眼 65.6%、治療期 4 週では、BMD/BZM 群が右眼 63.9%及び左眼 62.2%、BZM 群が右眼及び左眼各 67.6%並びに併用群が右眼 66.7%及び左眼 65.0%であり、いずれの投与群もほとんど変動しなかった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-107 参照）。C/D 比（垂直径）の平均値及び標準偏差は、スクリーニング検査日で BMD/BZM 群が右眼 0.61±0.175 及び左眼 0.62±0.176、BZM 群が右眼 0.60±0.184 及び左眼 0.60±0.179 並びに併用群が右眼 0.61±0.199 及び左眼 0.62±0.190、治療期 4 週では、BMD/BZM 群が右眼 0.61±0.177 及び左眼 0.61±0.183、BZM 群が右眼 0.59±0.184 及び左眼 0.60±0.177 並びに併用群が右眼 0.60±0.194 及び左眼 0.61±0.192 であり、いずれの投与群もほとんど変動しなかった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-107 参照）。また、治療期 4 週において眼底所見の悪化を認めた被験者は、いずれの投与群もいなかった（CTD 5.3.5.1-2 付表 16-32 参照）。

視野検査では、治療期 4 週において視野障害の進行を認めた被験者は、BMD/BZM 群が右眼及び左眼とも各 2 例、BZM 群が右眼 2 例及び左眼 3 例並びに併用群が右眼及び左眼とも各 0 例であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-108 参照）。

治療期開始日の血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数に対する治療期 2 週及び 4 週の値を Paired t 検定で比較した結果、いずれの投与群においても統計学的に有意な差がみられた項目もあったが、臨床的に問題となる変動はみられなかった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-109～表 14-111 参照）。

妊娠検査結果が陽性であった被験者はいなかった（CTD 5.3.5.1-2 付表 16-35 参照）。

表 2.7.4-18　有害事象及び副作用の発現割合（SS）：3-03 試験

投与群	SS 対象例数	有害事象			副作用		
		件数	例数 (%)	95%両側 CI	件数	例数 (%)	95%両側 CI
BMD/BZM	182	59	47 (25.8)	19.6, 32.8	22	16 (8.8)	5.1, 13.9
BZM	177	67	43 (24.3)	18.2, 31.3	23	18 (10.2)	6.1, 15.6
併用	64	13	12 (18.8)	10.1, 30.5	7	7 (10.9)	4.5, 21.2

CTD 5.3.5.1-2 表 12-3 を引用

表 2.7.4-19　有害事象及び副作用の要約（SS）：3-03 試験

	BMD/BZM (n=182)		BZM (n=177)		併用 (n=64)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
有害事象	59	47 (25.8)	67	43 (24.3)	13	12 (18.8)
程度						
軽度	59	47 (25.8)	62	39 (22.0)	12	11 (17.2)
中等度	0	0 (0.0)	3	2 (1.1)	1	1 (1.6)
重度	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な有害事象	0	0 (0.0)	5	4 (2.3)	0	0 (0.0)
重要な有害事象 [1]	1	1 (0.5)	2	2 (1.1)	2	2 (3.1)
比較的よくみられる（2%以上）有害事象	22	19 (10.4)	28	25 (14.1)	5	4 (6.3)
副作用	22	16 (8.8)	23	18 (10.2)	7	7 (10.9)
程度						
軽度	22	16 (8.8)	23	18 (10.2)	6	6 (9.4)
中等度	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
重度	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡に至った副作用	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重篤な副作用	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
重要な副作用 [1]	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)
比較的よくみられる（2%以上）副作用	13	11 (6.0)	16	15 (8.5)	2	2 (3.1)

1：治験薬投与の中止を必要とした有害事象・副作用
CTD 5.3.5.1-2 表 12-2 を引用

表 2.7.4-20　有害事象の一覧（SS）：3-03 試験

SOC / PT	BMD/BZM (n=182)		BZM (n=177)		併用 (n=64)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
眼障害	30	24 (13.2)	31	25 (14.1)	10	9 (14.1)
点状角膜炎	10	8 (4.4)	10	8 (4.5)	3	2 (3.1)
霧視	6	6 (3.3)	11	11 (6.2)	1	1 (1.6)
眼刺激	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)
眼瞼炎	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
アレルギー性結膜炎	1	1 (0.5)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)
結膜充血	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	1	1 (1.6)
結膜出血	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
ドライアイ [1]	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼脂	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼の異物感	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
麦粒腫	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
虹彩炎	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼痛	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
眼そう痒症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
耳および迷路障害	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

SOC PT	BMD/BZM (n=182)		BZM (n=177)		併用 (n=64)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
胃腸障害	1	1 (0.5)	2	2 (1.1)	1	1 (1.6)
便秘	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
上腹部痛	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
齲歯	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
口内乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
免疫系障害	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
季節性アレルギー	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	10	10 (5.5)	11	10 (5.6)	0	0 (0.0)
上咽頭炎	6	6 (3.3)	7	7 (4.0)	0	0 (0.0)
インフルエンザ	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
化膿	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
蜂巣炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
咽頭炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
鼻炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
副鼻腔炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4	4 (2.2)	7	5 (2.8)	0	0 (0.0)
靭帯捻挫	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
挫傷	1	1 (0.5)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
角膜擦過傷	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
顔面骨骨折	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
骨折	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
肩甲骨骨折	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
擦過傷	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
靭帯損傷	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
臨床検査	2	2 (1.1)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)
視野検査異常	2	2 (1.1)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
眼圧上昇	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
脂質異常症	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	3 (1.6)	4	3 (1.7)	0	0 (0.0)
背部痛	2	2 (1.1)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
関節痛	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
変形性関節症	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
関節周囲炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
再発乳癌	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
肝細胞癌	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
神経系障害	3	3 (1.6)	5	4 (2.3)	0	0 (0.0)
頭痛	2	2 (1.1)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
味覚異常	1	1 (0.5)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)

SOC PT	BMD/BZM (n=182)		BZM (n=177)		併用 (n=64)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (1.1)	1	1 (0.6)	1	1 (1.6)
皮膚炎	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
湿疹	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
皮膚乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)

MedDRA/J version 21.1
1：ドライアイ（Version 21.1）←眼乾燥（Version 20.1）
CTD 5.3.5.1-2 表 12-4 を改変

表 2.7.4-21 副作用の一覧（SS）：3-03 試験

SOC PT	BMD/BZM (n=182)		BZM (n=177)		併用 (n=64)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
眼障害	20	15 (8.2)	20	16 (9.0)	6	6 (9.4)
霧視	6	6 (3.3)	11	11 (6.2)	1	1 (1.6)
点状角膜炎	7	5 (2.7)	5	4 (2.3)	0	0 (0.0)
結膜充血	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	1	1 (1.6)
眼脂	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼の異物感	1	1 (0.5)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼刺激	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)
眼瞼炎	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
ドライアイ [1]	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼痛	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
眼そう痒症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
口内乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
臨床検査	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
視野検査異常	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	1	1 (0.5)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)
味覚異常	1	1 (0.5)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1
1：ドライアイ（Version 21.1）←眼乾燥（Version 20.1）
CTD 5.3.5.1-2 表 12-5 を引用

表 2.7.4-22　程度別有害事象の一覧（SS）：3-03 試験

SOC PT	BMD/BZM (n=182)						BZM (n=177)						併用 (n=64)					
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	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	30	24	(13.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	31	25	(14.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	9	8	(12.5)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)
点状角膜炎	10	8	(4.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	10	8	(4.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	2	(3.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
霧視	6	6	(3.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	11	11	(6.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼刺激	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(3.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼瞼炎	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
結膜充血	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
結膜出血	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
ドライアイ[1]	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼脂	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼の異物感	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
麦粒腫	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
虹彩炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
硝子体浮遊物	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
細菌性結膜炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
結膜炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼瞼紅斑	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)
眼そう痒症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
便秘	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
齲歯	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
口内乾燥	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

SOC PT	BMD/BZM (n=182)						BZM (n=177)						併用 (n=64)					
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	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	(%)
免疫系障害	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	10	10	(5.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	10	9	(5.1)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上咽頭炎	6	6	(3.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	7	7	(4.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
レンサ球菌感染	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
化膿	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
蜂巣炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
咽頭炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鼻炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	4	(2.3)	2	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
靭帯捻挫	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
挫傷	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
角膜擦過傷	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肩甲骨骨折	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
擦過傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
靭帯損傷	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
臨床検査	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
視野検査異常	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
眼圧上昇	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
脂質異常症	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

SOC PT	BMD/BZM (n=182)						BZM (n=177)						併用 (n=64)					
	軽度			中等度			重度			軽度			中等度			重度		
	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	(%)
筋骨格系および結合組織障害	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	3	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
背部痛	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
関節痛	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
変形性関節症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
関節周囲炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
再発乳癌	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝細胞癌	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
神経系障害	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	4	(2.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頭痛	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
味覚異常	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
そう痒性皮疹	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
湿疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(1.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

MedDRA/J version 21.1
1：ドライアイ（Version 21.1）←眼乾燥（Version 20.1）
CTD 5.3.5.1-2 表 12-6 を改変

表 2.7.4-23　程度別副作用の一覧（SS）：3-03 試験

SOC	PT	BMD/BZM (n=182)						BZM (n=177)						併用 (n=64)					
		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		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		20	15 (8.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	20	16 (9.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (7.8)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)
	霧視	6	6 (3.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	11	11 (6.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	点状角膜炎	7	5 (2.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	4 (2.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	結膜充血	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼脂	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼の異物感	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼刺激	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼瞼炎	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	ドライアイ [1]	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	硝子体浮遊物	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼瞼紅斑	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)
	眼そう痒症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害		0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	口内乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
臨床検査		1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	視野検査異常	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害		1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	味覚異常	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1

1：ドライアイ（Version 21.1）←眼乾燥（Version 20.1）

CTD 5.3.5.1-2 表 12-7 を引用

3) 長期投与における安全性評価（使用成績調査データ）

BMD/BZM の長期使用時における安全性について、使用成績調査データを用いて評価した。

(1) 有害事象及び副作用（安全性解析対象患者全体）

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、安全性解析対象患者は 1345 例（BMD 群 1033 例、B+B 併用群 29 例、B+B+他剤群 283 例）であった。

有害事象及び副作用の要約（背景因子別）を表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25 に示した。

安全性解析対象患者全体における有害事象の発現割合は、BMD 群 269 例（26.0%）348 件、B+B 併用群 6 例（20.7%）7 件、B+B+他剤群 86 例（30.4%）108 件であり、副作用の発現割合は、BMD 群 159 例（15.4%）182 件、B+B 併用群 1 例（3.4%）1 件、B+B+他剤群 35 例（12.4%）38 件であった。発現割合について、有害事象は B+B+他剤群で、副作用は BMD 群で若干高かったものの、治療グループ間で大きな差はなかった。

最も発現割合が高かった SOC 別有害事象は、いずれの治療グループも眼障害であり、次いで、臨床検査であった。SOC 別副作用では、いずれの治療グループも眼障害が最も発現割合が高く、次いで、BMD 群は神経系障害、臨床検査、B+B+他剤群は臨床検査、神経系障害の順であった（B+B 併用群は眼障害のみ）（CTD 5.3.5.4-1 表 4.1.1 参照）。

PT 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）有害事象は、発現割合が高かった順に、BMD 群では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 併用群では眼圧上昇 2 例（6.9%）、B+B+他剤群では眼圧上昇 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。PT 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（CTD 5.3.5.4-1 表 4.1.2 参照）。

表 2.7.4-24　有害事象の要約（背景因子別）（安全性解析対象患者）

		BMD			B+B 併用			B+B+他剤			全体		
		N=1033			N=29			N=283			N=1345		
		対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)
全体		1033	348	269 (26.0)	29	7	6 (20.7)	283	108	86 (30.4)	1345	463	361 (26.8)
性別	男	388	124	93 (24.0)	14	1	1 (7.1)	136	41	38 (27.9)	538	166	132 (24.5)
	女	645	224	176 (27.3)	15	6	5 (33.3)	147	67	48 (32.7)	807	297	229 (28.4)
年齢	<65	367	114	88 (24.0)	10	1	1 (10.0)	81	24	20 (24.7)	458	139	109 (23.8)
	65<=	666	234	181 (27.2)	19	6	5 (26.3)	202	84	66 (32.7)	887	324	252 (28.4)
基礎疾患・合併症の有無	あり	538	228	172 (32.0)	12	5	4 (33.3)	174	80	58 (33.3)	724	313	234 (32.3)
眼疾患	なし	495	120	97 (19.6)	17	2	2 (11.8)	109	28	28 (25.7)	621	150	127 (20.5)
基礎疾患・合併症の有無	あり	13	9	5 (38.5)	0	0	-	2	1	1 (50.0)	15	10	6 (40.0)
肝疾患	なし	854	294	232 (27.2)	16	3	3 (18.8)	222	87	67 (30.2)	1092	384	302 (27.7)
	不明	166	45	32 (19.3)	13	4	3 (23.1)	59	20	18 (30.5)	238	69	53 (22.3)
基礎疾患・合併症の有無	あり	4	2	1 (25.0)	0	0	-	6	4	2 (33.3)	10	6	3 (30.0)
腎疾患	なし	860	299	234 (27.2)	17	3	3 (17.6)	222	85	67 (30.2)	1099	387	304 (27.7)
	不明	169	47	34 (20.1)	12	4	3 (25.0)	55	19	17 (30.9)	236	70	54 (22.9)
基礎疾患・合併症の有無	あり	275	127	90 (32.7)	10	2	2 (20.0)	110	49	36 (32.7)	395	178	128 (32.4)
その他	なし	593	173	144 (24.3)	7	1	1 (14.3)	122	44	35 (28.7)	722	218	180 (24.9)
	不明	165	48	35 (21.2)	12	4	3 (25.0)	51	15	15 (29.4)	228	67	53 (23.2)
併用薬剤の有無	あり	427	168	129 (30.2)	29	7	6 (20.7)	283	108	86 (30.4)	739	283	221 (29.9)
投与開始時	なし	606	180	140 (23.1)	0	0	-	0	0	-	606	180	140 (23.1)
	不明	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
併用療法の有無	あり	2	2	1 (50.0)	0	0	-	2	3	1 (50.0)	4	5	2 (50.0)
投与開始時	なし	1025	343	266 (26.0)	29	7	6 (20.7)	279	104	84 (30.1)	1333	454	356 (26.7)
	不明	6	3	2 (33.3)	0	0	-	2	1	1 (50.0)	8	4	3 (37.5)

CTD 5.3.5.4-1 表 4.2.1 を引用

表 2.7.4-25　副作用の要約（背景因子別）（安全性解析対象患者）

		BMD			B+B 併用			B+B+他剤			全体		
		N=1033			N=29			N=283			N=1345		
		対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)
全体		1033	182	159 (15.4)	29	1	1 (3.4)	283	38	35 (12.4)	1345	221	195 (14.5)
性別	男	388	50	45 (11.6)	14	0	0 (0.0)	136	9	9 (6.6)	538	59	54 (10.0)
	女	645	132	114 (17.7)	15	1	1 (6.7)	147	29	26 (17.7)	807	162	141 (17.5)
年齢	<65	367	67	60 (16.3)	10	0	0 (0.0)	81	15	13 (16.0)	458	82	73 (15.9)
	65<=	666	115	99 (14.9)	19	1	1 (5.3)	202	23	22 (10.9)	887	139	122 (13.8)
基礎疾患・合併症の有無	あり	538	106	92 (17.1)	12	0	0 (0.0)	174	26	23 (13.2)	724	132	115 (15.9)
眼疾患	なし	495	76	67 (13.5)	17	1	1 (5.9)	109	12	12 (11.0)	621	89	80 (12.9)
基礎疾患・合併症の有無	あり	13	4	3 (23.1)	0	0	-	2	1	1 (50.0)	15	5	4 (26.7)
肝疾患	なし	854	150	134 (15.7)	16	1	1 (6.3)	222	29	27 (12.2)	1092	180	162 (14.8)
	不明	166	28	22 (13.3)	13	0	0 (0.0)	59	8	7 (11.9)	238	36	29 (12.2)
基礎疾患・合併症の有無	あり	4	0	0 (0.0)	0	0	-	6	1	1 (16.7)	10	1	1 (10.0)
腎疾患	なし	860	153	136 (15.8)	17	1	1 (5.9)	222	29	27 (12.2)	1099	183	164 (14.9)
	不明	169	29	23 (13.6)	12	0	0 (0.0)	55	8	7 (12.7)	236	37	30 (12.7)
基礎疾患・合併症の有無	あり	275	49	41 (14.9)	10	0	0 (0.0)	110	17	14 (12.7)	395	66	55 (13.9)
その他	なし	593	103	94 (15.9)	7	1	1 (14.3)	122	14	14 (11.5)	722	118	109 (15.1)
	不明	165	30	24 (14.5)	12	0	0 (0.0)	51	7	7 (13.7)	228	37	31 (13.6)
併用薬剤の有無	あり	427	81	70 (16.4)	29	1	1 (3.4)	283	38	35 (12.4)	739	120	106 (14.3)
投与開始時	なし	606	101	89 (14.7)	0	0	-	0	0	-	606	101	89 (14.7)
	不明	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	0	-
併用療法の有無	あり	2	0	0 (0.0)	0	0	-	2	0	0 (0.0)	4	0	0 (0.0)
投与開始時	なし	1025	180	157 (15.3)	29	1	1 (3.4)	279	38	35 (12.5)	1333	219	193 (14.5)
	不明	6	2	2 (33.3)	0	0	-	2	0	0 (0.0)	8	2	2 (25.0)

CTD 5.3.5.4-1 表 4.2.2 を引用

(2) 投与期間・発現時期別有害事象及び副作用

投与期間別に有害事象を検討したところ、いずれの治療グループも投与を続けることにより有害事象が増加する傾向がみられた。また、BMD 群と B+B 併用群又は B+B+他剤群に大きな差はなかった。投与期間「360 日超」の患者は、全発現時期での有害事象の発現割合が 20%前後であった（CTD 5.3.5.4-1 表 4.6.1 参照）。

投与期間・発現時期別の副作用においても、同様の傾向がみられた（CTD 5.3.5.4-1 表 4.6.2 参照）。

(3) 発現時期別有害事象及び副作用

PT 別有害事象を発現時期全体でみた場合、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、白内障、結膜炎、アレルギー性結膜炎、視野欠損、眼圧上昇であった。これらの事象は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（CTD 5.3.5.4-1 表 4.7.1 参照）。

PT 別副作用を発現時期全体でみた場合も同様に、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り、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（CTD 5.3.5.4-1 表 4.7.2 参照）。

(4) 対象疾患別有害事象及び副作用

PT 別有害事象を対象疾患別にみた場合、すべての対象疾患において眼圧上昇がみられ、「その他の緑内障」を除くすべての対象疾患でアレルギー性結膜炎及び視野欠損がみられた（CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.1.1～表 4.3.1.6 参照）。また、PT 別副作用では、「その他の緑内障」を除くすべての対象疾患でアレルギー性結膜炎がみられた（CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.2.1～表 4.3.2.6 参照）。

(5) 前治療の実施状況・投与期間別有害事象及び副作用

前治療の実施状況別の有害事象の発現割合を投与期間別にみた場合、BMD 群では、前治療を使用できない患者の発現割合が効果不十分又は未治療の患者と比較して高い傾向にあったが、大きな差ではなかった。B+B 併用群及び B+B+他剤群はほとんどの患者が「前治療で効果不十分」であった（CTD 5.3.5.4-1 表 4.4.1 参照）。

BMD 群の副作用の投与期間別の発現割合に、前治療の実施状況による偏った傾向はみられなかった（CTD 5.3.5.4-1 表 4.4.2 参照）。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象及び副作用

1-01 試験において比較的よくみられる（全体の発現例数が 2 例以上の PT を対象）有害事象として、点状角膜炎を BMD/BZM 群 2 例（33.3%）2 件及び BZM 群 1 例（16.7%）1 件認めたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された（CTD 5.3.3.1-1 表 14-17 及び表 14-18 参照）。

3-02 試験及び 3-03 試験における比較的よくみられる（いずれかの投与群で 2%以上）有害事象及び副作用を表 2.7.4-26 及び表 2.7.4-27 に示した。

3-02 試験及び 3-03 試験では、比較的よくみられる有害事象として、眼局所の霧視、眼刺激及び点状角膜炎並びに眼局所以外の上咽頭炎を認めた。このうち、霧視はいずれの試験（BMD 群を除く）においても、すべて治験薬との因果関係が否定されなかった。眼刺激及び点状角膜炎は治験薬との因果関係が否定されないものもあったものの、これらはいずれも軽度であり、転帰は回復又は軽快であった（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-21 及び CTD 5.3.5.1-2 付表 16-23 参照）。味覚異常は、

治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度であり、転帰はすべて回復であった（表 2.7.4-16 及び CTD 5.3.5.1-1 付表 16-21 参照）。季節性アレルギー及び上咽頭炎は、すべて治験薬との因果関係が否定された。

使用成績調査における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）有害事象及び副作用を表 2.7.4-28 に示した。

使用成績調査では、すべての治療グループ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、眼局所の眼圧上昇であった。治療グループ別では、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、白内障であった。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った。

表 2.7.4-26 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
：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	3-02				3-03					
SOC	BMD/BZM		BMD		BMD/BZM		BZM		併用	
PT	(n=178)		(n=177)		(n=182)		(n=177)		(n=64)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害										
霧視	12	12 (6.7)	0	0 (0.0)	6	6 (3.3)	11	11 (6.2)	1	1 (1.6)
眼刺激	6	6 (3.4)	1	1 (0.6)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)
点状角膜炎	4	4 (2.2)	2	2 (1.1)	10	8 (4.4)	10	8 (4.5)	3	2 (3.1)
免疫系障害										
季節性アレルギー	1	1 (0.6)	4	4 (2.3)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)
感染症および寄生虫症										
上咽頭炎	8	8 (4.5)	7	7 (4.0)	6	6 (3.3)	7	7 (4.0)	0	0 (0.0)
神経系障害										
味覚異常	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-8、CTD 5.3.5.1-2 表 12-4 及び表 12-8 から作表

表 2.7.4-27 比較的よくみられる（いずれかの投与群で 2%以上）副作用
：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	3-02				3-03					
SOC	BMD/BZM		BMD		BMD/BZM		BZM		併用	
PT	(n=178)		(n=177)		(n=182)		(n=177)		(n=64)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害										
霧視	12	12 (6.7)	0	0 (0.0)	6	6 (3.3)	11	11 (6.2)	1	1 (1.6)
眼刺激	5	5 (2.8)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)
点状角膜炎	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)	7	5 (2.7)	5	4 (2.3)	0	0 (0.0)
神経系障害										
味覚異常	4	4 (2.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	3	3 (1.7)	0	0 (0.0)

MedDRA/J version 21.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-5 及び表 12-9、CTD 5.3.5.1-2 表 12-5 及び表 12-9 から作表

表 2.7.4-28　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）
有害事象及び副作用：使用成績調査

	有害事象						副作用					
SOC	BMD		B+B 併用		B+B+他剤		BMD		B+B 併用		B+B+他剤	
PT	(n=1033)		(n=29)		(n=283)		(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(%)
眼障害												
白内障	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	6	6 (2.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜炎	24	23 (2.2)	1	1 (3.4)	2	2 (0.7)	14	14 (1.4)	1	1 (3.4)	1	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	90	83 (8.0)	1	1 (3.4)	14	13 (4.6)	74	68 (6.6)	0	0 (0.0)	12	12 (4.2)
視野欠損	18	18 (1.7)	1	1 (3.4)	18	18 (6.4)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
臨床検査												
眼圧上昇	55	46 (4.5)	3	2 (6.9)	34	32 (11.3)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)

MedDRA/J version 21.1
CTD 5.3.5.4-1 表 4.1.1 及び表 4.1.2 から作表

2.7.4.2.1.2　死亡

1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験では、死亡に至った被験者はいなかった。

使用成績調査では、死亡に至った有害事象として BMD 群にうっ血性心不全及び肺炎が各 1 例認められたが、いずれも BMD との因果関係は否定された。いずれの患者も眼障害の有害事象はなかった（CTD 5.3.5.4-1 付表 7.11 及び 7.12）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1-01 試験では、治験期間中、重篤な有害事象はなかった。

3-02 試験における重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-29、3-03 試験における重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-30 に示した。

3-02 試験では、観察期に 1 例 1 件、中等度の心筋梗塞が発現した。当該事象の転帰は軽快であり、観察期用治験薬との因果関係は否定された。治療期では、重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

3-03 試験では、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、このうち、肝細胞癌及び再発乳癌の程度は重度で、転帰は未回復であった。その他の有害事象の程度は中等度で、転帰はすべて軽快であった。すべて治験薬との因果関係が否定された。BMD/BZM 群及び併用群では重篤な有害事象はなかった。

使用成績調査では、BMD 群の 7 例 10 件（視野欠損 3 件、白内障、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞、大腿骨骨折、上腕骨骨折、小脳腫瘍及び腰椎骨折各 1 件）、B+B+他剤群の 11 例 13 件（眼圧上昇 7 件、視野欠損 3 件、視野低下、角膜変性及び網膜静脈閉塞各 1 件）に重篤な有害事象が認められた。B+B+他剤群で認めた眼圧上昇 7 件のうち 2 件は BMD との因果関係が否定されず、1 件は BMD 及び BZM との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、いずれも BMD との因果関係が否定されなかった（CTD 5.3.5.4-1 付表 7.13）。B+B 併用群では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-29　重篤な有害事象を発現した被験者（観察期）（SS）：3-02 試験

被験者識別コード	性別・年齢（歳）	有害事象名（PT）	程度	発現日までの日数	治験薬に対する処置	転帰	転帰日までの日数	併用薬の有無	併用処置の有無	因果関係
被験者イ*	男・6[redacted]	心筋梗塞	中等度	25	投与中止	軽快	19	無	無	無

MedDRA/J version 21.1
発現日までの日数：観察期用治験薬初回投与日からの日数
転帰日までの日数：発現日からの日数
因果関係：観察期用治験薬との因果関係
CTD 5.3.5.1-1 表 12-10 を改変

表 2.7.4-30　重篤な有害事象を発現した被験者（BZM 群）（SS）：3-03 試験

被験者識別コード	性別・年齢（歳）	有害事象名（PT）	程度	発現日までの日数	治験薬に対する処置	転帰	転帰日までの日数	併用薬の有無	併用処置の有無	因果関係
被験者ロ*	男・6[redacted]	肝細胞癌	重度	2	投与量変更せず	未回復	－	有	無	無
被験者ハ*	女・6[redacted]	再発乳癌	重度	5	投与中止	未回復	－	無	無	無
被験者ニ*	女・7[redacted]	顔面骨骨折	中等度	5	投与量変更せず	軽快	－	有	有	無
		肩甲骨骨折	中等度	5	投与量変更せず	軽快	－	有	有	無
被験者ホ*	男・7[redacted]	蜂巣炎	中等度	16	投与中止	軽快	－	有	無	無

MedDRA/J version 21.1
発現日までの日数：治療期用治験薬初回投与日からの日数
転帰日までの日数：発現日からの日数
因果関係：治療期用治験薬との因果関係
－：転帰日のデータなし（転帰が軽快又は未回復の被験者）
CTD 5.3.5.1-2 表 12-10 を改変

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

重要な有害事象は、治験薬投与の中止を必要とした有害事象とした。

1-01 試験では、治験薬投与の中止を必要とした有害事象はなかった。

3-02 試験における治験薬投与の中止を必要とした有害事象の概要を表 2.7.4-31、3-03 試験における治験薬投与の中止を必要とした有害事象の概要を表 2.7.4-32 に示した。

3-02 試験では、治験薬投与の中止を必要とした有害事象として 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。このうち、BMD/BZM 群で認めた結膜炎は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

3-03 試験では、治験薬投与の中止を必要とした有害事象として 5 例 5 件（BMD/BZM 群 1 例 1 件、BZM 群 2 例 2 件、併用群 2 例 2 件）認めた。このうち、BZM 群で認めた再発乳癌及び蜂巣炎は重篤であったが、BZM との因果関係は否定された。併用群で認めた霧視及び眼瞼紅斑は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復又は軽快であった。

以上より、BMD/BZM の投与による安全性上の懸念はないことが示された。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4-31　治験薬投与の中止を必要とした有害事象の概要（治療期）（SS）：3-02 試験

投与群	被験者識別コード	性別・年齢（歳）	有害事象名（PT）	程度	重篤度	発現日までの日数	転帰	転帰日までの日数	併用薬の有無	併用処置の有無	因果関係
BMD/BZM	被験者ヘ*	男・6[redacted]	アデノウイルス結膜炎	軽度	非重篤	9	回復	33	有	無	無
BZM	被験者ト*	男・7[redacted]	結膜炎	軽度	非重篤	7	回復	22	有	無	有
BMD	被験者チ*	男・6[redacted]	強膜炎	中等度	非重篤	23	軽快	－	有	無	無

MedDRA/J version 21.1
発現日までの日数：治療期用治験薬初回投与日からの日数
転帰日までの日数：発現日からの日数
因果関係：治療期用治験薬との因果関係
－：転帰日のデータなし（転帰が軽快又は未回復の被験者）
CTD 5.3.5.1-1 表 12-11 を改変

表 2.7.4-32　治験薬投与の中止を必要とした有害事象の概要（治療期）（SS）：3-03 試験

投与群	被験者識別コード	性別・年齢（歳）	有害事象名（PT）	程度	重篤度	発現日までの日数	転帰	転帰日までの日数	併用薬の有無	併用処置の有無	因果関係
BMD/BZM	被験者リ*	女・7[redacted]	インフルエンザ	軽度	非重篤	22	回復	13	有	無	無
BZM	被験者ハ*	女・6[redacted]	再発乳癌	重度	重篤	5	未回復	－	無	無	無
	被験者ホ*	男・7[redacted]	蜂巣炎	中等度	重篤	16	軽快	－	有	無	無
併用	被験者ヌ*	女・6[redacted]	霧視	軽度	非重篤	2	回復	2	有	無	有
	被験者ル*	女・7[redacted]	眼瞼紅斑	中等度	非重篤	3	軽快	－	有	無	有

MedDRA/J version 21.1
発現日までの日数：治療期用治験薬初回投与日からの日数
転帰日までの日数：発現日からの日数
因果関係：治療期用治験薬との因果関係
－：転帰日のデータなし（転帰が軽快又は未回復の被験者）
CTD 5.3.5.1-2 表 12-11 を改変

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験から集計した BMD/BZM 群の SOC 別有害事象を表 2.7.4-33、BMD/BZM 群の SOC 別副作用を表 2.7.4-34 に示した。

いずれかの試験の BMD/BZM 群で比較的発現割合が高かった（5%以上）SOC 別有害事象は、「眼障害」（1-01 試験：33.3%、3-02 試験：19.7%、3-03 試験：13.2%、以下同順）並びに「感染症および寄生虫症」（0.0%、5.1%、5.5%）であった。

いずれかの試験の BMD/BZM 群で比較的発現割合が高かった（5%以上）SOC 別副作用は「眼障害」（0.0%、12.4%、8.2%）であった。

最も高頻度に発現した SOC である「眼障害」の投与群別有害事象の発現割合は、1-01 試験で BMD/BZM 群 33.3%、BMD 群 0.0%、BZM 群 33.3%、3-02 試験で BMD/BZM 群 19.7%、BMD 群 7.3%及び 3-03 試験で BMD/BZM 群 13.2%、BZM 群及び併用群各 14.1%であり、BMD/BZM 群の発現割合は BMD 群より高く、BZM 群又は併用群とは差がなかった。「感染症および寄生虫症」の投与群別有害事象の発現割合は、1-01 試験は発現がなく、3-02 試験で BMD/BZM 群及び BMD 群各 5.1%並びに 3-03 試験で BMD/BZM 群 5.5%、BZM 群 5.6%、併用群 0.0%であった。すべて治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4-11、表 2.7.4-14、表 2.7.4-20）。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4-33　BMD/BZM 群の SOC 別有害事象（SS）：1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	1-01		3-02		3-03	
試験区分	第 I 相試験		第 III 相比較試験			
SOC	(n=6)		(n=178)		(n=182)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	2	2 (33.3)	46	35 (19.7)	30	24 (13.2)
耳および迷路障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)
胃腸障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.5)
免疫系障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	0 (0.0)	9	9 (5.1)	10	10 (5.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (2.2)
臨床検査	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	2	2 (1.1)
代謝および栄養障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	3	3 (1.6)
神経系障害	0	0 (0.0)	4	4 (2.2)	3	3 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 (0.0)	2	2 (1.1)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (1.1)
血管障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.3.1-1 表 14-13、CTD 5.3.5.1-1 表 12-4 及び CTD 5.3.5.1-2 表 12-4 から作表

表 2.7.4-34　BMD/BZM 群の SOC 別副作用（SS）：1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	1-01		3-02		3-03	
試験区分	第 I 相試験		第 III 相比較試験			
SOC	(n=6)		(n=178)		(n=182)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	0	0 (0.0)	27	22 (12.4)	20	15 (8.2)
臨床検査	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)
神経系障害	0	0 (0.0)	4	4 (2.2)	1	1 (0.5)

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.3.1-1 表 14-14、CTD 5.3.5.1-1 表 12-5 及び CTD 5.3.5.1-2 表 12-5 から作表

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の詳細が記述された試験を表 2.7.4-35 にまとめ、各試験の記述へのリンクを設定した。

表 2.7.4-35　重篤な有害事象の叙述（SS）：3-02 試験及び 3-03 試験

試験番号	投与群	被験者識別コード	有害事象名 (PT)	程度	第 5 部	
					資料番号	章番号
3-02	−	被験者イ*	心筋梗塞	中等度	5.3.5.1-1	12.3.2.2
3-03	BZM	被験者ロ*	肝細胞癌	重度	5.3.5.1-2	12.3.2.2
		被験者ハ*	再発乳癌	重度		
		被験者ニ*	顔面骨骨折	中等度		
			肩甲骨骨折	中等度		
		被験者ホ*	蜂巣炎	中等度		

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-10 及び CTD5.3.5.1-2 表 12-10 から作表

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.4.3 臨床検査値の評価

1-01 試験の臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の結果から、治験薬との関連性を示す異常変動は認められなかった。

3-02 試験及び 3-03 試験では、臨床検査は実施しなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

2.7.4.4.1 眼科学的検査

最高矯正視力は、1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験のいずれの投与群においても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。

1-01 試験では、投与後の瞳孔径の変化値の平均は、いずれの投与群も変動幅は小さく、臨床上問題のない程度であった。眼圧の投与前後の変化値の平均は、いずれの投与群も、治験薬投与後 12 時間にかけて眼圧下降が認められた。眼底所見の異常はみられなかった。

2.7.4.4.2 眼科的所見

1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験では、結膜［(球結膜）充血、浮腫、結膜濾胞］、眼瞼（紅斑、浮腫）のスコアはほとんどの被験者が 0（所見なし）であり、治験薬の投与前後でほとんど変化しなかった。また、角膜所見（AD 分類）の変化は散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。有害事象としては、1-01 試験で、治験薬投与後に、BZM 群の 1 例 2 眼に結膜濾胞のスコアの悪化｛0（所見なし）から 1［軽度（1～9 個を認める)］｝を認め、軽度の副作用「結膜炎」として取り扱われた。また、BMD/BZM 群の 4 例 5 眼、BMD 群の 1 例 1 眼、BZM 群の 1 例 2 眼に角膜の Grade の悪化を認め、Grade 3 を呈した BMD/BZM 群の 2 例 2 眼及び BZM 群の 1 例 1 眼は、軽度の有害事象「点状角膜炎」として取り扱われた（治験薬との因果関係：関連なし)。

2.7.4.4.3 眼底検査

1-01 試験､3-02 試験及び 3-03 試験では､眼底所見の異常又は悪化を認めた被験者はいなかった。また、緑内障性異常所見を有する被験者の割合及び C/D 比（垂直径）の平均値は、いずれの投与群も投与前後でほとんど変動しなかった。

3-02 試験では、眼底に関する有害事象として、軽度の網膜炎を BMD 群 1 例に認め、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.4.4 視野検査

1-01 試験では、視野検査は実施しなかった。3-02 試験及び 3-03 試験では、臨床上問題となる視野検査の所見は認めなかった。

3-02 試験では、治療期 4 週における視野障害の進行を BMD/BZM 群の右眼 1 例及び左眼 0 例並びに BMD 群の右眼 1 例及び左眼 2 例に認めた。また、軽度の視野欠損の有害事象を BMD/BZM 群 1 例及び BMD 群 2 例に認め、治験薬との因果関係は否定された。3-03 試験では、治療期 4 週における視野障害の進行を BMD/BZM 群の右眼及び左眼各 2 例、BZM 群の右眼 2 例及び左眼 3 例に認め、併用群では認めなかった。また、軽度の視野検査異常の有害事象を BMD/BZM 群及び BZM 群各 2 例に認め、そのうち副作用は BMD/BZM 群の 1 例であった。

2.7.4.4.5 血圧・脈拍数

1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験の血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数において、いずれの投与群も投与前後で変動がみられたが、臨床的に問題となる変動は認めなかった。

体温については、1-01 試験で、いずれの投与群も投与前後での変動がみられたが、変動幅は小さく、臨床上問題のない程度であった。

2.7.4.4.6 免疫検査

1-01 試験では、梅毒定性（RPR 法、TP 抗体法）、HBs 抗原、HCV 抗体及び HIV 抗原・抗体の各検査項目が陽性の被験者はいなかった。

3-02 試験及び 3-03 試験では、免疫検査は実施しなかった。

2.7.4.4.7 妊娠検査

1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験において、妊娠検査が陽性であった被験者はいなかった。

使用成績調査では BMD 群の 1 例で妊娠が確認された（CTD 5.3.5.4-1 付表 7.15、CTD 5.3.6-1 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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 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。

1) 性別

性別での有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-36 に示した。

3-02 試験及び 3-03 試験における性別での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。

表 2.7.4-36 性別での有害事象及び副作用の発現割合（BMD/BZM 群）（SS）
：3-02 試験及び 3-03 試験

性別	3-02 試験			3-03 試験		
	SS 対象例数	有害事象	副作用	SS 対象例数	有害事象	副作用
男	89	27 (30.3)	11 (12.4)	79	21 (26.6)	10 (12.7)
女	89	23 (25.8)	12 (13.5)	103	26 (25.2)	6 (5.8)

例数（%）
CTD5.3.5.1-1 表 14-93 及び表 14-94、CTD5.3.5.1-2 表 14-95 及び表 14-96 から作表

2) 年齢別

年齢別での有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-37 に示した。

3-02 試験及び 3-03 試験における年齢別（区分 2）での有害事象及び副作用の発現割合は、65 歳以上の層で高い傾向がみられた。

表 2.7.4-37　年齢別での有害事象及び副作用の発現割合（BMD/BZM 群）（SS）：3-02 試験及び 3-03 試験

年齢別（歳）		3-02 試験			3-03 試験		
		SS 対象例数	有害事象	副作用	SS 対象例数	有害事象	副作用
区分 1	20～29	3	0 (0.0)	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0 (0.0)
	30～39	5	3 (60.0)	1 (20.0)	12	3 (25.0)	1 (8.3)
	40～49	21	5 (23.8)	2 (9.5)	24	4 (16.7)	0 (0.0)
	50～59	35	5 (14.3)	2 (5.7)	36	11 (30.6)	4 (11.1)
	60～69	54	14 (25.9)	6 (11.1)	57	12 (21.1)	5 (8.8)
	70～79	51	22 (43.1)	12 (23.5)	42	11 (26.2)	5 (11.9)
	80～	9	1 (11.1)	0 (0.0)	9	6 (66.7)	1 (11.1)
区分 2	20～64	80	17 (21.3)	7 (8.8)	102	23 (22.5)	7 (6.9)
	65～	98	33 (33.7)	16 (16.3)	80	24 (30.0)	9 (11.3)

例数（%）
CTD5.3.5.1-1 表 14-93 及び表 14-94、CTD5.3.5.1-2 表 14-95 及び表 14-96 から作表

2.7.4.5.2 外因性要因

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 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、外因性要因として、前治療薬としての緑内障治療薬の有無別及び観察期用治験薬投与後の治療期開始日の眼圧値（2 時間値）別に層別し検討した。

1) 前治療薬としての緑内障治療薬の有無別

前治療薬としての緑内障治療薬の有無別での有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-38 に示した。

3-02 試験及び 3-03 試験における緑内障治療薬の有無別での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。

表 2.7.4-38　前治療薬としての緑内障治療薬の有無別での有害事象及び副作用の発現割合（BMD/BZM 群）（SS）：3-02 試験及び 3-03 試験

緑内障治療薬 [1]	3-02 試験			3-03 試験		
	SS 対象例数	有害事象	副作用	SS 対象例数	有害事象	副作用
有	140	39 (27.9)	18 (12.9)	128	34 (26.6)	12 (9.4)
無	38	11 (28.9)	5 (13.2)	54	13 (24.1)	4 (7.4)

例数（%）
1：左右眼どちらか一方でも該当した場合、有
CTD5.3.5.1-1 表 14-93 及び表 14-94、CTD5.3.5.1-2 表 14-95 及び表 14-96 から作表

2) 観察期用治験薬投与後の治療期開始日の眼圧値（2 時間値）別

観察期用治験薬投与後の治療期開始日の眼圧値（2 時間値）別での有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-39 に示した。

3-02 試験及び 3-03 試験における観察期用治験薬投与後の治療期開始日の眼圧値（2 時間値）別での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。

表 2.7.4-39　観察期用治験薬投与後の治療期開始日（2 時間値）の眼圧値別での有害事象及び副作用の発現割合（BMD/BZM 群）（SS）：3-02 試験及び 3-03 試験

治療期開始日の眼圧値（2 時間値）（有効性評価対象眼）	3-02 試験			3-03 試験		
	SS 対象例数	有害事象	副作用	SS 対象例数	有害事象	副作用
低眼圧層：18 mmHg 以上 20 mmHg 未満	107	27 (25.2)	13 (12.1)	91	23 (25.3)	7 (7.7)
中眼圧層：20 mmHg 以上 22 mmHg 未満	41	14 (34.1)	7 (17.1)	57	16 (28.1)	4 (7.0)
高眼圧層：22 mmHg 以上	30	9 (30.0)	3 (10.0)	34	8 (23.5)	5 (14.7)

例数（%）
CTD5.3.5.1-1 表 14-93 及び表 14-94、CTD5.3.5.1-2 表 14-95 及び表 14-96 から作表

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤と他剤との薬物相互作用を確認する臨床試験は実施していない。

また、眼局所投与において BMD/BZM と併用される可能性のある薬剤として、緑内障治療薬（プロスタグランジン関連薬、α_1 遮断薬、β 受容体遮断薬等）が考えられる。通常、これらの緑内障治療薬を併用する場合には、必ず 5 分以上あけて点眼することが指導されている [2)]。結膜嚢における薬物濃度は点眼後に急速に減少し、その速度は毎分 30%又はそれ以上と報告されている [3)]ことから、投薬指導に従って十分な投与間隔をあけることで眼局所における薬物動態的な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

1-01 試験、3-02 試験及び 3-03 試験では、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。

使用成績調査では、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（CTD 5.3.5.4-1 付表 7.1、7.11、7.15、CTD 5.3.6-1 参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

1-01 試験、3-02 試験、3-03 試験及び使用成績調査では、過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

1-01 試験、3-02 試験、3-03 試験及び使用成績調査では、評価を設定しなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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（3-02 試験：BMD/BZM 群 12 例、3-03 試験：BMD/BZM 群 6 例、BZM 群 11 例、併用群 1 例）、すべて治験薬との因果関係が否定されなかった。使用成績調査では、霧視は BMD 群に 7 例（0.7%）認められ、すべて治験薬との因果関係が否定されなかった。B+B 併用群及び B+B+他剤群では霧視は認められなかった（CTD 5.3.5.4-1 表 4.1.1 及び表 4.1.2 参照）。

BMD 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）[4)]］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、BZM 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）[5)]］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。」と記載されていることもあり、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。

2.7.4.6 市販後データ

BMD/BZM の市販後データはまだない。

海外では BMD/BZM と同一の主成分を配合する製剤 SIMBRINZA®が販売されている。SIMBRINZA®は、含有するブリモニジン酒石酸塩の濃度が BMD/BZM と異なる 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であり、2013 年に米国で承認されている。

2.7.4.7 付録

該当なし。