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

2.7.6 個々の試験のまとめ

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 第 I 相試験（1-01 試験）［日本人対象］ 5
2.7.6.2 第 III 相試験（3-02 試験）［日本人対象］ 21
2.7.6.3 第 III 相試験（3-03 試験）［日本人対象］ 63
2.7.6.4 「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 116

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）の国内臨床試験一覧表を表 2.7.6-1、本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.6-2 に示した。

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]し、[redacted]の[redacted]した、[redacted]（[redacted]、[redacted]）[redacted]を用いた[redacted]の[redacted]を[redacted]た。

表 2.7.6-1　国内臨床試験一覧表

試験区分 （試験番号） 添付資料番号 （資料区分）	試験の種類	対象	投与群	投与 被験者数	用法	投与期間
第 I 相 臨床薬理試験 (1-01) 5.3.3.1-1 （評価資料）	単施設 実薬対照 無作為化 非遮蔽 並行群間比較	健康成人	BMD/BZM BMD BZM	18 例	1 日 1 回	1 日間
第 III 相 比較試験 (3-02) 5.3.5.1-1 （評価資料）	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	原発開放隅角 緑内障（広義） 又は高眼圧症	BMD/BZM BMD	355 例	1 日 2 回	4 週間
第 III 相 比較試験 (3-03) 5.3.5.1-2 （評価資料）	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	原発開放隅角 緑内障（広義） 又は高眼圧症	BMD/BZM BZM （参照群） BMD+BZM	423 例	1 日 2 回	4 週間
使用成績調査データに基づく集計解析 – 5.3.5.4-1 （評価資料）	製造販売後 調査	緑内障又は高眼圧症で、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	BMD BMD+BZM BMD+BZM+他剤	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	使用実態	使用実態

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：0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤
BZM：1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤
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：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）

表 2.7.6-2　略号及び用語の定義一覧

用語	定義
AD 分類	Area/Density 分類（びまん性表層角膜炎重症度分類）
A/G	Albumin/Globulin ratio（アルブミン・グロブリン比）
ALP	Alkaline Phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT (GPT)	Alanine Aminotransferase (Glutamic Pyruvic Transaminase)（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
AST (GOT)	Aspartate Aminotransferase (Glutamate Oxaloacetic Transaminase)（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC_{0-t}	最終測定時間（t）までの血漿又は血液中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿又は血液中濃度－時間曲線下面積
BMD	0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤
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）
BMI	Body Mass Index（体格指数）
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）
C_{max}	Maximun Observed Plasma or Blood Concentration（最高血漿又は血液中濃度）
CPK	Creatine Phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
EDC	Electronic Data Capture
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
HBs 抗原	Hepatitis B Virus Surface Antigen［B 型肝炎ウイルス（HBV）表面抗原］
HCV	Hepatitis C Virus（C 型肝炎ウイルス）
HDL	High-density Lipoprotein（高比重リポ蛋白）
HIV	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
LAP	Leucine Aminopeptidase（ロイシンアミノペプチダーゼ）
LDH	Lactate Dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LDL	Low-density Lipoprotein（低比重リポ蛋白）
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
PAS	Pharmacokinetic Analysis Set（薬物濃度測定対象集団）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PT	Preferred Term（基本語）
RPR 法	Rapid Plasma Reagin 法（血漿レアギン迅速法：梅毒定性の検査の一つ）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SS	Safety Set（安全性解析対象集団）
T_{max}	Time of Maximun Observed Plasma or Blood Concentration（最高血漿又は血液中濃度到達時間）
$T_{1/2}$	Elimination Half Time（消失半減期）
TP 抗体法	*Treponema pallidum* 抗体法（梅毒トレポネーマ抗原に対する検査：梅毒定性の検査の一つ）
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase（ガンマ・グルタミルトランスペプチダーゼ）

2.7.6.1 第 I 相試験（1-01 試験）［日本人対象］

2.7.6.1.1 試験方法の概要

……5.3.3.1-1

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	SJP-0125　第 I 相試験（臨床薬理試験）
目的	健康成人を対象として、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、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤又は 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を 1 回 1 滴、単回点眼投与し、薬物動態及び安全性について検討した。
デザイン	単施設無作為化実薬対照非遮蔽並行群間比較試験
対象	対象疾患 健康成人志願者 選択基準 1)　参加にあたり十分な説明を受けた後、被験者本人の自由意思による文書同意が得られる者 2)　同意取得時の年齢が満 20～35 歳の男女（日本人） 3)　スクリーニング検査で治験責任医師又は治験分担医師が被験者として支障がないと判断した者 4)　治験実施計画書に規定した被験者の管理事項及び治験スケジュールを遵守できる者 5)　両眼の眼圧が 10 mmHg 以上 20 mmHg 以下であり、両眼の眼圧の差が 5 mmHg 以下の者 除外基準 1)　治療、無治療を問わず、疾患を有する者 2)　重篤な全身性疾患（例：肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、免疫疾患、呼吸器系疾患）の既往がある者 3)　重篤な精神疾患の既往がある者 4)　眼部手術の既往のある者又は治験参加に不適当と考えられる眼部外傷の既往のある者 5)　薬物アレルギーの既往のある者 6)　治験薬投与開始前 14 日以内に何らかの薬剤（一般用医薬品を含む）を使用した者 7)　治験薬投与開始前 84 日以内に 400 mL 以上の献血をした男性又は治験薬投与開始前 112 日以内に 400 mL 以上の献血をした女性 8)　スクリーニング検査日の過去 90 日以内に他の臨床試験に参加し、他の治験薬の投与を受けた者、又は本治験中に他の臨床試験に参加する予定の者 9)　眼科的所見に異常がある者 10)　治験薬投与開始 7 日前から治験薬投与終了時までコンタクトレンズの装用が必要な者 11)　最高矯正視力が 1.0 未満の者 12)　Body mass index（BMI）が 18.5 未満又は 25.0 以上の者 13)　妊娠、授乳中、妊娠している可能性がある、同意取得時から治験終了までに妊娠を希望する女性。パートナーが妊娠を希望する男性。同意取得時から治験終了まで、適切な避妊法を行うことに同意が得られない男女 14)　過去に 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を点眼した者 15)　その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が適切でないと判断した者
目標被験者数	18 例 ・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群 6 例 ・0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群 6 例 ・1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群 6 例
治験薬・ロット番号	・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）：Lot No. [redacted] ・0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤（アイファガン®点眼液 0.1%、以下、BMD）：Lot No. [redacted] ・1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤（エイゾプト®懸濁性点眼液 1%、以下、BZM）：Lot No.
用法・用量 投与期間	それぞれの群ごとに点眼剤（BMD/BZM 群：BMD/BZM、BMD 群：BMD、BZM 群：BZM）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝 9:00±1 時間）、1 日間点眼した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
併用薬・併用療法	治験薬投与開始 14 日間前から治験終了まで、他の薬剤の使用を禁止した。 治験薬投与開始 7 日前から治験終了までのコンタクトレンズ装用を禁止し、治験薬の評価に影響を及ぼす処置についても禁止とした。
評価基準	・医師の診察（所見及び自覚症状問診） ・理学的検査：血圧・脈拍数、体温 ・眼科学的検査：最高矯正視力、瞳孔径、眼圧、眼底 ・眼科的所見：角膜、結膜、眼瞼 ・臨床検査 血液学的検査（白血球数、白血球像、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数） 血液生化学的検査（総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライド、総蛋白、アルブミン、A/G、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、ALP、LAP、CPK、アミラーゼ、Na、K、Cl、P、Ca） 尿検査〔定性（ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質）、pH、比重〕 ・薬物動態：血漿及び血液中薬物濃度、薬物動態パラメータ ・有害事象（副作用を含む）の発現頻度及び程度
統計手法	1.解析対象集団 解析に際して以下の 2 つの解析対象集団を定義した。 ・安全性解析対象集団（Safety Set；SS） ・薬物動態解析対象集団 2.人口統計学的データの集計・解析 治験薬の投与を一度でも受けた被験者（治験薬投与例）を対象として、被験者ごとに性別、年齢、身長、体重、BMI、同意取得日、治験の完了又は中止を記載した被験者の一覧、並びに疾患名、発現部位、罹患眼を記載した合併症の一覧を作成した。SS、薬物動態解析対象集団を対象とし、背景因子として性別、眼局所の合併症、眼局所以外の合併症、眼底所見の異常、最高矯正視力は投与群ごと及び合計の例数とその割合を集計し、年齢、身長、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温、右眼眼圧、左眼眼圧は薬剤群ごとの要約統計量を求めた。また、治験薬投与後の因子として、治験薬投与例を対象として、被験者ごとに併用薬の一覧及び併用処置の一覧を作成した。 3.安全性評価 SS を対象として、医師の診察（所見及び自覚症状問診）、理学的検査（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）、眼科学的検査（最高矯正視力、瞳孔径、眼圧、眼底）、眼科的所見（結膜、眼瞼、角膜）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、有害事象（副作用を含む）の発現頻度及び程度について、集計・解析を行った。 4.薬物動態解析 薬物動態解析対象集団を対象として、血漿及び血液中薬物濃度測定、薬物動態パラメータを算出し、集計・解析を行った。薬物動態解析の詳細については、薬物濃度測定及び薬物動態解析試験計画書に記載した。
実施医療機関	1 施設（日本）
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の検査日）

表 2.7.6.1-2　BMD/BZM 群治験スケジュール

	Visit 1	Visit 2							
		治験薬投与日（1日）							
	スクリーニング −38～−2日	投与前 [5]	0	0.5	1	2	4	6	8	12
			9:00	9:30	10:00	11:00	13:00	15:00	17:00	21:00
同意取得	○									
背景因子の調査	●	●								
点眼 [1]			●							
診察	●	●								
選択除外基準の確認	●	●								
血圧・脈拍数・体温	●	●								
身長・体重	●									
最高矯正視力	●	●[6]								
眼科的所見	●	●								
瞳孔径	●	●								
眼圧	●	●		●	●	●	●	●	●	●
眼底 [2]	●									
薬物動態（採血）[3] 血漿		●		●	●	●	●		●	●
薬物動態（採血）[3] 血液		●			●	●		●		●
臨床検査（免疫学的検査）	●									
臨床検査（免疫学的検査を除く）	●									
妊娠検査 [4]	●	●								
有害事象			◄	―	―	―	―	―	―	►

	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	
	2日	3日	4日	5日	中止
	24	48	72	96	脱落時
	9:00	9:00	9:00	9:00	
同意取得					
背景因子の調査					
点眼 [1]					
診察				●	●
選択除外基準の確認					
血圧・脈拍数・体温				●	●
身長・体重					
最高矯正視力				●	●
眼科的所見				●	●
瞳孔径				●	●
眼圧	●	●	●	●	●
眼底 [2]				●	●
薬物動態（採血）[3] 血漿					
薬物動態（採血）[3] 血液	●	●	●	●	
臨床検査（免疫学的検査）					
臨床検査（免疫学的検査を除く）				●	●
妊娠検査 [4]				●	●
有害事象	◄	―	―	―	►

被験者は治験薬投与日（1 日）前日に入院した。　○：スクリーニング実施前に文書による同意を取得した。
投与 5 日は諸検査を実施するとともに、安全性（健康状態）に問題がないことを確認後、退院した。
1：1 回 1 滴、1 日 1 回（朝 9:00±1 時間）、両眼に点眼した。
2：眼底を撮影し、カルテ等に保管した。
3：採血の許容時間は、投与後 0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間及び 6 時間では±3 分、投与後 8 時間、12 時間及び 24 時間では±10 分、投与後 48 時間では±15 分とした。
4：妊娠可能な女性のみ実施した。検査時間は問わないこととした。
5：治験薬投与直前に実施した。
6：入院日（治験薬投与前日）に実施した場合、治験薬投与前検査結果として利用可能とした。
CTD 5.3.3.1-1 表 9-1 を引用

表 2.7.6.1-3　BMD 群スケジュール

	Visit 1	Visit 2							
		治験薬投与日（1日）							
	スクリーニング −38～−2日	投与前 [5]	0 9:00	0.5 9:30	1 10:00	2 11:00	4 13:00	8 17:00	12 21:00
同意取得	○								
背景因子の調査	●	●							
点眼 [1]			●						
診察	●	●							
選択除外基準の確認	●	●							
血圧・脈拍数・体温	●	●							
身長・体重	●								
最高矯正視力	●	●[6]							
眼科的所見	●	●							
瞳孔径	●	●							
眼圧	●	●		●	●	●	●	●	●
眼底 [2]	●								
薬物動態（採血）[3] 血漿		●		●	●	●	●	●	●
薬物動態（採血）[3] 血液									
臨床検査（免疫学的検査）	●								
臨床検査（免疫学的検査を除く）	●								
妊娠検査 [4]	●	●							
有害事象			◄	―	―	―	―	―	►

	Visit 3	
	2日 - -	中止 脱落時
同意取得		
背景因子の調査		
点眼 [1]		
診察	●	●
選択除外基準の確認		
血圧・脈拍数・体温	●	●
身長・体重		
最高矯正視力	●	●
眼科的所見	●	●
瞳孔径	●	●
眼圧	●	●
眼底 [2]	●	●
薬物動態（採血）[3] 血漿		
薬物動態（採血）[3] 血液		
臨床検査（免疫学的検査）		
臨床検査（免疫学的検査を除く）	●	●
妊娠検査 [4]	●	●
有害事象	◄ ― ►	

被験者は治験薬投与日（1 日）前日に入院した。　○：スクリーニング実施前に文書による同意を取得した。
投与 2 日は諸検査を実施するとともに、安全性（健康状態）に問題がないことを確認後、退院した。
1：1 回 1 滴、1 日 1 回（朝 9:00±1 時間）、両眼に点眼した。
2：眼底を撮影し、カルテ等に保管した。
3：採血の許容時間は、投与後 0.5 時間、1 時間、2 時間及び 4 時間では±3 分、投与後 8 時間及び 12 時間では±10 分とした。
4：妊娠可能な女性のみ実施した。検査時間は問わないこととした。
5：治験薬投与直前に実施した。
6：入院日（治験薬投与前日）に実施した場合、治験薬投与前検査結果として利用可能とした。
CTD 5.3.3.1-1 表 9-2 を引用

表 2.7.6.1-4　BZM 群スケジュール

	Visit 1	Visit 2						Visit 3	Visit 4	Visit 5
	スクリーニング	治験薬投与日（1日）						2日	3日	4日
	−38〜−2日	投与前[5]	0	1	2	6	12	24	48	72
			9:00	10:00	11:00	15:00	21:00	9:00	9:00	9:00
同意取得	○									
背景因子の調査	●	●								
点眼[1]			●							
診察	●	●								
選択除外基準の確認	●	●								
血圧・脈拍数・体温	●	●								
身長・体重	●									
最高矯正視力	●	●[6]								
眼科的所見	●	●								
瞳孔径	●	●								
眼圧	●	●		●	●	●	●	●	●	●
眼底[2]	●									
薬物動態（採血）[3] 血漿										
薬物動態（採血）[3] 血液		●		●	●	●	●	●	●	●
臨床検査（免疫学的検査）	●									
臨床検査（免疫学的検査を除く）	●									
妊娠検査[4]	●	●								
有害事象			←―――――――――――――――――――――――――――――――――→							

	Visit 6	中止脱落時
	5日	
	96	
	9:00	
同意取得		
背景因子の調査		
点眼[1]		
診察	●	●
選択除外基準の確認		
血圧・脈拍数・体温	●	●
身長・体重		
最高矯正視力	●	●
眼科的所見	●	●
瞳孔径	●	●
眼圧	●	●
眼底[2]	●	●
薬物動態（採血）[3] 血漿		
薬物動態（採血）[3] 血液	●	
臨床検査（免疫学的検査）		
臨床検査（免疫学的検査を除く）	●	●
妊娠検査[4]	●	●
有害事象	←――――→	

被験者は治験薬投与日（1 日）前日に入院した。　○：スクリーニング実施前に文書による同意を取得した。
投与 5 日は諸検査を実施するとともに、安全性（健康状態）に問題がないことを確認後、退院した。
1：1 回 1 滴、1 日 1 回（朝 9:00±1 時間）、両眼に点眼した。
2：眼底を撮影し、カルテ等に保管した。
3：採血の許容時間は、投与後 1 時間、2 時間及び 6 時間では±3 分、投与後 12 時間及び 24 時間では±10 分、投与後 48 時間では±15 分とした。
4：妊娠可能な女性のみ実施した。検査時間は問わないこととした。
5：治験薬投与直前に実施した。
6：入院日（治験薬投与前日）に実施した場合、治験薬投与前検査結果として利用可能とした。
CTD 5.3.3.1-1 表 9-3 を引用

2.7.6.1.2 成績

1) 被験者の構成

被験者の構成を表 2.7.6.1-5 に示した。

同意取得例は 71 例で、このうち 53 例がスクリーニング脱落例となり、18 例（BMD/BZM 群、BMD 群及び BZM 群、各群 6 例）が割り付けられ、治験薬の投与を受けた。治験完了例は 18 例（BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群、各群 6 例）であり、治験未完了例はなかった。

表 2.7.6.1-5 被験者の構成

	BMD/BZM	BMD	BZM	合計
同意取得例	–	–	–	71
スクリーニング脱落例	–	–	–	53
割り付けられた被験者	6	6	6	18
治験薬投与例	6	6	6	18
治験薬未投与例	0	0	0	0
治験完了例	6	6	6	18
治験未完了例	0	0	0	0

例数
– : 該当なし
CTD 5.3.3.1-1 表 14-1 から作表

2) 解析対象集団の構成

無作為化され、治験薬の投与を受けた 18 例全例が、SS となった（BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群、各群 6 例）。これらの症例は、治験薬を規定どおりに投与され、すべての採血時点で規定どおりに採血が実施されており、18 例全例が、薬物動態解析対象集団となった（BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群、各群 6 例）。

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 背景因子

投与群ごとの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-6 に示した。

表 2.7.6.1-6　人口統計学的及びその他の基準値の特性（背景因子）

項目（単位）	要約統計量	BMD/BZM	BMD	BZM	合計
年齢（歳）	例数	6	6	6	18
	平均値	23.5	25.5	21.3	23.4
	標準偏差	3.51	4.37	1.37	3.58
	最小値	21	21	20	20
	25%点	21.00	23.00	20.00	21.00
	中央値	22.00	23.50	21.00	22.50
	75%点	25.00	31.00	23.00	24.00
	最大値	30	31	23	31
身長 (cm)	例数	6	6	6	18
	平均値	162.93	159.40	164.95	162.43
	標準偏差	6.842	11.135	7.604	8.533
	最小値	153.1	146.3	153.0	146.3
	25%点	158.600	147.300	158.400	158.400
	中央値	163.000	161.050	168.100	163.800
	75%点	168.000	165.200	169.000	168.700
	最大値	171.9	175.5	173.1	175.5
体重 (kg)	例数	6	6	6	18
	平均値	55.88	51.97	57.10	54.98
	標準偏差	4.170	9.821	5.655	6.926
	最小値	51.1	40.0	48.1	40.0
	25%点	52.000	44.200	55.000	51.100
	中央値	55.450	50.800	57.000	55.750
	75%点	60.500	60.000	60.500	60.500
	最大値	60.8	66.0	65.0	66.0
BMI	例数	6	6	6	18
	平均値	21.07	20.23	20.90	20.73
	標準偏差	1.924	1.586	1.140	1.532
	最小値	18.9	18.6	19.8	18.6
	25%点	19.200	18.800	20.100	19.600
	中央値	21.150	19.950	20.450	20.450
	75%点	22.000	21.400	21.900	21.900
	最大値	24.0	22.7	22.7	24.0
収縮期血圧[1] (mmHg)	例数	6	6	6	18
	平均値	109.2	111.0	111.5	110.6
	標準偏差	10.98	10.62	13.55	11.12
	最小値	91	100	91	91
	25%点	107.00	101.00	100.00	101.00
	中央値	110.00	109.00	115.50	112.00
	75%点	112.00	122.00	119.00	119.00
	最大値	125	125	128	128
拡張期血圧[1] (mmHg)	例数	6	6	6	18
	平均値	64.8	68.5	69.2	67.5
	標準偏差	5.34	6.60	10.80	7.70
	最小値	58	61	58	58
	25%点	62.00	62.00	59.00	62.00
	中央値	63.50	69.00	68.00	66.00
	75%点	69.00	71.00	81.00	73.00
	最大値	73	79	81	81
脈拍数[1] (bpm)	例数	6	6	6	18
	平均値	63.2	66.7	80.7	70.2
	標準偏差	9.87	12.26	10.19	12.80
	最小値	48	50	65	48
	25%点	59.00	62.00	71.00	62.00
	中央値	63.50	64.50	85.00	66.00
	75%点	67.00	72.00	88.00	84.00
	最大値	78	87	90	90

項目（単位）	要約統計量	BMD/BZM	BMD	BZM	合計
体温[1] (°C)	例数	6	6	6	18
	平均値	36.58	36.38	36.37	36.44
	標準偏差	0.172	0.279	0.314	0.266
	最小値	36.4	36.0	35.8	35.8
	25%点	36.400	36.200	36.200	36.300
	中央値	36.600	36.350	36.500	36.500
	75%点	36.700	36.700	36.600	36.700
	最大値	36.8	36.7	36.6	36.8
右眼眼圧[1] (mmHg)	例数	6	6	6	18
	平均値	15.22	14.78	15.95	15.32
	標準偏差	1.948	1.730	1.566	1.721
	最小値	11.7	11.3	13.7	11.3
	25%点	14.300	15.000	15.000	15.000
	中央値	16.000	15.500	16.000	15.700
	75%点	16.300	15.700	17.000	16.300
	最大値	17.0	15.7	18.0	18.0
左眼眼圧[1] (mmHg)	例数	6	6	6	18
	平均値	15.67	14.82	15.93	15.47
	標準偏差	1.849	2.352	1.244	1.824
	最小値	12.0	12.0	14.3	12.0
	25%点	15.700	12.300	15.300	14.300
	中央値	16.300	15.000	15.650	15.850
	75%点	16.700	17.300	17.000	17.000
	最大値	17.0	17.3	17.7	17.7

例数
1：初回投与日を対象に集計した
CTD 5.3.3.1-1 表 14-9 から作表

(2) 治療の遵守状況

治験薬投与の規定時間の遵守状況（1 回あたりの投与量）は、すべての症例が「規定どおり（1 滴）」であり、治験薬投与の遵守状況に問題はなかった。

4) 安全性

(1) 有害事象

a) 有害事象の要約

本治験で認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、副作用）の要約を表 2.7.6.1-7 に示した。

SS18 例（BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群、各群 6 例）のうち有害事象は、BMD/BZM 群で 2 例（33.3%）2 件、BMD 群で 1 例（16.7%）1 件、BZM 群で 2 例（33.3%）2 件認められた。このうち、副作用は BZM 群に 1 例（16.7%）1 件であり、BMD/BZM 群及び BMD 群には認められなかった。

重度及び中等度と判定されたものはなく、すべて軽度であった。

有害事象、副作用による中止例は認められなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1-7　有害事象及び副作用の要約（安全性解析対象集団）

	BMD/BZM		BMD		BZM	
	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
有害事象	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2
程度						
軽度	2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2
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)	-
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 (33.3)	2	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
副作用	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
程度						
軽度	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
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)	-
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・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 を引用

b) 有害事象の表示

本治験で BMD/BZM 群、BMD 群及び BZM 群に認められた SOC、PT 別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.1-8 に示した。

なお、同一被験者に同一事象が複数発現した場合は、1 つの有害事象とした。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当該被験者及び事象とした。

SOC ごとの有害事象では、最も発現割合が高かったのは「眼障害」であり、BMD/BZM 群に 2 例（33.3%）2 件、BZM 群に 2 例（33.3%）2 件であった。その他は、「臨床検査」であり、BMD 群に 1 例（16.7%）1 件であった。

比較的よくみられる有害事象は、眼局所の事象である点状角膜炎であり、BMD/BZM 群に 2 例（33.3%）2 件、BZM 群に 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（CTD5.3.5.1-1 表 14-17）。

表 2.7.6.1-8　有害事象及び副作用の発現割合

		有害事象						副作用					
		BMD/BZM n=6		BMD n=6		BZM n=6		BMD/BZM n=6		BMD n=6		BZM n=6	
SOC	基本語	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数
合計		2 (33.3)	2	1 (16.7)	1	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
眼障害		2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
	点状角膜炎	2 (33.3)	2	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	結膜炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (16.7)	1
臨床検査		0 (0.0)	0	1 (16.7)	1	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 (16.7)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

MedDRA/J Version 21.0
発現頻度（%）=発現例数／安全性解析対象例数×100
CTD5.3.3.1-1 表 14-13 及び表 14-14 から作表

c) 有害事象の分析

有害事象の発現割合［95% CI］は、BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群でそれぞれ 33.3%［4.3%,77.7%］、16.7%［0.4%,64.1%］、33.3%［4.3%,77.7%］であった。副作用の発現割合［95%CI］は、BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群でそれぞれ 0.0%［0.0%,45.9%］、0.0%［0.0%,45.9%］、16.7%［0.4%,64.1%］であった（CTD5.3.5.1-1 表 14-12）。

d) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に死亡例、重篤な有害事象及び重要な有害事象は発現しなかった（CTD5.3.5.1-1 付表 16-20、付表 16-21 及び付表 16-22）。

(2) 臨床検査値の評価

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）について、異常変動は BMD 群の 6 例中 1 例（16.7%）に認められた CPK の増加であり、軽度の有害事象「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」として報告された。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、無処置にて回復した（CTD5.3.5.1-1 表 14-13）。

(3) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a) 医師の診察

いずれの投与群も、特記すべき所見は認められなかった（CTD5.3.5.1-1 付表 16-32）。

b) 理学的検査

血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数及び体温について、いずれの投与群も、投与前後で変動がみられたが、それらの変動幅は小さく、臨床上問題のない程度であった（CTD5.3.5.1-1 12.5.2）。

c) 眼科学的検査・所見

(a) 最高矯正視力

いずれの投与群も、投与前後で最高矯正視力の変動が散見されたが、いずれもわずかな変動であり臨床上問題となるような変動はみられなかった（CTD5.3.5.1-1 表 14-33）。

(b) 瞳孔径

瞳孔径の変化値の平均は BMD/BZM 群では投与後に変動がみられず、BMD 群及び

BZM 群では投与後にわずかに減少がみられたが、いずれも変動幅は小さく、臨床上問題のない程度であった（CTD5.3.5.1-1 表 14-36）。

(c) 眼圧

眼圧の投与前後の変化値の平均において、いずれの投与群も、投与後 12 時間にかけて眼圧下降が認められた（CTD5.3.5.1-1 表 14-37）。

(d) 眼底

眼底所見の異常がみられた被験者はなかった（CTD5.3.5.1-1 表 14-38）。

d) 眼科的所見

結膜（球結膜）充血、結膜（球結膜）浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫について、いずれの投与群も、治験薬の投与前後で「スコア 0：所見なし」であった。

結膜濾胞について、治験薬投与後の投与 5 日（BMD/BZM 群及び BZM 群）／投与 2 日（BMD 群）に「スコア 1：軽度（1～9 個を認める）」を呈した眼数は、BZM 群で 1 例 2 眼であった。その他の眼はすべて「スコア 0：所見なし」であった。

角膜について、治験薬投与後の投与 5 日（BMD/BZM 群及び BZM 群）／投与 2 日（BMD 群）に Grade 3（AD 分類の A2D2）を呈した眼数は、BMD/BZM 群で 2 例 2 眼、BZM 群で 1 例 1 眼であり、それらは軽度の有害事象「点状角膜炎」として取り扱われた。Grade 1（AD 分類の A1D1）を呈した眼数は、BMD/BZM 群で 3 例 4 眼（うち 1 例 1 眼は投与前にも Grade 1）、BMD 群で 1 例 1 眼、BZM 群で 1 例 1 眼であった。その他の眼はすべて Grade 0（AD 分類の A0D0）であった。治験薬投与後にみられた角膜の Grade の悪化は、BMD/BZM 群で 4 例 5 眼、BMD 群で 1 例 1 眼、BZM 群で 1 例 2 眼であった（CTD5.3.5.1-1 12.5.3.2）。

e) その他の検査

梅毒定性（RPR 法、TP 抗体法）、HBs 抗原、HCV 抗体及び HIV 抗原・抗体の各検査項目について、全例で陰性であった。また、妊娠検査について、全例で陰性であった（CTD5.3.5.1-1 付表 16-36 及び付表 16-37）。

(4) 安全性の結論

治験薬投与例 18 例全例を SS とした。

本治験で発現した有害事象は、SS18 例（BMD/BZM 群、BMD 群、BZM 群、各群 6 例）のうち、BMD/BZM 群で 2 例（33.3%）2 件、BMD 群で 1 例（16.7%）1 件、BZM 群で 2 例（33.3%）2 件であった。副作用として結膜炎が BZM 群に 1 例（16.7%）1 件みられた。この副作用の程度は軽度であり、無処置で軽快した。また、比較的よくみられる有害事象は点状角膜炎であり、BMD/BZM 群に 2 例（33.3%）2 件、BZM 群に 1 例（16.7%）1 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験期間を通じて、死亡例、重篤な有害事象はみられなかった。また、治験薬点眼の中止を必要とした有害事象もみられなかった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）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。

血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数及び体温について、いずれの投与群も治験薬投与前後の変動幅は小さく、臨床上問題のない程度であった。

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 群で 4 例 5 眼、BMD 群で 1 例 1 眼、BZM 群で 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。

5) 薬物動態

(1) 血漿中ブリモニジン濃度及び血液中ブリンゾラミド濃度

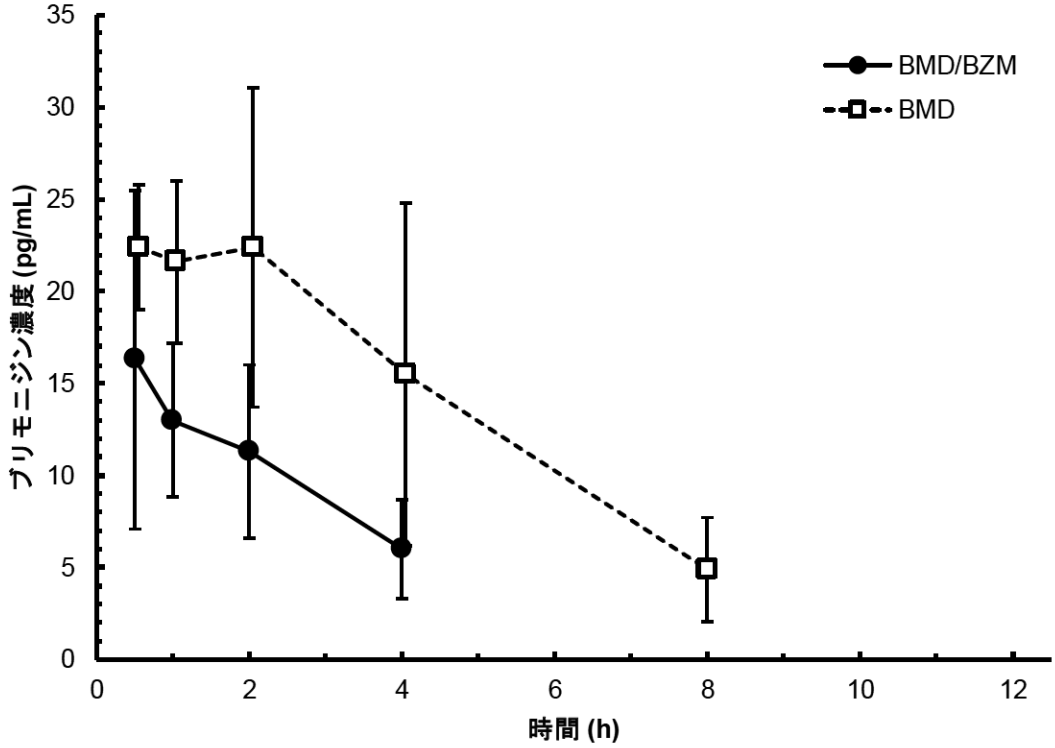
薬物動態解析対象集団を対象として、血漿及び血液中薬物濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出し、集計・解析を行った。

各観察時点での血漿中ブリモニジン濃度の平均推移を表 2.7.6.1-9 及び図 2.7.6.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-11 に示した。また、各観察時点での血液中ブリンゾラミド濃度の平均推移を表 2.7.6.1-10 及び図 2.7.6.1-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-12 に示した。

BMD/BZM 群及び BMD 群の血漿中ブリモニジン濃度は、いずれも投与後約 1 時間で最高濃度（C_{max}）に到達した。消失はいずれの群も速やかであり、消失半減期（$T_{1/2}$）（平均値）は BMD/BZM 群で 2.0 時間、BMD 群で 2.7 時間であった。投与後 12 時間では BMD 群の 2 例を除き定量下限値（2 pg/mL）未満であった。C_{max}（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 17.0±8.7 pg/mL、BMD 群で 24.9±7.2 pg/mL であり、BMD/BZM 群は BMD 群と比較してやや低値を示した。最終測定時間（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 45.3±27.0 pg·h/mL、BMD 群で 125±55 pg·h/mL であり、BMD/BZM 群が BMD 群と比較して低値を示した。

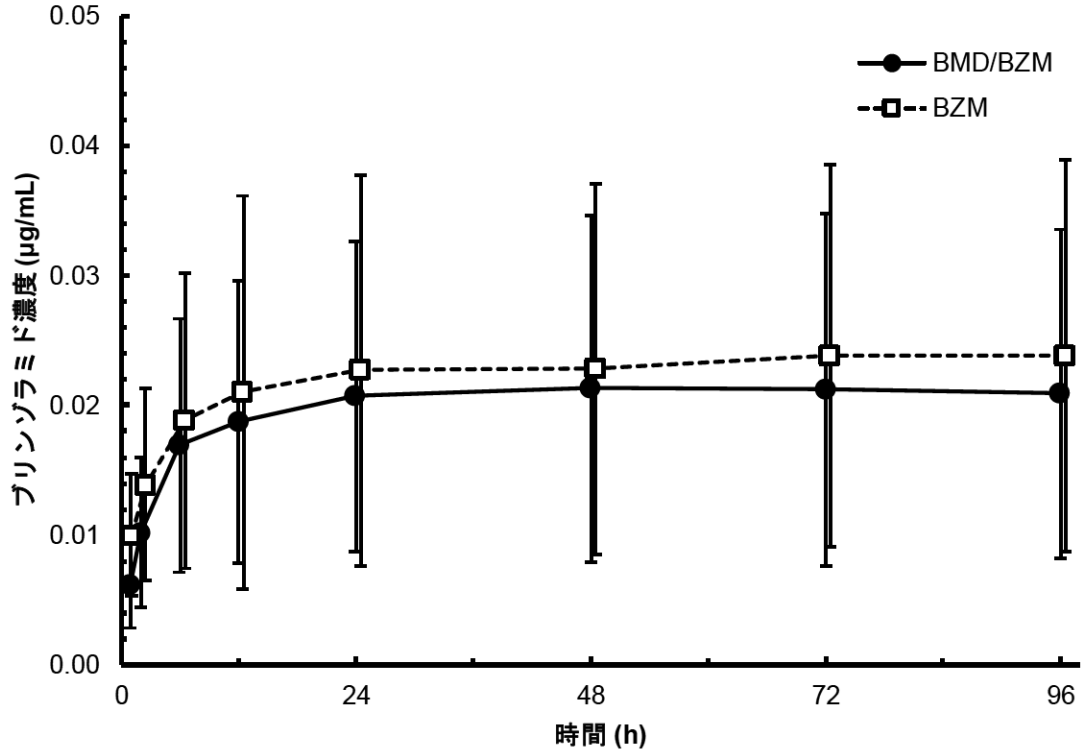
BMD/BZM 群及び BZM 群の血液中ブリンゾラミド濃度は、緩やかに上昇し、投与後 24 時間から 96 時間までほぼ同程度で推移した。C_{max}（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 0.0219±0.0134 μg/mL、BZM 群で 0.0241±0.0149 μg/mL であった。AUC_{0-t}（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群で 1.93±1.18 μg·h/mL、BZM 群で 2.14±1.36 μg·h/mL であった。BMD/BZM 群の C_{max} 及び AUC_{0-t} は BZM 群とほぼ等しかった。

図 2.7.6.1-1 健康成人に BMD/BZM 又は BMD を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジンの濃度推移（平均値±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）



平均値±標準偏差（n=6）
BMD/BZM の投与後 8h 及び 12h 並びに BMD の投与後 12h：半数以上が定量下限値（2 pg/mL）未満のため平均値を算出せず。
CTD5.3.3.1-1 図 14-10 を引用

図 2.7.6.1-2　健康成人に BMD/BZM 又は BZM を単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミドの濃度推移（平均値±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）



平均値±標準偏差（n=6）
CTD5.3.3.1-1 図 14-11 を引用

表 2.7.6.1-9　健康成人に BMD/BZM 又は BMD を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン濃度（薬物動態解析対象集団）

群	統計量	血漿中ブリモニジン濃度 (pg/mL)						
		Pre	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
BMD/BZM	平均値	NC	16.3	13.0	11.3	5.99	NC	NC
	標準偏差	NC	9.2	4.2	4.7	2.67	NC	NC
	中央値	NC	13.2	12.1	10.3	5.68	NC	NC
	最小値	NC	8.25	8.73	5.75	3.50	NC	NC
	最大値	NC	33.1	20.7	19.5	10.9	NC	NC
BMD	平均値	NC	22.4	21.6	22.4	15.5	4.89	NC
	標準偏差	NC	3.4	4.4	8.7	9.3	2.85	NC
	中央値	NC	22.4	20.6	20.5	12.8	3.86	NC
	最小値	NC	17.4	17.5	13.1	7.02	2.19	NC
	最大値	NC	25.9	29.2	38.7	33.3	9.62	NC

NC: 算出せず
CTD5.3.3.1-1 表 14-47 を引用

表 2.7.6.1-10　健康成人に BMD/BZM 又は BZM を単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度（薬物動態解析対象集団）

群	統計量	血液中ブリンゾラミド濃度 (μg/mL)								
		Pre	1 h	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
BMD/BZM	平均値	NC	0.00621	0.0102	0.0169	0.0187	0.0207	0.0213	0.0212	0.0209
	標準偏差	NC	0.00335	0.0058	0.0098	0.0109	0.0120	0.0134	0.0136	0.0127
	中央値	NC	0.00548	0.00922	0.0152	0.0169	0.0188	0.0198	0.0190	0.0200
	最小値	NC	0.00269	0.00349	0.00456	0.00496	0.00565	0.00591	0.00590	0.00577
	最大値	NC	0.0123	0.0208	0.0342	0.0380	0.0422	0.0458	0.0464	0.0438
BZM	平均値	NC	0.0100	0.0139	0.0188	0.0210	0.0227	0.0228	0.0238	0.0238
	標準偏差	NC	0.0047	0.0074	0.0114	0.0152	0.0151	0.0143	0.0147	0.0151
	中央値	NC	0.00829	0.0111	0.0145	0.0153	0.0174	0.0185	0.0182	0.0181
	最小値	NC	0.00690	0.00825	0.0113	0.0114	0.0125	0.0118	0.0135	0.0131
	最大値	NC	0.0192	0.0283	0.0412	0.0516	0.0527	0.0507	0.0527	0.0534

NC: 算出せず
CTD5.3.3.1-1 表 14-48 を引用

表 2.7.6.1-11　健康成人に BMD/BZM 又は BMD を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

群	統計量	T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)
BMD/BZM	平均値	1.0	17.0	2.0	45.3	60.4
	標準偏差	0.8	8.7	0.1	27.0	31.6
	中央値	0.50	14.2	2.0	37.2	50.3
	最小値	0.50	10.3	1.8	24.9	35.2
	最大値	2.0	33.1	2.1	99.0	106
BMD	平均値	1.0	24.9	2.7	125	139
	標準偏差	0.8	7.2	1.2	55	56
	中央値	0.50	22.4	2.3	112	125
	最小値	0.50	19.4	2.1	68.8	76.1
	最大値	2.0	38.7	5.1	225	232

BMD/BZM、BMD: n=6
CTD5.3.3.1-1 表 14-49 を引用

表 2.7.6.1-12　健康成人に BMD/BZM 又は BZM を単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミドの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

群	統計量	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)
BMD/BZM	平均値	52	0.0219	NC	1.93	NC
	標準偏差	28	0.0134	NC	1.18	NC
	中央値	48	0.0203	NC	1.77	NC
	最小値	24	0.00591	NC	0.533	NC
	最大値	96	0.0464	NC	4.08	NC
BZM	平均値	80	0.0241	NC	2.14	NC
	標準偏差	20	0.0149	NC	1.36	NC
	中央値	84	0.0186	NC	1.66	NC
	最小値	48	0.0135	NC	1.18	NC
	最大値	96	0.0534	NC	4.83	NC

NC: 算出せず
CTD5.3.3.1-1 表 14-50 を引用

(2) 薬物動態の結論

BMD/BZM 群の血漿中ブリモニジンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は BMD 群と比較して低値を示した。一方、血液中ブリンゾラミドの C_{max} 及び AUC_{0-t} は BMD/BZM 群と BZM 群で同程度であった。

2.7.6.1.3 結論

健康成人を対象とし、両眼に 1 滴ずつ単回点眼投与したときの BMD/BZM は、許容できる安全性プロファイルを示し、BMD 又は BZM を単独投与したときと比べて新たな安全性上の懸念がないことが示された。