2.7.6.2 第 III 相試験（3-02 試験）［日本人対象］

2.7.6.2.1 試験方法の概要

..... 5.3.5.1-1

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	SJP-0125 第 III 相試験 （原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたブリモニジン対照比較試験）
目的	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／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤を 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、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤を対照に比較検討する。
デザイン	多施設共同無作為化単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験
対象	1. 対象疾患 原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症 2. 対象眼 有効性の評価は、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た。治療期 4 週（又は中止脱落時）まで同じ眼で評価した。左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用した。安全性の評価は、両眼を対象とした。 3. 選択基準 ・同意取得時（スクリーニング検査日）に確認した事項： 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) 年齢が満 20 歳以上の外来患者（日本人）、性別不問 3) 両眼に原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症を罹患している者 4) 両眼とも点眼薬による眼圧下降治療が必要な者 5) 両眼とも眼圧値が 31.0 mmHg 以下の者 ・同意取得時（スクリーニング検査日）及び観察期終了日（治療期開始日）に確認した事項： 6) 両眼とも最高矯正視力が 0.3 以上の者 ・観察期終了日（治療期開始日）に確認した事項： 7) 観察期終了日（治療期開始日）の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 8) 観察期終了日（治療期開始日）の有効性評価対象眼の 0 時間値及び 2 時間値の眼圧値の差が 3.0 mmHg 以内の者 9) 両眼とも観察期終了日（治療期開始日）の眼圧値が 31.0 mmHg 以下の者 10) 両眼とも観察期における 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤の点眼遵守率が 75%以上の者 4. 除外基準 ・同意取得時（スクリーニング検査日）に確認した事項： 1) いずれかの眼に過去に 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 2) いずれかの眼に観察期において 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤の単剤治療以外の緑内障治療を必要とする者 3) いずれかの眼にスクリーニング検査日の過去 28 日以内に点眼以外の緑内障治療を実施した者 4) 両眼とも緑内障に対する手術又はレーザー療法の既往のある者（例：濾過手術、線維柱帯切開術、チューブシャント手術、レーザー線維柱帯形成術） 5) いずれかの眼にスクリーニング検査日から過去 90 日以内に内眼手術（各種レーザー療法を含む）の既往を有する者 6) いずれかの眼に観察期開始から治療期終了まで、コンタクトレンズの装用が必要な者

項目	内容
対象 （続き）	7) いずれかの眼にスクリーニング検査日の過去 180 日以内に副腎皮質ステロイド薬の眼内注射、テノン嚢下注射又は結膜下注射を実施した者 8) 妊娠、授乳中の者又は妊娠している可能性のある者、同意取得時から治療期終了までに妊娠を希望している者。同意取得時から治療期終了まで、避妊することに同意が得られない者 9) 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 ・同意取得時（スクリーニング検査日）及び観察期終了日（治療期開始日）に確認した事項： 10) いずれかの眼に治験期間中に病状が進行するおそれのある網膜疾患を有する者（例：糖尿病網膜症、網膜剥離、黄斑部疾患、網膜色素変性症）。ただし、完治が確認されている又は病状の進行がゆるやかな者において、治験責任医師又は治験分担医師が眼科的検査及び被験者の安全性に影響を及ぼす可能性が低いと判断した場合には参加させることを認めた。 11) いずれかの眼に原発開放隅角緑内障（広義）、高眼圧症以外の活動性の眼科疾患を有する者（例：外眼部及び内眼部の炎症、感染症、重度の眼乾燥症、重度の結膜充血） 12) がんに罹患している者。又は重篤な全身性疾患（例：肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患）を有する者で、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 13) 脳血管障害、起立性低血圧、心血管系疾患等の循環不全を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が不適切と判断した者 14) いずれかの眼に角膜障害（例：角膜内皮細胞数の減少）を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への参加が不適切と判断した者 15) いずれかの眼に高度の視野障害がある者（例：Humphrey 視野計による Mean deviation 値が−15 dB 以下、Octopus 視野計による Mean defect 値が 15 dB 以上） 16) いずれかの眼に Goldmann 圧平眼圧計による正確な眼圧の測定に支障を来すと思われる角膜異常のある者 17) いずれかの眼に角膜移植術又は角膜屈折矯正手術の既往のある者 18) ブリモニジン酒石酸塩又は他の α_2 作動薬、ブリンゾラミド又は他の炭酸脱水酵素阻害薬、スルホンアミド系薬剤、本治験で使用する薬剤の成分に対し、アレルギー又は重大な副作用の既往のある者 19) スクリーニング検査終了後（観察期開始）から治療期終了までに、下記「併用薬・併用療法」に示す薬剤を使用する予定のある者 20) 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 ・観察期終了日（治療期開始日）に確認した事項： 21) 有効性評価対象眼において緑内障に対する手術又はレーザー療法の既往のある者（例：濾過手術、線維柱帯切開術、チューブシャント手術、レーザー線維柱帯形成術）
目標症例数	320 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 160 例、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤群 160 例）
治験薬・ロット番号	1. 観察期 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] 2. 治療期 ・被験薬：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] ・対照薬：BMD　Lot. No. [redacted]
用法・用量 投与期間	1. 観察期 BMD（観察期用治験薬）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）］、4 週間点眼［観察期開始日の夜から観察期終了日（治療期開始日）の朝まで］した。 2. 治療期 いずれの投与群も、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）］、観察期終了日（治療期開始日）の夜から治療期用治験薬の点眼を開始し、

項目	内容
用法・用量 投与期間 （続き）	4 週間点眼した（治療期終了日の点眼は朝のみ）。治療期 2 週及び 4 週の朝の点眼については、0 時間値の眼圧測定後かつ 9:00±1 時間の間に行った。治験薬以外の点眼剤を併用する場合は治験薬を最後に点眼し、点眼間隔を 10 分以上とした。 BMD/BZM 群：BMD/BMZ を両眼に 1 回 1 滴点眼 BMD 群：BMD を両眼に 1 回 1 滴点眼
併用薬・併用療法	1. 併用禁止薬 スクリーニング検査終了後（観察期開始）から治療期終了まで、以下の薬剤の併用を禁止した（一般用医薬品を含む）。 1) 緑内障・高眼圧症に対する治療薬（投与経路を問わない） 2) 副腎皮質ステロイド薬（眼瞼周囲を除く皮膚局所投与以外の併用を禁止した） 3) 交感神経刺激薬、交感神経遮断薬、副交感神経刺激薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、抗うつ薬、炭酸脱水酵素阻害薬 4) 1 日あたり 4.5 g を超えるアスピリンの大量投与 5) 抗コリン作用を含む治療薬（例：抗ヒスタミン薬） 6) 併用可能薬に規定されている以外の眼局所の治療薬 2. 併用制限薬 投与経路を問わず、本治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤（例：降圧薬、昇圧薬、利尿薬、抗利尿薬、カフェイン含有医薬品）は、以下の条件を満たす場合には併用を認めるが、原則としてスクリーニング検査終了後（観察期開始）から治療期終了まで新たな投与、投与中止及び用法用量の変更を禁止した。なお、治験薬との併用を予定していない場合は、スクリーニング検査終了後（観察期開始）からその薬剤の投与を禁止した。 ・併用禁止薬に規定されている薬剤に該当しない ・観察期開始日の過去 28 日以上前から用法用量が変更されていない（ただし、頓服は不可とする） ・治療期終了時まで継続使用予定である 3. 併用可能薬 眼局所の治療薬については、以下の薬剤を併用可能とした。治験薬と同時に使用する場合は、治験薬を最後に点眼し、点眼間隔は 10 分以上とした。1)～7)以外の眼局所の治療薬については、治験中の有害事象の治療目的での使用のみ可能とした。 1) 白内障治療薬 2) ビタミンを主成分とする点眼剤 3) ドライアイ治療薬（ジクアホソルナトリウム点眼剤及びレバミピド点眼剤） 4) ヒアルロン酸点眼剤 5) 人工涙液 6) 抗アレルギー薬 上記「1. 併用禁止薬」に該当しない薬剤に限り、眼局所治療のための点眼及び全身投与を可能とした。 7) 各種眼科検査に使用する検査薬 4. 薬物相互作用 ブリモニジン酒石酸塩又はブリンゾラミドと薬物相互作用のある可能性を有する薬剤（CTD 5.3.5.1-1 表 9-3 及び表 9-4）を併用する場合には、被験者の安全性確保に留意することとした。 5. 併用禁止処置 スクリーニング検査終了後（観察期開始）から治療期終了まで、角膜屈折矯正手術、緑内障手術及びその他の内眼手術、レーザー治療、コンタクトレンズ装用等、治験薬の評価に影響を及ぼす処置を禁止とした。
評価基準	1. 有効性評価項目 1) 主要評価項目 治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）[1] 1：治療期 4 週における眼圧値（2 時間値）−治療期開始日における眼圧値（2 時間値） 2) 副次評価項目 主要評価項目を除く、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、眼圧値、眼圧変化率

項目	内容
評価基準 （続き）	2. 安全性評価項目 1) 有害事象［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）を含む］の程度と発現割合 2) 最高矯正視力 3) 眼科的所見（結膜・眼瞼・角膜）（判定基準は表 2.7.6.2-3 参照） 4) 眼底 5) 視野 6) 血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）及び脈拍数
治験スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照
統計手法	1. 解析対象集団 解析に際して以下の 3 つの解析対象集団を定義した。 ・有効性：最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS） ・有効性：治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set: PPS） ・安全性：安全性解析対象集団（Safety Set: SS） 2. 人口統計学的データの集計・解析 FAS、PPS 及び SS を対象として、背景因子（性別、年齢、対象疾患、スクリーニング検査日における緑内障治療薬使用の有無、眼局所の合併症の有無、眼局所以外の合併症の有無、治療期開始日における有効性評価対象眼の眼圧値等）及び治験薬投与後の因子（併用薬の有無、併用処置の有無、治療期用治験薬の投与期間等）について、投与群ごとに度数集計を行った。また、年齢、治療期用治験薬の投与期間、治療期開始日における眼圧値については、投与群ごとに要約統計量を算出した。 3. 有効性評価 1) 主要評価項目の解析 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）を t 検定により投与群間で比較した（優越性の検証）。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）の要約統計量を投与群ごとに示し、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）についての差とその 95%信頼区間（Confidence Interval: CI）、P 値を求めた。なお、治療期 4 週の眼圧変化値（2 時間値）の欠測値に対して、Last Observation Carried Forward（LOCF）によりデータを補完した。 2) 副次評価項目の解析 主要評価項目を除いた治療期の各観察日における以下の治療期開始日からの眼圧変化値、眼圧値、眼圧変化率の要約統計量を算出し、t 検定により投与群間で比較した。眼圧値については、各時点における投与開始日（治療期開始日）と投与後の各観察日を Paired t 検定により比較した。 (1) 眼圧変化値（0 時間値） (2) 眼圧値（0 時間値） (3) 眼圧変化率（0 時間値） (4) 眼圧変化値（2 時間値） (5) 眼圧値（2 時間値） (6) 眼圧変化率（2 時間値） (7) 眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値） (8) 眼圧値（0 時間値と 2 時間値の平均値） (9) 眼圧変化率（0 時間値と 2 時間値の平均値） (10)7 時間測定症例を対象とした部分集団解析 a) 眼圧変化値（0 時間値） b) 眼圧値（0 時間値） c) 眼圧変化率（0 時間値） d) 眼圧変化値（2 時間値） e) 眼圧値（2 時間値） f) 眼圧変化率（2 時間値） g) 眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値） h) 眼圧値（0 時間値と 2 時間値の平均値） i) 眼圧変化率（0 時間値と 2 時間値の平均値） j) 眼圧変化値（7 時間値） k) 眼圧値（7 時間値） l) 眼圧変化率（7 時間値）

項目	内容
統計手法 （続き）	m) 眼圧変化値（0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値） n) 眼圧値（0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値） o) 眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値） 4. 安全性評価 1) 有害事象 有害事象の発現割合（発現例数／SS 対象症例数）と 95%両側 CI を算出した。また、ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J: MedDRA/J）の器官別大分類（System Organ Class: SOC）及び基本語（Preferred Term: PT）で層別した有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重要な有害事象（治験薬投与の中止を必要とした有害事象）、比較的よくみられる（2%以上）有害事象、程度別の有害事象について発現割合を算出した。副作用の発現割合についても同様に解析を行った。 2) 最高矯正視力 治療期用治験薬投与開始日と投与後の各観察時点においてクロス集計を行い、投与前後の比較を行った。 3) 眼科的所見（結膜・眼瞼・角膜） 判定基準に従って評価された結膜（球結膜充血、球結膜浮腫、結膜濾胞）、眼瞼（紅斑、浮腫）、角膜［びまん性表層角膜炎重症度分類（Area/Density 分類: AD 分類）］の各観察項目のスコアについて度数集計を行い、治療期用治験薬投与前後の比較を行った。 4) 眼底 スクリーニング検査日及び治療期 4 週における両眼の緑内障性異常所見の有無、陥凹／乳頭径比［Cup/Disc ratio: C/D 比（垂直径）］、治療期 4 週又は中止脱落時におけるスクリーニング検査日からの眼底所見の悪化の有無について度数集計又は要約統計量の算出を行った。 5) 視野 スクリーニング検査日の緑内障性視野異常所見の有無、治療期 4 週又は中止脱落時におけるスクリーニング検査日からの視野障害の進行の有無について度数集計を行った。 6) 血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）及び脈拍数 治療期の各観察時点において、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）及び脈拍数の要約統計量を算出し、Paired t 検定により治療期用治験薬投与前後の比較を行った。 7) 妊娠検査 妊娠検査結果について一覧表を作成した。
実施医療機関	55 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 2.7.6.2-2　治験スケジュール

時期 / 項目	観察期（4 週）	治療期（4 週）											
	Visit 1	Visit 2			Visit 3			Visit 4			－		
	スクリーニング検査日	観察期終了日（治療期開始日）			2 週			4 週			中止脱落時 [12]		
許容期間（日）	−35〜−28	1			15±3			29±3			－		
測定ポイント（時間）	－	0	2	7	0	2	7	0	2	7	0	2	7
同意取得	○												
背景因子	●	●											
点眼 [1]		●			●			●					
最高矯正視力 [2]	●		●						●			●	
眼科的所見 [3]	●	●			●			●	●		●	●[13]	
眼圧 [4]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●[13]	●[13]
眼底 [5]	●								●			●	
視野 [6]	●[10]								●[11]			●[11]	
血圧・脈拍数 [7]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●[13]	●[13]
妊娠検査 [8]	●								●			●	
点眼状況			●			●			●			●	
有害事象 [9]	←												→

○：スクリーニング検査実施前に文書による同意を取得した。

1：観察期開始日の夜から BMD の投与を開始した。観察期終了日（治療期開始日）の朝は BMD を、治療期 2 週及び 4 週の朝は割り付けられた治療期用治験薬を、0 時間値の眼圧測定後かつ 9:00±1 時間に点眼した。

2：スクリーニング検査日及び観察期終了日（治療期開始日）においては、検査時間は問わないこととした。治療期 4 週又は中止脱落日は治療期用治験薬点眼後に行った。眼底検査において散瞳する場合は、散瞳前に行った。裸眼視力が 1.0 以上の場合は裸眼視力を最高矯正視力として症例報告書に入力した。

3：眼圧測定前に実施した。

4：眼圧測定は眼科的所見（結膜・眼瞼・角膜）の観察後かつ散瞳する場合は散瞳前に実施した。測定ポイントは以下のとおりとした。7 時間値は原則実施した。

【スクリーニング検査日】
9:30-12:30

【観察期終了日（治療期開始日）、治療期 2 週及び 4 週】
0 時間値：朝の点眼前かつ 9:00±1 時間
2 時間値：点眼後 2 時間±30 分以内かつ 12:30 まで
7 時間値：点眼後 7 時間±1 時間以内かつ 18:00 まで

5：スクリーニング検査日においては、検査時間は問わないこととした。治療期 4 週又は中止脱落日は治療期用治験薬点眼後に行った。散瞳下で実施する場合は、その他の眼科的検査終了後に行った。

6：スクリーニング検査日においては、検査時間は問わないこととした。治療期 4 週又は中止脱落日は治療期用治験薬点眼後に行った。眼底検査において散瞳する場合は、散瞳前に行った。

7：血圧・脈拍数測定ポイントは以下のとおりとした。7 時間値は原則実施した。

【スクリーニング検査日】
任意の時間に測定した。

【観察期終了日（治療期開始日）、治療期 2 週及び 4 週】
0 時間値：朝の点眼前
2 時間値：眼圧測定の前又は後
7 時間値：眼圧測定の前又は後

8：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。

9：BMD の投与開始（観察期開始日の夜）以降、有害事象を収集した。

10：スクリーニング検査日より過去 90 日以内に実施している場合、スクリーニング検査結果として利用可能とした。

11：治療期 4 週又は中止脱落時の視野測定の許容期間は、観察日以降 29 日以内とした。

12：中止脱落時の観察及び検査は中止脱落後可能な限り当日に実施した。治療期において中止脱落日の朝、規定の時間に治験薬を投与した場合、可能な限り治療期 4 週の規定と同様の眼圧測定及び各種検査を行った。

13 : 観察期に中止脱落した又は治療期において中止脱落日の朝、規定の時間に治験薬を投与していない場合は実施不要とした。

CTD 5.3.5.1-1 表 9-1 を引用

表 2.7.6.2-3　結膜・眼瞼・角膜所見の判定基準

		判定基準
結膜（球結膜）	充血	0：所見なし 1：数本の血管拡張を認める 2：多数の血管拡張を認める 3：全体の血管拡張を認める
	浮腫	0：所見なし 1：部分的腫脹を認める 2：びまん性の薄い腫脹を認める 3：胞状腫脹を認める
結膜濾胞		0：所見なし 1：軽度（1～9 個を認める） 2：中等度（10～19 個を認める） 3：高度（20 個以上を認める）
眼瞼	紅斑	0：所見なし 1：狭い範囲に発赤を認める 2：眼瞼縁全体に発赤を認める 3：眼瞼縁、眼瞼の上部又は下部において強い発赤を認める
	浮腫	0：所見なし 1：軽度な腫脹を眼瞼の局所で認める 2：腫脹を全体的に認める 3：上眼瞼又は下眼瞼の反転実施の有無にかかわらず、眼瞼に広範囲の腫脹を認める
角膜		Area：病変が及んでいる範囲（面積の合計） A0：点状染色がない（正常） A1：角膜全体の面積の 1/3 以下に点状のフルオレセイン染色を認める A2：角膜全体の面積の 1/3 から 2/3 に点状のフルオレセイン染色を認める A3：角膜全体の面積の 2/3 以上に点状のフルオレセイン染色を認める
		Density：点状染色の密度 D0：点状染色がない（正常） D1：疎（点状のフルオレセイン染色が離れている） D2：中間（D1 と D3 の中間） D3：密（点状のフルオレセイン染色のほとんどが隣接している）

結膜（球結膜）及び結膜濾胞：所見の程度は「標準写真」を用いて判断した [6)]
角膜：AD 分類を用いて判断した [7)]
CTD 5.3.5.1-1 結膜・眼瞼・角膜所見の判定基準を改変

2.7.6.2.2　成績

1) 被験者の構成

被験者の構成を表 2.7.6.2-4 に示した。

同意を取得した被験者 452 例のうち、スクリーニング脱落 14 例［スクリーニング検査未実施 5 例（同意撤回 5 例）、スクリーニング検査不適格 8 例（SCREEN FAILURE 8 例）及び観察期用治験薬未投与 1 例（治験実施計画書からの逸脱 1 例）］を除いた 438 例が観察期用治験薬の投与を受けた。このうち、80 例［観察期未完了 39 例（SCREEN FAILURE 19 例、有害事象 13 例、治験実施計画書からの逸脱 5 例、有効性の欠如及び同意撤回各 1 例）、観察期終了日検査不適格 41 例（SCREEN FAILURE 39 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例）］が観察期脱落となり、358 例が治療期に組み入れられた。

治療期に組み入れられた 358 例のうち、355 例が無作為化され、治療期用治験薬の投与を受けた（BMD/BZM 群 178 例、BMD 群 177 例）。なお、治療期に組み入れられたものの無作為化されなかった被験者 3 例は、統計解析計画書で定義した「治療期用治験薬未投与例」（無作為化された被験者のうち、治療期用治験薬が一度も投与されなかった被験者）には該当し

ないが、治療期用治験薬は投与されなかった被験者であり、その内訳は治験実施計画書からの逸脱 1 例及びその他 2 例であった。

治験完了例は 345 例（BMD/BZM 群 172 例、BMD 群 173 例）で、治験未完了例は 10 例（BMD/BZM 群 6 例、BMD 群 4 例）であった。治験未完了の中止理由は、有害事象 3 例（BMD/BZM 群 2 例、BMD 群 1 例）、同意撤回及び治験実施計画書からの逸脱各 1 例（いずれも BMD/BZM 群）並びにその他 5 例（BMD/BZM 群 2 例、BMD 群 3 例）であった。

表 2.7.6.2-4　被験者の構成

	BMD/BZM	BMD	合計
同意取得例	−	−	452
スクリーニング脱落例	−	−	14
スクリーニング検査未実施例	−	−	5
同意撤回	−	−	5
スクリーニング検査不適格例	−	−	8
SCREEN FAILURE	−	−	8
観察期用治験薬未投与例	−	−	1
治験実施計画書からの逸脱	−	−	1
観察期用治験薬投与例	−	−	438
観察期脱落例	−	−	80
観察期未完了例	−	−	39
SCREEN FAILURE	−	−	19
有害事象	−	−	13
治験実施計画書からの逸脱	−	−	5
有効性の欠如	−	−	1
同意撤回	−	−	1
観察期終了日検査不適格例	−	−	41
SCREEN FAILURE	−	−	39
治験実施計画書からの逸脱	−	−	2
治療期組み入れ例	−	−	358
無作為化されず治療期用治験薬未投与例	−	−	3
治験実施計画書からの逸脱	−	−	1
その他	−	−	2
無作為化された被験者	178	177	355
治療期用治験薬投与例	178	177	355
治験完了例	172	173	345
治験未完了例	6	4	10
有害事象	2	1	3
同意撤回	1	0	1
治験実施計画書からの逸脱	1	0	1
原疾患の悪化	0	0	0
効果不十分	0	0	0
死亡	0	0	0
追跡不能	0	0	0
スクリーニング脱落	0	0	0
その他	2	3	5

例数
−：該当なし
CTD 5.3.5.1-1 表 10-1、表 14-2、表 14-3、表 14-4 及び付表 16-3 から作表

2) 解析対象集団の構成

解析対象被験者の構成を表 2.7.6.2-5 に示した。

治療期組み入れ例 358 例のうち、355 例が治療期用治験薬を投与され、そのうち 5 例［治療期開始日以降の適切な検査データなし 4 例（BMD/BZM 群）、除外基準に抵触 1 例（BMD/BZM 群）］）を除いた 350 例（BMD/BZM 群 173 例、BMD 群 177 例）を FAS とした。

FAS の 350 例のうち、11 例［併用禁止薬違反 6 例（BMD/BZM 群 3 例、BMD 群 3 例）、有害事象で中止 2 例（BMD/BZM 群 1 例、BMD 群 1 例）、その他の中止 3 例（いずれも BMD 群）］を除いた 339 例（BMD/BZM 群 169 例、BMD 群 170 例）を PPS とした。

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）を SS とした。

表 2.7.6.2-5　解析対象被験者の構成（治療期組み入れ例）

		BMD/BZM (n=178)	BMD (n=177)	–	合計 (n=358)
	治療期用治験薬未投与	–	–	3	
FAS	採用	173	177	–	350
	不採用	5	0	–	5
	治療期開始日以降の適切な検査データなし	4	0	–	4
	除外基準に抵触	1	0	–	1
PPS	採用	169	170	–	339
	不採用	4	7	–	11
	併用禁止薬違反	3	3	–	6
	有害事象で中止	1	1	–	2
	その他	0	3	–	3
SS	採用	178	177	–	355
	不採用	0	0	–	3

例数

CTD 5.3.5.1-1 表 11-1、表 11-2、表 11-3、表 14-12、表 14-13 及び表 14-14 から作表

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 背景因子

FAS における BMD/BZM 群及び BMD 群の背景因子のカテゴリを表 2.7.6.2-6、要約統計量を表 2.7.6.2-7 に示した。

いずれの背景因子も投与群間で明らかな違いは認めなかった。

表 2.7.6.2-6　背景因子（カテゴリ）（FAS）

項目	分類	BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)	合計 (n=350)
性別	男	87 (50.3)	91 (51.4)	178 (50.9)
	女	86 (49.7)	86 (48.6)	172 (49.1)
年齢（歳）	20～29	3 (1.7)	4 (2.3)	7 (2.0)
	30～39	5 (2.9)	12 (6.8)	17 (4.9)
	40～49	21 (12.1)	14 (7.9)	35 (10.0)
	50～59	34 (19.7)	38 (21.5)	72 (20.6)
	60～69	52 (30.1)	55 (31.1)	107 (30.6)
	70～79	49 (28.3)	45 (25.4)	94 (26.9)
	80～	9 (5.2)	9 (5.1)	18 (5.1)
年齢（歳）	20～64	79 (45.7)	89 (50.3)	168 (48.0)
	65～	94 (54.3)	88 (49.7)	182 (52.0)
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)
	原発開放隅角緑内障	87 (50.3)	89 (50.3)	176 (50.3)
	Preperimetric glaucoma	39 (22.5)	37 (20.9)	76 (21.7)
	高眼圧症	47 (27.2)	51 (28.8)	98 (28.0)
対象疾患（有効性評価非対象眼）	原発開放隅角緑内障（広義）	131 (75.7)	127 (71.8)	258 (73.7)
	原発開放隅角緑内障	83 (48.0)	79 (44.6)	162 (46.3)
	Preperimetric glaucoma	48 (27.7)	48 (27.1)	96 (27.4)
	高眼圧症	42 (24.3)	50 (28.2)	92 (26.3)
緑内障治療薬 [1]	有	137 (79.2)	133 (75.1)	270 (77.1)
	無	36 (20.8)	44 (24.9)	80 (22.9)
眼局所の合併症 [1]	有	118 (68.2)	112 (63.3)	230 (65.7)
	無	55 (31.8)	65 (36.7)	120 (34.3)
眼局所以外の合併症	有	131 (75.7)	131 (74.0)	262 (74.9)
	無	42 (24.3)	46 (26.0)	88 (25.1)
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<= <20	102 (59.0)	105 (59.3)	207 (59.1)
	中眼圧層：20<= <22	41 (23.7)	41 (23.2)	82 (23.4)
	高眼圧層：=> 22	30 (17.3)	31 (17.5)	61 (17.4)
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）(mmHg)（有効性評価対象眼）	上昇層：=> 3	26 (15.0)	25 (14.1)	51 (14.6)
	不変層：-3< <3	116 (67.1)	118 (66.7)	234 (66.9)
	下降層：<= -3	31 (17.9)	34 (19.2)	65 (18.6)

例数 (%)
1：左右眼どちらか一方でも該当した場合、有
CTD 5.3.5.1-1 表 11-4 を引用

表 2.7.6.2-7　背景因子（要約統計量）（FAS）

項目		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
年齢（歳）	例数	173	177
	平均値	62.7	61.5
	標準偏差	12.88	13.33
	最小値	21	22
	25%点	54.00	54.00
	中央値	66.00	64.00
	75%点	72.00	71.00
	最大値	85	87
治療期開始日の眼圧値（0 時間値）(mmHg)（有効性評価対象眼）	例数	173	177
	平均値	21.21	21.07
	標準偏差	2.277	2.398
	最小値	18.0	18.0
	25%点	19.500	19.000
	中央値	21.000	21.000
	75%点	22.500	22.000
	最大値	30.0	30.0
治療期開始日の眼圧値（2 時間値）(mmHg)（有効性評価対象眼）	例数	173	177
	平均値	19.87	19.84
	標準偏差	2.087	2.149
	最小値	18.0	18.0
	25%点	18.000	18.000
	中央値	19.000	19.000
	75%点	21.000	21.000
	最大値	30.0	30.0
治療期開始日の眼圧値（7 時間値）(mmHg)（有効性評価対象眼）	例数	163	164
	平均値	19.60	19.49
	標準偏差	2.591	2.685
	最小値	14.0	12.0
	25%点	18.000	18.000
	中央値	19.500	19.000
	75%点	21.000	21.000
	最大値	28.0	29.0
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）(mmHg)（有効性評価対象眼）	例数	173	177
	平均値	-0.08	-0.32
	標準偏差	2.593	2.700
	最小値	-5.5	-8.0
	25%点	-2.000	-2.000
	中央値	0.000	-0.500
	75%点	1.500	1.000
	最大値	8.0	7.0

CTD 5.3.5.1-1 表 11-5 を引用

(2) 治療期用治験薬投与後の因子

FAS における治療期用治験薬投与後の因子のカテゴリを表 2.7.6.2-8、要約統計量を表 2.7.6.2-9 に示した。

いずれの因子も投与群間で明らかな違いは認めなかった。

治療期用治験薬の投与期間の平均値、標準偏差及び範囲は、BMD/BZM 群 28.9±2.14 日（7～32 日）、BMD 群 28.9±1.99 日（15～32 日）であり、BMD/BZM 群の 1 例を除き、いずれの投与群も投与期間 15 日以上であった。

表 2.7.6.2-8　治療期用治験薬投与後の因子（カテゴリ）（FAS）

項目	分類	BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)	合計 (n=350)
眼局所の併用薬 [1]	有	66 (38.2)	50 (28.2)	116 (33.1)
	無	107 (61.8)	127 (71.8)	234 (66.9)
眼局所以外の併用薬	有	118 (68.2)	112 (63.3)	230 (65.7)
	無	55 (31.8)	65 (36.7)	120 (34.3)
眼局所の併用処置 [1]	有	8 (4.6)	7 (4.0)	15 (4.3)
	無	165 (95.4)	170 (96.0)	335 (95.7)
眼局所以外の併用処置	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無	173 (100.0)	177 (100.0)	350 (100.0)
治療期用治験薬の投与期間（日）	1<= <=14	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	=>15	172 (99.4)	177 (100.0)	349 (99.7)

例数 (%)
1：左右眼どちらか一方でも該当した場合、有
CTD 5.3.5.1-1 表 11-6 を引用

表 2.7.6.2-9　治療期用治験薬の投与期間（要約統計量）（FAS）

項目		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
治療期用治験薬の投与期間（日）	例数	173	177
	平均値	28.9	28.9
	標準偏差	2.14	1.99
	最小値	7	15
	25%点	29.00	29.00
	中央値	29.00	29.00
	75%点	29.00	29.00
	最大値	32	32

治療期用治験薬の投与期間（日）=治療期用治験薬の最終投与日−治療期用治験薬の初回投与日+1
CTD 5.3.5.1-1 表 11-7 を引用

(3) 治療の遵守状況

FAS（治療期）における治療期用治験薬の点眼遵守状況の要約を表 2.7.6.2-10、点眼遵守率の要約統計量を表 2.7.6.2-11 に示した。

FAS において、治療期開始日から治療期終了日までの点眼遵守率は、いずれの投与群も「95%以上 100%以下」の被験者の割合が約 95%であり、遵守状況は良好であった。また、治療期開始日から治療期終了日までの治験薬の点眼遵守率の平均値及び標準偏差は、BMD/BZM 群 99.31±2.179%、BMD 群 99.26±2.489%であった。

表 2.7.6.2-10　点眼遵守状況の要約（治療期）（有効性評価対象眼）（FAS）

期間	点眼遵守率	BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)	合計 (n=350)
治療期開始日から治療期終了日	95%<= <=100%	166 (96.0)	168 (94.9)	334 (95.4)
	75%<= <95%	7 (4.0)	9 (5.1)	16 (4.6)
	50%<= <75%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	<50%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	算出不可	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	173	177	350
治療期開始日から治療期 2 週	95%<= <=100%	156 (90.2)	159 (89.8)	315 (90.0)
	75%<= <95%	15 (8.7)	14 (7.9)	29 (8.3)
	50%<= <75%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	<50%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	算出不可	2 (1.2)	4 (2.3)	6 (1.7)
	合計	173	177	350
治療期 2 週から治療期 4 週又は中止脱落時	95%<= <=100%	160 (92.5)	161 (91.0)	321 (91.7)
	75%<= <95%	11 (6.4)	11 (6.2)	22 (6.3)
	50%<= <75%	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	<50%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	算出不可	2 (1.2)	4 (2.3)	6 (1.7)
	合計	173	177	350

例数 (%)
点眼遵守率 (%) = (被験者が規定の点眼回数及び時刻を遵守した日数／規定の総点眼日数) ×100
規定の総点眼日数（日）=規定終了日−規定開始日+1
CTD 5.3.5.1-1 表 11-8 を引用

表 2.7.6.2-11　点眼遵守率の要約統計量（治療期）（有効性評価対象眼）（FAS）

期間		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
治療期開始日から治療期終了日	例数	173	177
	平均値	99.31	99.26
	標準偏差	2.179	2.489
	最小値	81.3	82.1
	25%点	100.000	100.000
	中央値	100.000	100.000
	75%点	100.000	100.000
	最大値	100.0	100.0
治療期開始日から治療期 2 週	例数	171	173
	平均値	99.28	99.29
	標準偏差	2.428	2.637
	最小値	86.7	81.3
	25%点	100.000	100.000
	中央値	100.000	100.000
	75%点	100.000	100.000
	最大値	100.0	100.0
治療期 2 週から治療期 4 週又は中止脱落時	例数	171	173
	平均値	99.37	99.26
	標準偏差	2.614	3.422
	最小値	77.8	66.7
	25%点	100.000	100.000
	中央値	100.000	100.000
	75%点	100.000	100.000
	最大値	100.0	100.0

CTD 5.3.5.1-1 表 11-9 を引用

4) 有効性

有効性評価対象眼における FAS を主要な有効性解析対象集団として、以下の集計・解析を行った。なお、主要評価項目の解析で使用した治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）は、LOCF を適用した。

また、7 時間値を測定した被験者 327 例（BMD/BZM 群 163 例、BMD 群 164 例）を対象として、有効性評価対象眼における FAS を対象とした解析と同様の集計・解析を行った。

(1) 主要評価項目の解析

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）について、BMD 群に対する BMD/BZM 群の優越性検証（FAS）を表 2.7.6.2-12 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 であり、投与群間の差は、点推定値−0.6 mmHg、95%両側 CI −1.0〜−0.1 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 2.7.6.2-12　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（FAS）

項目		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
治療期 4 週	例数	173	177
	平均値	-2.9	-2.4
	標準偏差	2.0	2.0
	最小値	-8.0	-8.0
	25%点	-4.0	-3.5
	中央値	-3.0	-2.0
	75%点	-2.0	-1.0
	最大値	2.5	2.0
	点推定値	-0.6	-
	95%CI	-1.0, -0.1	-
	P 値	P=0.0109	-

単位：mmHg
CI：confidence interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-10 を引用

(2) 副次評価項目の解析

a) 治療期の眼圧値の推移

治療期の眼圧値（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 2.7.6.2-13、治療期の眼圧値（0 時間値、2 時間値）の経時推移図を図 2.7.6.2-1 に示した。

眼圧値（0 時間値、2 時間値及び 0 時間値と 2 時間値の平均値）は、いずれの投与群も治療期開始日以降治療期 2 週で低下し、治療期 4 週まで安定して推移した。また、治療期 2 週及び 4 週の眼圧値は、すべての測定ポイントにおいて、BMD 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。

表 2.7.6.2-13　治療期の眼圧値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

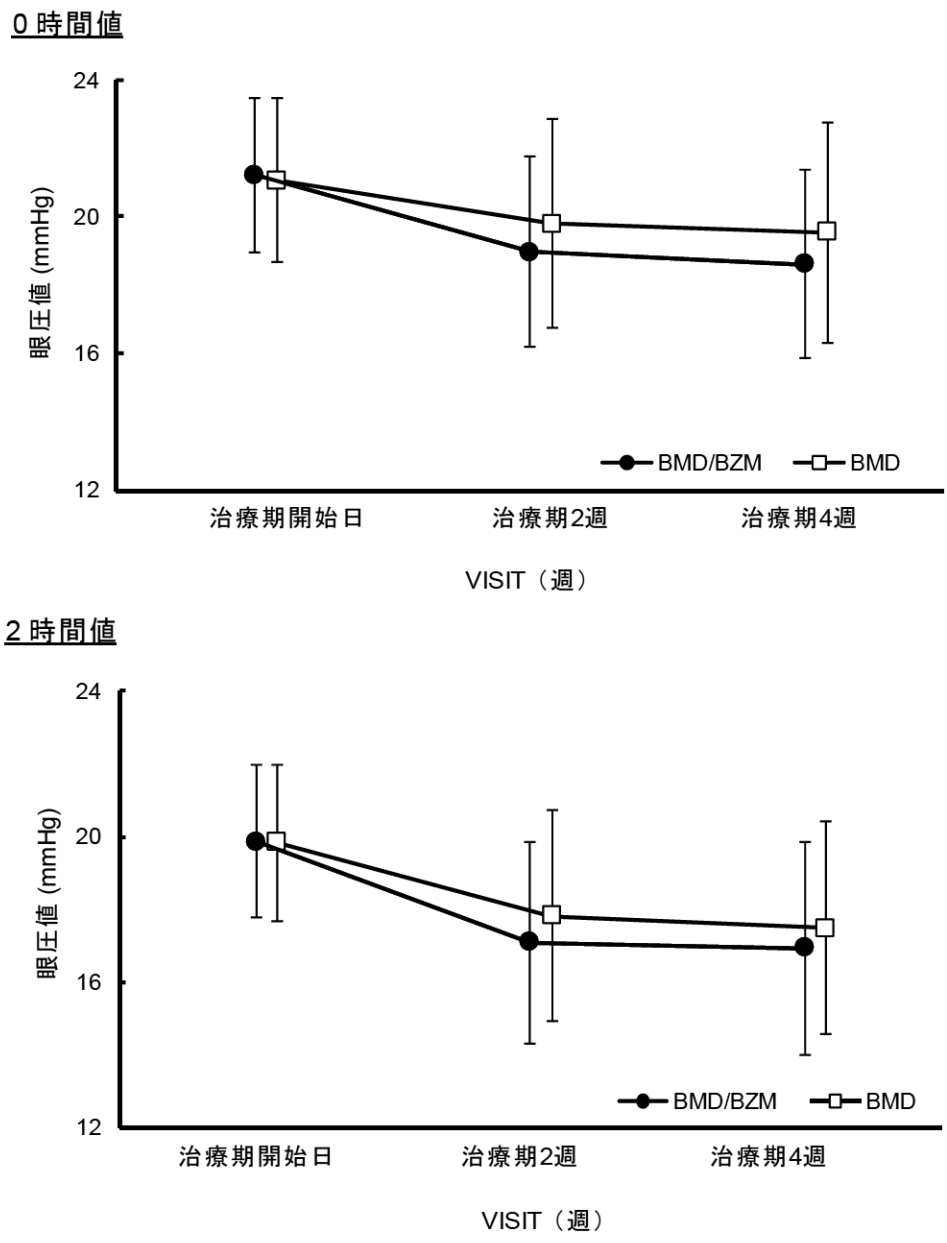
測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
	スクリーニング検査日	例数	173	177
		平均値	19.9	20.2
		標準偏差	2.9	3.2
		最小値	14.0	12.0
		25%点	18.0	18.0
		中央値	20.0	20.0
		75%点	22.0	22.0
		最大値	29.5	30.0
0 時間値	治療期開始日	例数	173	177
		平均値	21.2	21.1
		標準偏差	2.3	2.4
		最小値	18.0	18.0
		25%点	19.5	19.0
		中央値	21.0	21.0
		75%点	22.5	22.0
		最大値	30.0	30.0
	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	19.0	19.8
		標準偏差	2.8	3.1
		最小値	11.0	12.0
		25%点	17.0	18.0
		中央値	19.0	20.0
		75%点	20.5	21.5
		最大値	28.0	28.0
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	18.6	19.5
		標準偏差	2.8	3.2
		最小値	10.0	11.0
		25%点	16.5	18.0
		中央値	18.5	19.0
		75%点	21.0	21.5
		最大値	27.5	29.0
	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
		最小値	10.0	11.0
		25%点	16.5	18.0
		中央値	18.5	19.0
		75%点	21.0	21.5
		最大値	27.5	29.0
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
		最小値	18.0	18.0
		25%点	18.0	18.0
		中央値	19.0	19.0
		75%点	21.0	21.0
		最大値	30.0	30.0

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
2 時間値（続き）	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	17.1	17.8
		標準偏差	2.8	2.9
		最小値	10.0	10.0
		25%点	15.0	16.0
		中央値	17.0	18.0
		75%点	19.0	20.0
		最大値	26.0	28.0
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	16.9	17.5
		標準偏差	2.9	2.9
		最小値	11.0	10.0
		25%点	15.0	15.5
		中央値	16.5	17.5
		75%点	18.5	19.5
		最大値	26.0	28.0
	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
		最小値	11.0	10.0
		25%点	15.0	15.5
		中央値	16.5	17.5
		75%点	18.5	19.5
		最大値	26.0	28.0
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
		最小値	18.0	18.0
		25%点	19.0	19.0
		中央値	20.0	20.0
		75%点	21.8	21.5
		最大値	30.0	30.0
	治療期 2 週	例数	171	173
		平均値	18.0	18.8
		標準偏差	2.6	2.9
		最小値	12.0	11.0
		25%点	16.0	17.0
		中央値	18.0	18.8
		75%点	19.8	20.5
		最大値	26.8	28.0
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	17.8	18.5
		標準偏差	2.7	2.9
		最小値	12.0	11.0
		25%点	15.5	16.8
		中央値	17.5	18.3
		75%点	19.8	20.0
		最大値	26.5	28.5

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
0 時間値と 2 時間値の平均値（続き）	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
		最小値	12.0	11.0
		25%点	15.5	16.8
		中央値	17.5	18.3
		75%点	19.8	20.3
		最大値	26.5	28.5

単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-1 表 11-11 を引用

図 2.7.6.2-1　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）



CTD 5.3.5.1-1 図 11-1 を改変

b) 治療期の眼圧値の投与群間比較

治療期の眼圧値（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の投与群間比較を表 2.7.6.2-14 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。

表 2.7.6.2-14　治療期の眼圧値の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）

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

単位：mmHg
CI：confidence interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-12 を引用

c) 治療期用治験薬投与前後の眼圧値の比較

治療期用治験薬投与前後の眼圧値（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の比較を表 2.7.6.2-15 に示した。

治療期用治験薬投与前後の眼圧値の比較では、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、投与前と比較して、いずれの投与群も統計学的に有意な差を認めた。

表 2.7.6.2-15　治療期用治験薬投与前後の眼圧値の比較（有効性評価対象眼）（FAS）

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
		点推定値	-2.2	-1.3
		95%CI	-2.5, -1.9	-1.6, -1.0
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週	例数	172	173
		点推定値	-2.6	-1.6
		95%CI	-2.9, -2.3	-1.9, -1.3
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		点推定値	-2.6	-1.6
		95%CI	-2.9, -2.3	-1.9, -1.3
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
2 時間値	治療期 2 週	例数	171	173
		点推定値	-2.7	-2.0
		95%CI	-3.0, -2.5	-2.3, -1.7
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週	例数	172	173
		点推定値	-2.9	-2.4
		95%CI	-3.2, -2.6	-2.7, -2.1
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	173	175
		点推定値	-2.9	-2.4
		95%CI	-3.2, -2.6	-2.7, -2.1
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期 2 週	例数	171	173
		点推定値	-2.5	-1.6
		95%CI	-2.7, -2.2	-1.9, -1.4
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週	例数	172	173
		点推定値	-2.7	-2.0
		95%CI	-3.0, -2.5	-2.2, -1.7
		P 値	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	172	175
		点推定値	-2.7	-2.0
		95%CI	-3.0, -2.5	-2.2, -1.7
		P 値	P<0.0001	P<0.0001

単位：mmHg
CI：confidence interval
P 値：Paired t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-13 を引用

d) 治療期の眼圧値の推移（7 時間測定症例）

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（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）は、いずれの投与群も治療期開始日以降治療期 2 週で低下し、治療期 4 週まで安定して推移した（CTD 5.3.5.1-1 表 14-35 及び図 14-2）。また、治療期 2 週及び 4 週の眼圧値は、すべての測定ポイントにおいて、BMD 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。

7 時間値を測定した被験者の治療期の眼圧値の推移は、FAS 採用例全体（表 2.7.6.2-13

及び図 2.7.6.2-1）と同様の推移を示した。

e) 治療期の眼圧値の投与群間比較（7 時間測定症例）

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（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）の投与群間比較では、治療期 2 週の 0 時間値（P=0.0081）、2 時間値（P=0.0157）、7 時間値（P=0.0031）、0 時間値と 2 時間値の平均値（P=0.0079）及び 0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値（P=0.0044）並びに治療期 4 週の 0 時間値（P=0.0111）、7 時間値（P=0.0036）、0 時間値と 2 時間値の平均値（P=0.0260）及び 0 時間値、2 時間値、7 時間値の平均値（P=0.0117）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（CTD 5.3.5.1-1 表 14-36）。

7 時間値を測定した被験者と FAS 採用例全体の治療期の眼圧値（0 時間値、2 時間値）の投与群間比較の解析結果（表 2.7.6.2-14）は、同様であった。

f) 治療期用治験薬投与前後の眼圧値の比較（7 時間測定症例）

7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期用治験薬投与前後の眼圧値（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、投与前と比較して、いずれの投与群も統計学的に有意な差を認めた（いずれも P<0.0001）（CTD 5.3.5.1-1 表 14-37）。

7 時間値を測定した被験者と FAS 採用例全体の治療期用治験薬投与前後の眼圧値（0 時間値、2 時間値）の比較の解析結果（表 2.7.6.2-15）は、同様であった。

g) 治療期の眼圧変化値の推移

治療期の眼圧変化値（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 2.7.6.2-16、治療期の眼圧変化値（0 時間値、2 時間値）の経時推移図を図 2.7.6.2-2 に示した。

治療期 2 週及び 4 週の眼圧変化値は、すべての測定ポイントにおいて、BMD 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。

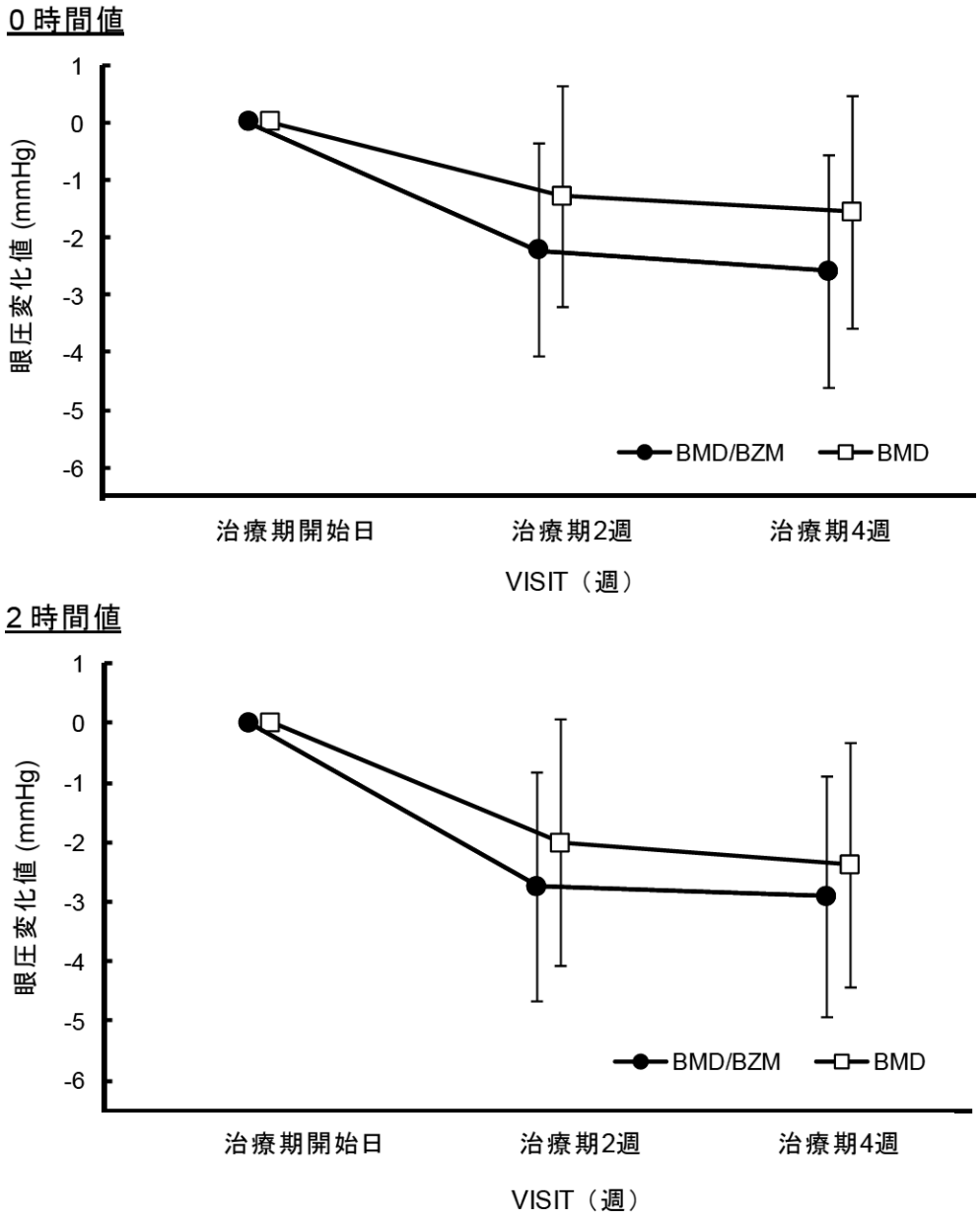
表 2.7.6.2-16　治療期の眼圧変化値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

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
		最小値	-10.0	-9.0
		25%点	-3.0	-2.0
		中央値	-2.0	-1.0
		75%点	-1.0	0.0
		最大値	3.0	6.0
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-2.6	-1.6
		標準偏差	2.0	2.0
		最小値	-12.0	-10.0
		25%点	-4.0	-2.5
		中央値	-2.5	-1.5
		75%点	-1.0	0.0
		最大値	1.8	3.5
	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
		最小値	-12.0	-10.0
		25%点	-4.0	-2.5
		中央値	-2.5	-1.5
		75%点	-1.0	0.0
		最大値	1.8	3.5
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
		最小値	-8.0	-8.0
		25%点	-4.0	-3.5
		中央値	-3.0	-2.0
		75%点	-1.5	0.0
		最大値	2.0	3.5
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-2.9	-2.4
		標準偏差	2.0	2.1
		最小値	-8.0	-8.0
		25%点	-4.0	-4.0
		中央値	-3.0	-2.0
		75%点	-2.0	-1.0
		最大値	2.5	2.0
	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
		最小値	-8.0	-8.0
		25%点	-4.0	-4.0
		中央値	-3.0	-2.0
		75%点	-2.0	-1.0
		最大値	2.5	2.0

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
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
		最小値	-6.5	-8.5
		25%点	-3.8	-2.5
		中央値	-2.5	-1.5
		75%点	-1.5	-0.5
		最大値	1.8	4.8
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-2.7	-2.0
		標準偏差	1.8	1.8
		最小値	-10.0	-8.0
		25%点	-3.8	-2.8
		中央値	-3.0	-1.8
		75%点	-1.5	-0.8
		最大値	1.9	2.8
	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
		最小値	-10.0	-8.0
		25%点	-3.8	-2.8
		中央値	-3.0	-1.8
		75%点	-1.5	-0.8
		最大値	1.9	2.8

単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-1 表 11-14 を引用

図 2.7.6.2-2　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）



CTD 5.3.5.1-1 図 11-2 を改変

h) 治療期の眼圧変化値の投与群間比較

治療期の眼圧変化値（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の投与群間比較を表 2.7.6.2-17 に示した。

治療期の眼圧変化値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。

表 2.7.6.2-17　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）

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

単位：mmHg
CI：confidence interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-1 表 11-15 を引用

i) 治療期の眼圧変化値の推移（7 時間測定症例）

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（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）は、すべての測定ポイントにおいて、BMD 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した（CTD 5.3.5.1-1 表 14-40 及び図 14-4）。

7 時間値を測定した被験者の治療期の眼圧変化値の推移は、FAS 採用例全体（表 2.7.6.2-16 及び図 2.7.6.2-2）と同様の推移を示した。

j) 治療期の眼圧変化値の投与群間比較（7 時間測定症例）

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（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）の投与群間比較では、治療期 2 週の 2 時間値（P=0.0013）、治療期 4 週の 2 時間値（P=0.0317）及び 0 時間値と 2 時間値の平均値（P=0.0003）、その他（P<0.0001）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（CTD 5.3.5.1-1 表 14-41）。

7 時間値を測定した被験者と FAS 採用例全体の治療期の眼圧変化値（0 時間値、2 時間値）の投与群間比較の解析結果（表 2.7.6.2-17）は、同様であった。

k) 治療期の眼圧変化率の推移

治療期の眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移を表 2.7.6.2-18、治療期の眼圧変化率（0 時間値、2 時間値）の経時推移図を図 2.7.6.2-3 に示した。

治療期 2 週及び 4 週の眼圧変化率は、すべての測定ポイントにおいて、BMD 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。

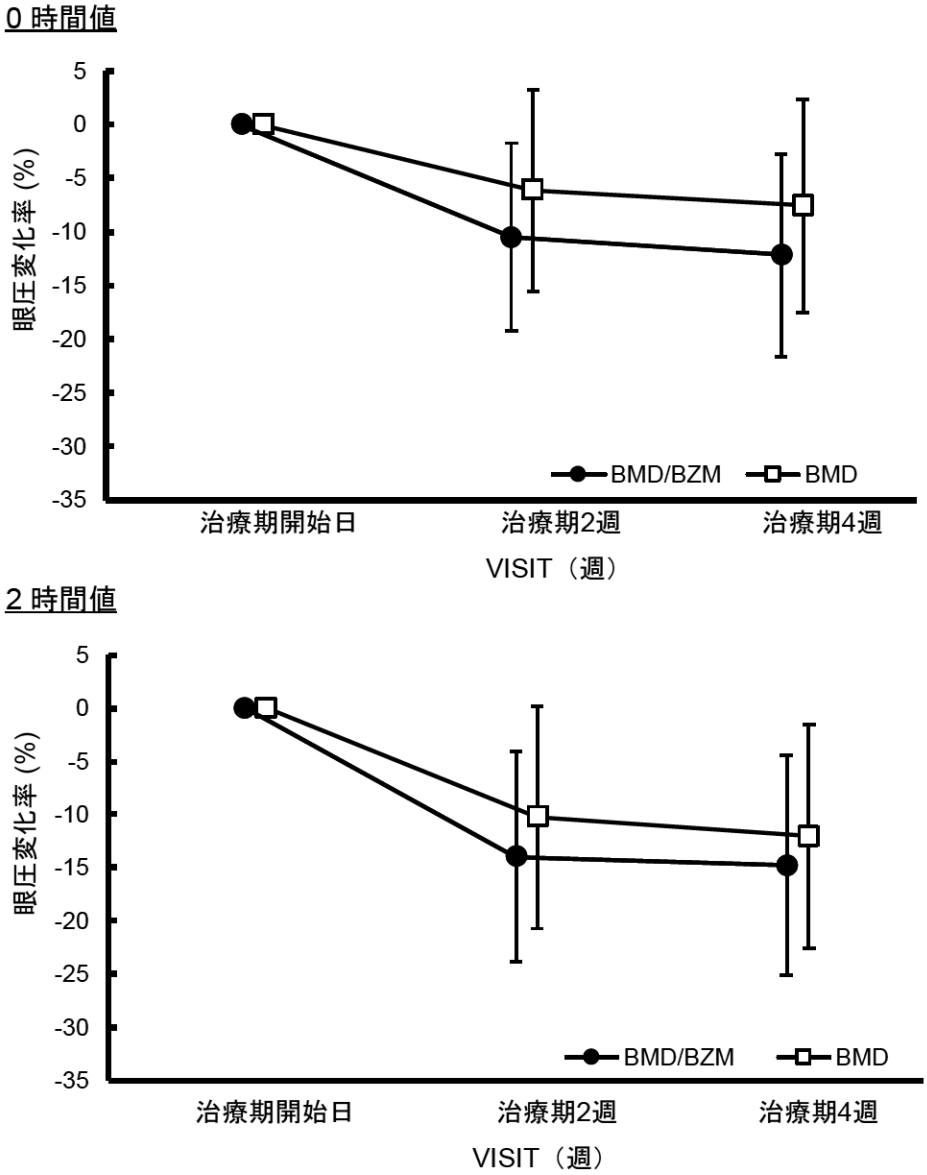
表 2.7.6.2-18　治療期の眼圧変化率の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

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
		最小値	-47.6	-42.9
		25%点	-15.0	-10.5
		中央値	-10.0	-5.0
		75%点	-4.8	0.0
		最大値	15.0	27.3
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-12.2	-7.6
		標準偏差	9.4	9.9
		最小値	-54.5	-47.6
		25%点	-17.9	-12.8
		中央値	-12.4	-7.0
		75%点	-5.3	0.0
		最大値	8.3	15.9
	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
		最小値	-54.5	-47.6
		25%点	-17.9	-12.8
		中央値	-12.4	-6.8
		75%点	-5.3	0.0
		最大値	8.3	15.9
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
		最小値	-44.4	-44.4
		25%点	-20.0	-16.7
		中央値	-13.6	-10.5
		75%点	-7.1	0.0
		最大値	8.9	15.9
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-14.8	-12.1
		標準偏差	10.3	10.5
		最小値	-38.9	-44.4
		25%点	-21.1	-18.9
		中央値	-15.8	-11.1
		75%点	-9.1	-4.2
		最大値	11.1	11.1
	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
		最小値	-38.9	-44.4
		25%点	-21.1	-18.9
		中央値	-15.8	-11.1
		75%点	-9.1	-4.2
		最大値	11.1	11.1

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=173)	BMD (n=177)
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
		最小値	-33.3	-43.6
		25%点	-17.1	-13.0
		中央値	-11.5	-7.5
		75%点	-6.7	-2.3
		最大値	7.7	21.6
	治療期 4 週	例数	172	173
		平均値	-13.5	-9.8
		標準偏差	8.7	9.0
		最小値	-45.5	-41.0
		25%点	-18.9	-13.9
		中央値	-13.6	-8.3
		75%点	-7.6	-3.9
		最大値	9.5	12.5
	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
		最小値	-45.5	-41.0
		25%点	-18.9	-13.9
		中央値	-13.6	-8.3
		75%点	-7.6	-3.9
		最大値	9.5	12.5

単位：%
CTD 5.3.5.1-1 表 11-16 を引用

図 2.7.6.2-3　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）



CTD 5.3.5.1-1 図 11-3 を改変

l) 治療期の眼圧変化率の投与群間比較

治療期の眼圧変化率（0 時間値、2 時間値、0 時間値と 2 時間値の平均値）の投与群間比較を表 2.7.6.2-19 に示した。

治療期の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。

表 2.7.6.2-19　治療期の眼圧変化率の投与群間比較（有効性評価対象眼）（FAS）

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

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

m) 治療期の眼圧変化率の推移（7 時間測定症例）

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（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）は、すべての測定ポイントにおいて、BMD 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した（CTD 5.3.5.1-1 表 14-44 及び図 14-6）。

7 時間値を測定した被験者の治療期の眼圧変化率の推移は、FAS 採用例全体（表 2.7.6.2-18 及び図 2.7.6.2-3）と同様の推移を示した。

n) 治療期の眼圧変化率の投与群間比較（7 時間測定症例）

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（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）の投与群間比較では、治療期 2 週の 2 時間値（P=0.0013）、治療期 4 週の 2 時間値（P=0.0292）及び 0 時間値と 2 時間値の平均値（P=0.0005）、その他（P<0.0001）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（CTD 5.3.5.1-1 表 14-45）。

7 時間値を測定した被験者と FAS 採用例全体の治療期の眼圧変化率（0 時間値、2 時間値）の投与群間比較の解析結果（表 2.7.6.2-19）は、同様であった。

(3) 有効性の結論

本治験では、無作為化され治療期用治験薬を投与した 355 例（BMD/BZM 群 178 例、BMD 群 177 例）のうち、BMD/BZM 群の 5 例（治療期開始日以降の適切な検査データなし 4 例、除外基準に抵触 1 例）を除いた 350 例（BMD/BZM 群 173 例、BMD 群 177 例）を FAS として、解析を実施した。

主要評価項目である治療期 4 週における眼圧変化値（2 時間値）（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 であり、投与群間の差は、点推定値−0.6 mmHg、95%両側 CI −1.0～−0.1 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。

副次評価項目について、治療期 2 週及び 4 週の眼圧値は、いずれの投与群も治療期開始日以降治療期 2 週で低下し、治療期 4 週まで安定して推移した。また、すべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率は、BMD 群と比較してより低値を示した。

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

7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期 2 週及び 4 週の眼圧値は、いずれの投与群も治療期開始日以降治療期 2 週で低下し、治療期 4 週まで安定して推移した。また、すべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率は、BMD 群と比較してより低値を示した。

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

治療期用治験薬投与前後の眼圧値の比較では、治療期開始日と VISIT 別に Paired t 検定を実施した結果、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、投与前と比較して、いずれの投与群も統計学的に有意な差を認めた。7 時間値を測定した被験者を対象とした解析においても同様に、治療期用治験薬投与前後の眼圧値の比較では、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、投与前と比較して、いずれの投与群も統計学的に有意な差を認めた。

5) 安全性

(1) 有害事象

a) 有害事象の要約

本治験で認めた治療期における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.2-20 に示した。

SS の 355 例（BMD/BZM 群 178 例、BMD 群 177 例）のうち、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。

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 1 例（0.6%）1 件、BMD 群 1 例（0.6%）1 件であった。軽度と判定された有害事象は BMD/BZM 群 49 例（27.5%）67 件、BMD 群 31 例（17.5%）35 件であった。重度又は中等度と判定された副作用はいずれの投与群もなく、軽度と判定された副作用は BMD/BZM 群 23 例（12.9%）31 件、BMD 群 2 例（1.1%）2 件であった。

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。観察期では、死亡例はなく、重篤な有害事象として心筋梗塞を 1 例 1 件認めた。

重要な有害事象（治験薬投与の中止を必要とした有害事象）は 3 例 3 件（BMD/BZM 群 2 例 2 件、BMD 群 1 例 1 件）認めた。

比較的よくみられる（2%以上）有害事象は、BMD/BZM 群 28 例（15.7%）34 件、BMD 群 11 例（6.2%）11 件認めた。このうち、比較的よくみられる（2%以上）副作用は、BMD/BZM 群 16 例（9.0%）21 件であった。

表 2.7.6.2-20　有害事象及び副作用の要約（治療期）（SS）

	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

b) 有害事象の表示

治療期における全有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.2-21、有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-22、副作用の発現割合を表 2.7.6.2-23、程度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-24、程度別の副作用の発現割合を表 2.7.6.2-25、比較的よくみられる（2%以上）有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-26、比較的よくみられる（2%以上）副作用の発現割合を表 2.7.6.2-27 に示した。

有害事象の集計にあたり、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J Version 20.1 に基づいて SOC、PT に読み替えた。なお、同一被験者に同一事象が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。

有害事象の発現割合は、BMD/BZM 群 28.1%（50/178 例、95%CI：21.6%～35.3%）、BMD 群 18.1%（32/177 例、95%CI：12.7%～24.6%）であり、副作用の発現割合は、

BMD/BZM 群 12.9%（23/178 例、95%CI：8.4%～18.8%）、BMD 群 1.1%（2/177 例、95%CI：0.1%～4.0%）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。

PT 別の比較的よくみられる（2%以上）有害事象は、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%であり、BMD 群は 2%以上の有害事象はなかった。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。PT 別の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%であり、BMD 群は 2%以上の副作用はなかった。

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 1 例（0.6%）1 件（結膜出血）及び BMD 群 1 例（0.6%）1 件（強膜炎）であった。結膜出血は休薬後に軽快し、強膜炎は治験薬の投与中止により軽快した。治験薬との因果関係はいずれの有害事象も否定された（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-21）。軽度と判定された有害事象は BMD/BZM 群 49 例（27.5%）67 件、BMD 群 31 例（17.5%）35 件であった。重度又は中等度と判定された副作用はいずれの投与群もなく、軽度と判定された副作用は BMD/BZM 群 23 例（12.9%）31 件、BMD 群 2 例（1.1%）2 件であった。

表 2.7.6.2-21　全有害事象及び副作用の発現割合（治療期）（SS）

投与群	SS 対象例数	有害事象			副作用		
		件数	例数 (%)	95%CI	件数	例数 (%)	95%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

CI：confidence interval
CTD 5.3.5.1-1 表 12-3 を引用

表 2.7.6.2-22　有害事象の発現割合（治療期）（SS）

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)
	眼乾燥	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)
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)

SOC	PT	BMD/BZM (n=178)		BMD (n=177)	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)
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 20.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-4 を引用

表 2.7.6.2-23 副作用の発現割合（治療期）（SS）

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 20.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-5 を引用

表 2.7.6.2-24 程度別の有害事象の発現割合（治療期）（SS）

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)

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（続き）												
眼乾燥	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)
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 20.1

CTD 5.3.5.1-1 表 12-6 を引用

表 2.7.6.2-25　程度別の副作用の発現割合（治療期）（SS）

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	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 20.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-7 を引用

表 2.7.6.2-26　比較的よくみられる（2%以上）有害事象の発現割合（治療期）（SS）

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)
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)
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 20.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-8 を引用

表 2.7.6.2-27　比較的よくみられる（2%以上）副作用の発現割合（治療期）（SS）

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)
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 20.1
CTD 5.3.5.1-1 表 12-9 を引用

c) 有害事象の分析

(a) 投与群ごとの有害事象の発現割合

投与群別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-22 に、副作用の発現割合を表 2.7.6.2-23 に示した。

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

(a) 死亡

治験期間中に死亡例はなかった（CTD5.3.5.1-1 付表 16-22 及び付表 16-26）。

(b) その他の重篤な有害事象

治療期に重篤な有害事象はなかった（表 2.7.6.2-20）。

観察期では、重篤な有害事象として、心筋梗塞を 1 例 1 件認めた。観察期の重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.2-28 に示した。

当該被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、観察期用治験薬投与開始 25 日目に心筋梗塞を発現したため、他院へ入院し、治験は中止された。合併症は高 LDL 血症及び 2 型糖尿病であった。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。

表 2.7.6.2-28　重篤な有害事象の概要（観察期）

投与群	被験者 識別コード	性別・年齢 （歳）	有害事象名（PT）	程度	発現日	治験薬に 対する処置	転帰	転帰日	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 日目	投与中止	軽快	19 日目	無	無	無

発現日：観察期用治験薬初回投与日からの日数
転帰日：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 を引用

＊新薬承認情報提供時に置換

被験者識別コード	人種	性別	年齢	薬剤
被験者イ*	日本人	男性	6[redacted]歳	観察期 BMD 治療期 －

有害事象名（PT）	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係
心筋梗塞	入院又は入院期間の延長	観察期用治験薬投与開始 25 日目	19 日間	軽快	なし

＜経過＞
治験薬投与開始 1 日目　本治験の同意取得し、同意取得日の夜から点眼を開始。
治験薬投与開始 27 日目　被験者の家族より、「治験薬投与開始 25 日目に倒れ、他院へ入院した。」との情報を入手したと CRC から連絡を受ける。
治験薬投与開始 36 日目　他院の返信レターより、「治験薬投与開始 25 日目検査目的にて緊急入院、翌日心筋梗塞の診断にて緊急 PCI で右冠動脈病変にステント留置。左冠動脈病変は残存しており、今後外科的手術を必要と判断。心機能低下は軽度とみられ、全身状態は良好。」との情報を入手。
治験薬投与開始 43 日目　退院後、中止時検査のために来院するよう連絡していたが、返信はなく、急遽被験者が来院。中止時検査を実施。視野測定結果がやや固視不良であったため、後日再度来院し、再検査するよう被験者に連絡。
治験薬投与開始 72 日目　視野測定の再検査実施のため、来院するよう連絡を取っていたが許容期間内に来院されず。中止時検査の視野測定結果において固視不良ではあるが、眼底所見等からも緑内障性の視野異常の悪化はないと判断し、再検査は不要と判断された。

＜合併症・既往歴等＞
高 LDL 血圧：発症時期不明、持続
2 型糖尿病：発症時期不明、持続

＜使用薬剤＞
なし

＜治験責任医師の見解＞
被験者は 1 年以上前より BMD を使用していたが副作用もなく、治験薬によって発現したとは考えにくい。また心筋梗塞は生活習慣などが主な原因となるため、治験の手順及び治験薬との関連性は否定できると判断する。
治験開始時に生活習慣病等の合併症は本人も自覚しておらず、今回の検査入院にて高 LDL 血症、2 型糖尿病を罹患していることが他院からの返信レターで判明。今回の事象はこれらの因子により引き起こされたと考えられ、改めて治験の手順及び治験薬との関連性は否定できると判断する。
退院したことより転帰を軽快と再考し、当院へ来院した状況からも被験者の安全性に問題はないと考え、本報告にて、追跡を終了とする。

(c) 他の重要な有害事象（治験薬投与の中止を必要とした有害事象）

重要な有害事象として、治験薬投与の中止を必要とした有害事象を 3 例 3 件［BMD/BZM 群 2 例 2 件（アデノウイルス結膜炎、結膜炎）、BMD 群 1 例 1 件（強膜炎）］認めた。このうち BMD/BZM 群の 1 例（男性、7[redacted]歳）に 1 件認めた結膜炎（軽度）は、治療期用治験薬初回投与 7 日目（観察期用治験薬初回投与 37 日目）に発現し、同日に治験薬の投与を中止した（CTD5.3.5.1-1 付表 16-7 及び付表 16-21）。その後、有害事象発現から 22 日目に回復し、治験責任医師により観察期用治験薬及び治療期用治験薬との因果関係はいずれも否定できないと判断された。

治験薬投与の中止を必要とした有害事象の概要を表 2.7.6.2-29 に示した。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.2-29　重要な有害事象（治験薬投与の中止を必要とした有害事象）の概要（治療期）

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1	発現日2	転帰	転帰日	併用薬の有無	併用処置の有無	因果関係1	因果関係2
BMD/BZM	被験者ヘ*	男・6[redacted]	アデノウイルス結膜炎	軽度	非重篤	37 日目	9 日目	回復	33 日目	有	無	該当せず	無
	被験者ト*	男・7[redacted]	結膜炎	軽度	非重篤	37 日目	7 日目	回復	22 日目	有	無	有	有
BMD	被験者チ*	男・6[redacted]	強膜炎	中等度	非重篤	52 日目	23 日目	軽快	−	有	無	該当せず	無

発現日 1：観察期用治験薬初回投与日からの日数
発現日 2：治療期用治験薬初回投与日からの日数
転帰日：発現日からの日数
因果関係 1：観察期用治験薬との因果関係
因果関係 2：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 を引用

＊新薬承認情報提供時に置換

(2) 臨床検査値の評価

本治験では、臨床検査は実施しなかった。

(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) 最高矯正視力検査

最高矯正視力（<0.1、0.1≤ <0.2、0.2≤ <0.3、0.3≤ <0.4、0.4≤ <0.5、0.5≤ <0.6、0.6≤ <0.7、0.7≤ <0.8、0.8≤ <0.9、0.9≤ <1.0、1.0≤ <1.2、1.2≤ <1.5、1.5≤ <2.0、≥2.0）の Visit 別治療期開始日に対するクロス集計（CTD 5.3.5.1-1 表 14-98）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。

治療期開始日と比較し、治療期 4 週でいずれの投与群も各被験者においては、右眼及び左眼ともに最高矯正視力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。

b) 眼科的所見

治療期開始日（0 時間値）の結膜所見（充血、浮腫、結膜濾胞）のスコアは、いずれの投与群も右眼及び左眼ともに 0（所見なし）が最も多く、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)］はなかった。治療期開始日と比較し、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 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点でスコアの変化はほとんど認めなかった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-99 及び表 14-100)。

治療期開始日（0 時間値）の眼瞼所見（紅斑・浮腫）のスコアは、BMD 群で浮腫の右眼及び左眼のスコアがともに 1（軽度な腫脹を眼瞼の局所で認める）を除き、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。治療期開始日と比較し、BMD 群で浮腫の右眼及び左眼のスコアがともに 1 から 0 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 4 週（0 時間値、2 時間値）の各時点でスコアの変化は認めなかった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-101 及び表 14-102)。

治療期開始日（0 時間値）の角膜所見（AD 分類）は、いずれの投与群も右眼及び左眼ともに A0D0 が最も多く、次いで A1D1、A2D1 又は A1D2 を数例認めた。治療期開始日と比較し、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 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（CTD 5.3.5.1-1 表 14-103 及び表 14-104)。

以上の結果より、治療期を通して結膜所見、眼瞼所見及び角膜所見にわずかな変化を認めたものの、特定の所見項目又はいずれかの投与群に偏る傾向はみられず、臨床的に問題となる所見はみられなかった。

c) 眼底検査

緑内障性異常所見を有する被験者は、スクリーニング検査日で BMD/BZM 群が右眼 128 例（71.9%）及び左眼 133 例（74.7%）並びに BMD 群が右眼 126 例（71.2%）及び左眼 127 例（71.8%)、治療期 4 週では、BMD/BZM 群が右眼 125 例（72.7%）及び左眼 130 例（75.6%）並びに BMD 群が右眼 123 例（71.1%）及び左眼 124 例（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)。

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。

治療期 4 週において眼底所見の悪化を認めた被験者は、いずれの投与群もなかった（CTD 5.3.5.1-1 付表 16-30）。なお、眼底に関する有害事象として、BMD 群の 1 例（0.6%）に軽度の網膜炎がみられ、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.2-22～表 2.7.6.2-24）。

d) 視野検査

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（0.6%）及び左眼 0 例（0.0%）並びに BMD 群が右眼 1 例（0.6%）及び左眼 2 例（1.2%）であった（CTD 5.3.5.1-1 表 14-106）。視野の異常に関連する有害事象として、視野欠損が BMD/BZM 群 1 例（0.6%）及び BMD 群 2 例（1.1%）にみられた。いずれの事象も程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.2-22～表 2.7.6.2-24）。

e) 血圧・脈拍数

治療期開始日の収縮期血圧、拡張期血圧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）。

f) 妊娠検査

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

(4) 安全性の結論

無作為化され、治療期用治験薬を投与した 355 例全例を SS とした。

有害事象は、BMD/BZM 群で 28.1%（50/178 例）、BMD 群で 18.1%（32/177 例）認めた。このうち副作用は、BMD/BZM 群で 12.9%（23/178 例）、BMD 群で 1.1%（2/177 例）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 例に結膜出血及び BMD 群で 1 例に強膜炎を認め、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。観察期に重篤な有害事象として 1 例に心筋梗塞を認めたため、治験は中止された。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。

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、治験薬との因果関係が否定されなかった重要な有害事象は BMD/BZM 群の 1 例にみられた結膜炎であり、治験薬の投与中止後に回復した。

比較的よくみられる（2%以上）有害事象は、眼局所では霧視、眼刺激、点状角膜炎であり、眼局所以外では季節性アレルギー、上咽頭炎、味覚異常であった。このうち最も高頻度に発現した有害事象は霧視で BMD/BZM 群に 12 例 12 件認め、すべて治験薬との因

果関係は否定されなかった。BMD 群では霧視は認めなかった。

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について、臨床上問題となるような変動や所見はみられなかった。

2.7.6.2.3 結論

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 回 1 滴、1 日 2 回 4 週間点眼したとき、BMD に対する優越性が検証され、BMD 及び BZM による相加的な眼圧下降効果を有することを確認した。

安全性については、観察期に心筋梗塞が 1 例認められたが、治療期では死亡例はなく、重篤な有害事象及び重度の有害事象を認めなかった。最も高頻度に発現した副作用は霧視であった。