2.7.6.3 第 III 相試験（3-03 試験）［日本人対象］

2.7.6.3.1 試験方法の概要

..... 5.3.5.1-2

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 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ンゾラミド対照比較試験）
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、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤を対照に比較検討する。また、参照群として 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の併用群を設定し、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が各単剤の併用と有効性及び安全性が同程度であることを確認する。
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、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 1%ブリンゾラミド懸濁性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 1%ブリンゾラミド懸濁性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

項目	内容
対象 （続き）	一療法を含む）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 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　1. 併用禁止薬」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	376 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、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群 160 例、併用群 56 例） うち、薬物動態測定症例 47 例以上（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 20 例以上、1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤群 20 例以上、併用群 7 例以上）
治験薬・ロット番号	1. 観察期 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. [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：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] BZM　Lot. No. [redacted]

項目	内容
用法・用量 投与期間	1. 観察期 BZM（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、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。治験薬を 2 剤点眼する場合は、治験薬の点眼順序は問わないが、1 剤目と 2 剤目の点眼間隔を 10 分以上 15 分以内とした。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/BZM を両眼に 1 回 1 滴点眼 BZM 群：BZM を両眼に 1 回 1 滴点眼 BMD 及び BZM 併用群（以下、併用群；参照群）：BMD 及び BZM 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（CTD5.3.5.1-2 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

項目	内容
併用薬・併用療法（続き）	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 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 2.7.6.3-3 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 3. 薬物濃度測定項目 BMD/BZM 群、BZM 群及び併用群における観察期終了日（治療期開始日）の 0 時間値並びに治療期終了日（治療期 4 週又は中止脱落時）の 0 時間値及び 2 時間値における血液中ブリンゾラミド濃度
治験スケジュール	表 2.7.6.3-2 参照
統計手法	1. 解析対象集団 解析に際して以下の 4 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） ・薬物動態：薬物濃度測定対象集団（Pharmacokinetic Analysis Set: PAS） 2. 人口統計学的データの集計・解析 FAS、PPS、SS 及び PAS 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の使用の有無、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）

項目	内容
統計手法 （続き）	(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） 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。 5. 薬物濃度の集計 観察期終了日（治療期開始日）及び治療期終了日（治療期 4 週又は中止脱落時）の血液中薬物濃度の要約統計量を算出した。
実施医療機関	45 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 2.7.6.3-2　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 [13]		
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]	●	●			●			●	●		●	●[14]	
眼圧 [4]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●[14]	●[14]
眼底 [5]	●								●			●	
視野 [6]	●[11]								●[12]			●[12]	
血圧・脈拍数 [7]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●[14]	●[14]
薬物動態（採血）[8]		(◎)						(◎)	(◎)		(◎)	(◎) [14]	
妊娠検査 [9]	●								●			●	
点眼状況			●			●			●			●	
有害事象 [10]	←	→											

○：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。

(◎)：血液中薬物濃度を測定することに同意が得られた被験者について実施した。

1：観察期開始日の夜から BZM の投与を開始した。観察期終了日（治療期開始日）の朝は BZM 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 [a] かつ 12:30 まで
7 時間値：点眼後 7 時間±1 時間以内 [a] かつ 18:00 まで

a：治療期 2 週及び 4 週の併用群においては、1 剤目の治験薬点眼後からの時間とした。

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。ただし、薬物動態測定症例については、採血前に実施した。

【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：採血ポイントは以下のとおりとした。

【観察期終了日（治療期開始日）】
0 時間値（朝の点眼前かつ眼圧測定後）

【治療期 4 週】
0 時間値（朝の点眼前かつ眼圧測定後）
2 時間値（眼圧測定後かつ点眼後 2 時間±30 分以内）

9：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。

10：BZM の投与開始（観察期開始日の夜）以降、有害事象を収集した。

11：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。

12：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。

13：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。観察期に中止脱落した場合は、薬物動態（採血）は実施しなかった。

14 : 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 5.3.5.1-2 表 9-1 を引用

表 2.7.6.3-3　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 5.3.5.1-2 結膜・眼瞼・角膜所見の判定基準を改変

2.7.6.3.2 成績

1) 被験者の構成

被験者の構成を表 2.7.6.3-4 に示した。

同意を取得した被験者 498 例のうち、スクリーニング脱落 15 例［スクリーニング検査未実施 4 例（同意撤回 4 例）、スクリーニング検査不適格 10 例（SCREEN FAILURE 8 例、治験実施計画書からの逸脱 2 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 483 例が観察期用治験薬の投与を受けた。このうち、59 例［観察期未完了 19 例（同意撤回及び治験実施計画書からの逸脱各 7 例、有害事象 4 例、その他 1 例）、観察期終了日検査不適格 40 例（SCREEN FAILURE 34 例、有害事象及び治験実施計画書からの逸脱各 1 例、その他 4 例）］が観察期脱落となり、424 例が治療期に組み入れられた。

治療期に組み入れられた 424 例が無作為化され、このうち SCREEN FAILURE となった BZM 群の 1 例を除いた 423 例（BMD/BZM 群 182 例、BZM 群 177 例、併用群 64 例）が治療期用治験薬の投与を受けた。

治験完了例は 414 例（BMD/BZM 群 180 例、BZM 群 173 例、併用群 61 例）で、治験未完了例は 9 例（BMD/BZM 群 2 例、BZM 群 4 例、併用群 3 例）であった。治験未完了の中止理由は、有害事象 5 例（BMD/BZM 群 1 例、BZM 群 2 例、併用群 2 例）並びに同意撤回（BMD/BZM 群）、治験実施計画書からの逸脱（併用群）、追跡不能（BZM 群）及びその他（BZM 群）が各 1 例であった。

表 2.7.6.3-4　被験者の構成

	BMD/BZM	BZM	併用	合計
同意取得例	−	−	−	498
スクリーニング脱落例	−	−	−	15
スクリーニング検査未実施例	−	−	−	4
同意撤回	−	−	−	4
スクリーニング検査不適格例	−	−	−	10
SCREEN FAILURE	−	−	−	8
治験実施計画書からの逸脱	−	−	−	2
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	−	−	−	483
観察期脱落例	−	−	−	59
観察期未完了例	−	−	−	19
同意撤回	−	−	−	7
治験実施計画書からの逸脱	−	−	−	7
有害事象	−	−	−	4
その他	−	−	−	1
観察期終了日検査不適格例	−	−	−	40
SCREEN FAILURE	−	−	−	34
有害事象	−	−	−	1
治験実施計画書からの逸脱	−	−	−	1
その他	−	−	−	4
治療期組み入れ例	−	−	−	424
無作為化された被験者	182	178	64	424
治療期用治験薬投与例	182	177	64	423
治療期用治験薬未投与例	0	1	0	1
SCREEN FAILURE	0	1	0	1
治験完了例	180	173	61	414
治験未完了例	2	4	3	9
有害事象	1	2	2	5
同意撤回	1	0	0	1
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1	1
追跡不能	0	1	0	1
原疾患の悪化	0	0	0	0
効果不十分	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
スクリーニング脱落	0	0	0	0
その他	0	1	0	1

例数

−：該当なし

CTD 5.3.5.1-2 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 2.7.6.3-5 に示した。

治療期用治験薬を投与した 423 例のうち、5 例［治療期開始日以降の適切な検査データなし 3 例（BMD/BZM 群、BZM 群及び併用群各 1 例）、除外基準に抵触 2 例（併用群 2 例）］を除いた 418 例（BMD/BZM 群 181 例、BZM 群 176 例、併用群 61 例）を FAS とした。

FAS の 418 例のうち、13 例［併用禁止薬違反 7 例（BMD/BZM 群 4 例、BZM 群 1 例、併用群 2 例）、有害事象で中止 4 例（BMD/BZM 群 1 例、BZM 群 2 例、併用群 1 例）、点眼状況が 75%未満及びその他の中止各 1 例（いずれも BZM 群）］を除いた 405 例（BMD/BZM 群 176 例、BZM 群 171 例、併用群 58 例）を PPS とした。

治療期組み入れ例 424 例のうち、治療期用治験薬未投与の 1 例（BZM 群）を除いた 423 例（BMD/BZM 群 182 例、BZM 群 177 例、併用群 64 例）を SS とした。

PAS 不採用となった被験者はなく、治療期用治験薬投与例のうち、血液中薬物濃度を測定することに同意が得られた被験者 50 例（BMD/BZM 群 21 例、BZM 群 21 例、併用群 8 例）全例を PAS とした。

表 2.7.6.3-5　解析対象被験者の構成（治療期組み入れ例）

		BMD/BZM (n=182)	BZM (n=178)	併用 (n=64)	合計 (n=424)
FAS	採用	181	176	61	418
	不採用	1	2	3	6
	治療期開始日以降の適切な検査データなし	1	1	1	3
	除外基準に抵触	0	0	2	2
	治療期用治験薬未投与	0	1	0	1
PPS	採用	176	171	58	405
	不採用	5	5	3	13
	併用禁止薬違反	4	1	2	7
	有害事象で中止	1	2	1	4
	点眼状況が 75%未満	0	1	0	1
	その他	0	1	0	1
SS	採用	182	177	64	423
	不採用	0	1	0	1
	治療期用治験薬未投与	0	1	0	1
PAS	採用	21	21	8	50
	不採用	0	0	0	0

例数
CTD 5.3.5.1-2 表 11-1、表 11-2、表 11-3、表 11-4、表 14-13、表 14-14 及び表 14-15 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、BZM 群及び併用群の背景因子のカテゴリを表 2.7.6.3-6、要約統計量を表 2.7.6.3-7 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 2.7.6.3-6　背景因子（カテゴリ）（FAS）

項目	分類	BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)	合計 (n=418)
性別	男	79 (43.6)	87 (49.4)	27 (44.3)	193 (46.2)
	女	102 (56.4)	89 (50.6)	34 (55.7)	225 (53.8)
年齢（歳）	20～29	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.2)
	30～39	12 (6.6)	4 (2.3)	2 (3.3)	18 (4.3)
	40～49	24 (13.3)	25 (14.2)	6 (9.8)	55 (13.2)
	50～59	36 (19.9)	30 (17.0)	17 (27.9)	83 (19.9)
	60～69	57 (31.5)	67 (38.1)	18 (29.5)	142 (34.0)
	70～79	41 (22.7)	33 (18.8)	16 (26.2)	90 (21.5)
	80～	9 (5.0)	14 (8.0)	2 (3.3)	25 (6.0)
年齢（歳）	20～64	102 (56.4)	83 (47.2)	31 (50.8)	216 (51.7)
	65～	79 (43.6)	93 (52.8)	30 (49.2)	202 (48.3)
対象疾患 （有効性評価対象眼）	原発開放隅角緑内障（広義）	115 (63.5)	121 (68.8)	42 (68.9)	278 (66.5)
	原発開放隅角緑内障	79 (43.6)	89 (50.6)	27 (44.3)	195 (46.7)
	Preperimetric glaucoma	36 (19.9)	32 (18.2)	15 (24.6)	83 (19.9)
	高眼圧症	66 (36.5)	55 (31.3)	19 (31.1)	140 (33.5)
対象疾患 （有効性評価非対象眼）	原発開放隅角緑内障（広義）	113 (62.4)	116 (65.9)	41 (67.2)	270 (64.6)
	原発開放隅角緑内障	85 (47.0)	81 (46.0)	28 (45.9)	194 (46.4)
	Preperimetric glaucoma	28 (15.5)	35 (19.9)	13 (21.3)	76 (18.2)
	高眼圧症	68 (37.6)	60 (34.1)	20 (32.8)	148 (35.4)
緑内障治療薬[1]	有	127 (70.2)	134 (76.1)	46 (75.4)	307 (73.4)
	無	54 (29.8)	42 (23.9)	15 (24.6)	111 (26.6)
眼局所の合併症[1]	有	108 (59.7)	102 (58.0)	42 (68.9)	252 (60.3)
	無	73 (40.3)	74 (42.0)	19 (31.1)	166 (39.7)
眼局所以外の合併症	有	128 (70.7)	122 (69.3)	44 (72.1)	294 (70.3)
	無	53 (29.3)	54 (30.7)	17 (27.9)	124 (29.7)
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	90 (49.7)	84 (47.7)	32 (52.5)	206 (49.3)
	中眼圧層：20<= <22	57 (31.5)	57 (32.4)	19 (31.1)	133 (31.8)
	高眼圧層：=> 22	34 (18.8)	35 (19.9)	10 (16.4)	79 (18.9)

項目	分類	BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)	合計 (n=418)
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	37 (20.4)	38 (21.6)	12 (19.7)	87 (20.8)
	不変層：-3< <3	112 (61.9)	111 (63.1)	38 (62.3)	261 (62.4)
	下降層：<=-3	32 (17.7)	27 (15.3)	11 (18.0)	70 (16.7)

例数 (%)
1:左右眼どちらか一方でも該当した場合、有
CTD 5.3.5.1-2 表 11-5 を引用

表 2.7.6.3-7　背景因子（要約統計量）（FAS）

項目		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
年齢（歳）	例数	181	176	61
	平均値	60.5	62.3	62.1
	標準偏差	12.88	12.72	11.84
	最小値	28	26	32
	25%点	51.00	53.50	54.00
	中央値	62.00	65.00	64.00
	75%点	70.00	70.00	72.00
	最大値	90	89	82
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	181	176	61
	平均値	20.74	20.59	20.51
	標準偏差	2.008	1.943	1.970
	最小値	18.0	18.0	18.0
	25%点	19.000	19.000	19.000
	中央値	20.000	20.000	20.000
	75%点	22.000	21.875	21.000
	最大値	27.0	26.0	26.0
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	181	176	61
	平均値	20.13	20.04	19.84
	標準偏差	2.042	1.934	1.834
	最小値	18.0	18.0	18.0
	25%点	18.500	18.000	18.000
	中央値	20.000	20.000	19.500
	75%点	21.000	21.000	20.500
	最大値	27.0	27.0	25.5
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	164	157	55
	平均値	19.09	19.18	18.99
	標準偏差	2.125	2.142	2.252
	最小値	15.0	13.0	14.0
	25%点	18.000	18.000	18.000
	中央値	19.000	19.000	19.000
	75%点	20.000	20.500	20.000
	最大値	25.5	25.0	25.0
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	181	176	61
	平均値	0.35	0.54	0.09
	標準偏差	2.858	2.895	2.727
	最小値	-7.0	-8.0	-6.0
	25%点	-1.500	-1.000	-1.500
	中央値	0.500	0.500	0.500
	75%点	2.000	2.000	1.000
	最大値	7.5	10.0	5.5

CTD 5.3.5.1-2 表 11-6 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 2.7.6.3-8、要約統計量を表 2.7.6.3-9 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±1.10 日（26～32 日）、BZM 群 28.6±1.89 日（12～32 日）、併用群 28.6±2.18 日（14～32 日）であった。2 例（BZM 群及び併用群各 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 2.7.6.3-8　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=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)	合計 (n=418)
眼局所の併用薬 [1]	有	67 (37.0)	65 (36.9)	21 (34.4)	153 (36.6)
	無	114 (63.0)	111 (63.1)	40 (65.6)	265 (63.4)
眼局所以外の併用薬	有	120 (66.3)	110 (62.5)	39 (63.9)	269 (64.4)
	無	61 (33.7)	66 (37.5)	22 (36.1)	149 (35.6)
眼局所の併用処置 [1]	有	2 (1.1)	4 (2.3)	2 (3.3)	8 (1.9)
	無	179 (98.9)	172 (97.7)	59 (96.7)	410 (98.1)
眼局所以外の併用処置	有	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.7)
	無	181 (100.0)	173 (98.3)	61 (100.0)	415 (99.3)
治療期用治験薬の投与期間（日）	1<= <=14	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.6)	2 (0.5)
	>=15	181 (100.0)	175 (99.4)	60 (98.4)	416 (99.5)

例数 (%)
1:左右眼どちらか一方でも該当した場合、有
CTD 5.3.5.1-2 表 11-7 を引用

表 2.7.6.3-9　治療期用治験薬の投与期間（要約統計量）（FAS）

項目		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
治療期用治験薬の投与期間（日）	例数	181	176	61
	平均値	28.9	28.6	28.6
	標準偏差	1.10	1.89	2.18
	最小値	26	12	14
	25%点	29.00	29.00	29.00
	中央値	29.00	29.00	29.00
	75%点	29.00	29.00	29.00
	最大値	32	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 5.3.5.1-2 表 11-8 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 2.7.6.3-10、点眼遵守率の要約統計量を表 2.7.6.3-11 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 90%以上であり、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 98.94±3.231%、BZM 群 98.87±4.458%、併用群 99.14±2.153%であった。

表 2.7.6.3-10　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=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)	合計 (n=418)
治療期開始日から治療期終了日	95%<= <=100%	170 (93.9)	164 (93.2)	56 (91.8)	390 (93.3)
	75%<= <95%	10 (5.5)	11 (6.3)	4 (6.6)	25 (6.0)
	50%<= <75%	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	<50%	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	算出不可	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.2)
	合計	181	176	61	418
治療期開始日から治療期 2 週	95%<= <=100%	159 (87.8)	155 (88.1)	52 (85.2)	366 (87.6)
	75%<= <95%	21 (11.6)	19 (10.8)	8 (13.1)	48 (11.5)
	50%<= <75%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	<50%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	算出不可	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.6)	4 (1.0)
	合計	181	176	61	418
治療期 2 週から治療期 4 週又は中止脱落時	95%<= <=100%	163 (90.1)	158 (89.8)	56 (91.8)	377 (90.2)
	75%<= <95%	16 (8.8)	15 (8.5)	3 (4.9)	34 (8.1)
	50%<= <75%	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	<50%	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
	算出不可	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (3.3)	5 (1.2)
	合計	181	176	61	418

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 5.3.5.1-2 表 11-9 を引用

表 2.7.6.3-11　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=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
治療期開始日から治療期終了日	例数	181	176	60
	平均値	98.94	98.87	99.14
	標準偏差	3.231	4.458	2.153
	最小値	71.4	48.3	89.7
	25%点	100.000	100.000	100.000
	中央値	100.000	100.000	100.000
	75%点	100.000	100.000	100.000
	最大値	100.0	100.0	100.0
治療期開始日から治療期 2 週	例数	180	174	60
	平均値	99.03	99.09	98.74
	標準偏差	3.014	2.800	3.463
	最小値	80.0	83.3	85.7
	25%点	100.000	100.000	100.000
	中央値	100.000	100.000	100.000
	75%点	100.000	100.000	100.000
	最大値	100.0	100.0	100.0

期間		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
治療期 2 週から治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	174	59
	平均値	99.05	98.91	99.66
	標準偏差	4.017	5.760	1.477
	最小値	58.6	30.2	93.3
	25%点	100.000	100.000	100.000
	中央値	100.000	100.000	100.000
	75%点	100.000	100.000	100.000
	最大値	100.0	100.0	100.0

CTD 5.3.5.1-2 表 11-10 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は 376 例（BMD/BZM 群 164 例、BZM 群 157 例、併用群 55 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、BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性検証（FAS）を表 2.7.6.3-12 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−3.7±2.1 mmHg、BZM 群−1.7±1.9 mmHg であり、投与群間の差は、点推定値−2.0 mmHg、95%両側 CI −2.4～−1.5 mmHg であった。t 検定を実施した結果、BMD/BZM 群は、有意水準両側 5%で BZM 群に対して統計学的に有意な差を認めた（P<0.0001）ことから、BMD/BZM 群の BZM 群に対する優越性が検証された。

表 2.7.6.3-12 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 BZM 群に対する BMD/BZM 群の優越性検証（FAS）

項目		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
治療期 4 週	例数	181	176	60
	平均値	-3.7	-1.7	-3.4
	標準偏差	2.1	1.9	2.4
	最小値	-9.0	-6.0	-11.0
	25%点	-5.0	-3.0	-4.5
	中央値	-3.5	-2.0	-3.0
	75%点	-2.0	-0.5	-2.0
	最大値	2.0	3.0	1.0
	点推定値	-2.0	-	-
	95%CI	-2.4, -1.5	-	-
	P 値	P<0.0001	-	-

単位：mmHg
CI：confidence interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-11 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 2.7.6.3-13、治療期の眼圧値（0 時間値、2 時間値）の経時推移図を図 2.7.6.3-1 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。

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、BZM 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。また、併用群の治療期 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/BZM 群と同程度であった。

表 2.7.6.3-13　治療期の眼圧値の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

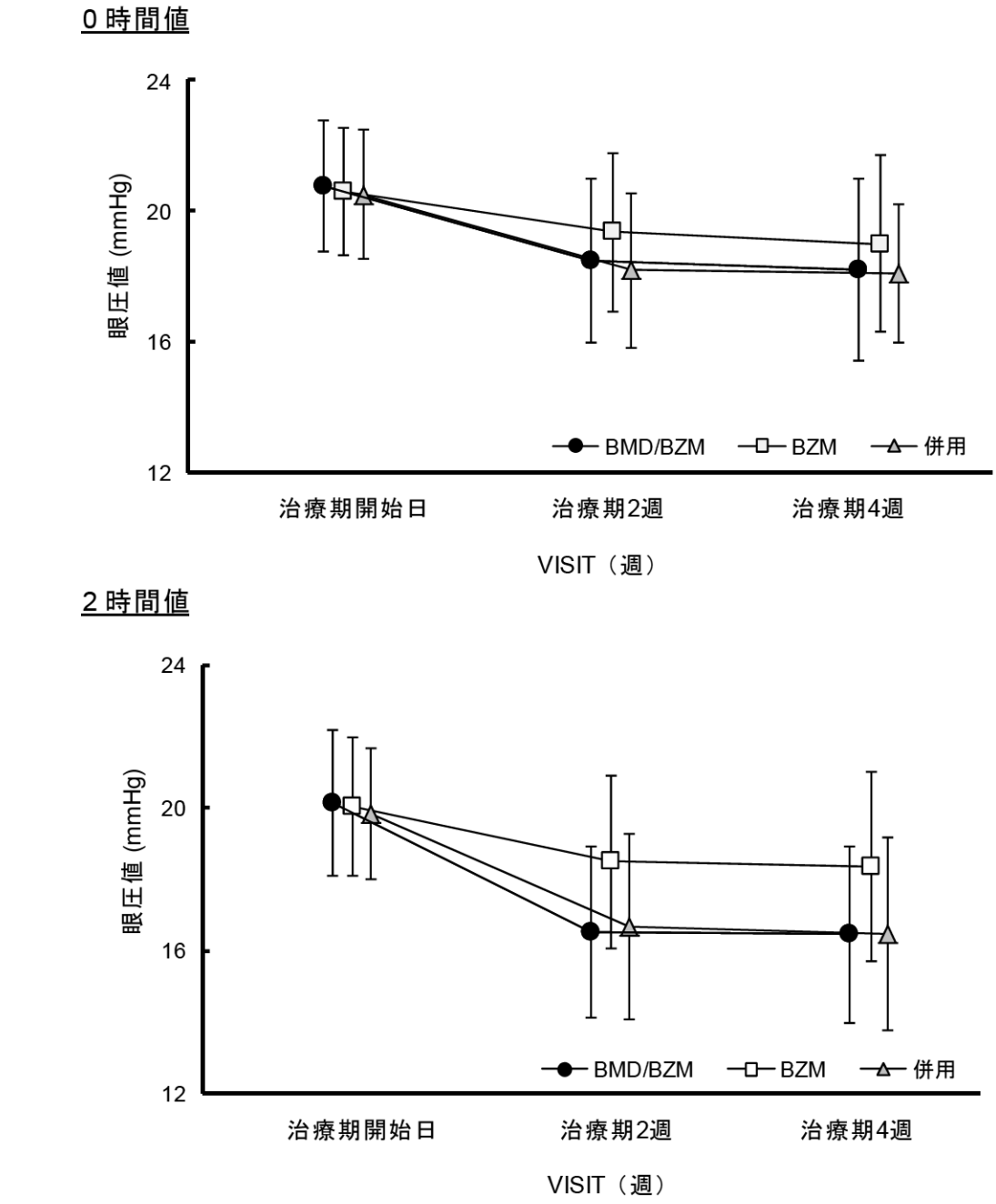
測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
	スクリーニング検査日	例数	181	176	61
		平均値	19.8	19.5	19.8
		標準偏差	2.7	2.9	3.1
		最小値	14.0	10.5	13.0
		25%点	18.0	18.0	18.0
		中央値	19.5	19.3	19.0
		75%点	22.0	22.0	22.0
		最大値	31.0	27.0	29.0
0 時間値	治療期開始日	例数	181	176	61
		平均値	20.7	20.6	20.5
		標準偏差	2.0	1.9	2.0
		最小値	18.0	18.0	18.0
		25%点	19.0	19.0	19.0
		中央値	20.0	20.0	20.0
		75%点	22.0	21.9	21.0
		最大値	27.0	26.0	26.0
	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	18.5	19.3	18.2
		標準偏差	2.5	2.4	2.4
		最小値	13.0	14.5	12.0
		25%点	17.0	18.0	16.5
		中央値	18.0	19.0	18.0
		75%点	20.0	21.0	20.0
		最大値	25.0	28.0	24.5
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	18.2	19.0	18.1
		標準偏差	2.8	2.7	2.1
		最小値	12.0	12.0	14.0
		25%点	16.0	17.0	17.0
		中央値	18.0	19.0	18.0
		75%点	20.0	20.0	19.0
		最大値	26.0	28.5	24.0

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値（続き）	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	60
		平均値	18.2	19.0	18.1
		標準偏差	2.8	2.7	2.1
		最小値	12.0	12.0	14.0
		25%点	16.0	17.0	17.0
		中央値	18.0	19.0	18.0
		75%点	20.0	20.0	19.3
		最大値	26.0	28.5	24.0
2 時間値	治療期開始日	例数	181	176	61
		平均値	20.1	20.0	19.8
		標準偏差	2.0	1.9	1.8
		最小値	18.0	18.0	18.0
		25%点	18.5	18.0	18.0
		中央値	20.0	20.0	19.5
		75%点	21.0	21.0	20.5
		最大値	27.0	27.0	25.5
	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	16.5	18.5	16.7
		標準偏差	2.4	2.4	2.6
		最小値	10.0	13.5	12.0
		25%点	15.0	17.0	15.3
		中央値	16.5	18.0	16.0
		75%点	18.0	20.0	18.0
		最大値	25.5	26.0	24.5
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	16.4	18.3	16.5
		標準偏差	2.5	2.6	2.7
		最小値	11.0	13.0	9.0
		25%点	15.0	16.5	15.0
		中央値	16.0	18.0	16.5
		75%点	18.0	20.0	18.0
		最大値	23.0	27.0	24.0
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	16.4	18.3	16.5
		標準偏差	2.5	2.6	2.7
		最小値	11.0	13.0	9.0
		25%点	15.0	16.5	15.0
		中央値	16.0	18.0	16.5
		75%点	18.0	20.0	18.0
		最大値	23.0	27.0	24.0
0 時間値と 2 時間値の平均値	治療期開始日	例数	181	176	61
		平均値	20.4	20.3	20.2
		標準偏差	1.9	1.9	1.8
		最小値	18.0	18.0	18.0
		25%点	19.0	18.8	19.0
		中央値	20.0	20.0	19.8
		75%点	21.4	21.5	21.0
		最大値	26.5	26.5	24.5

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値と 2 時間値の平均値（続き）	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	17.5	18.9	17.4
		標準偏差	2.3	2.3	2.3
		最小値	12.5	14.0	13.0
		25%点	16.0	17.5	16.1
		中央値	17.5	18.8	17.5
		75%点	19.0	20.3	18.6
		最大値	25.3	26.5	24.5
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	17.3	18.7	17.3
		標準偏差	2.5	2.6	2.2
		最小値	12.0	12.5	12.5
		25%点	15.5	17.0	15.8
		中央値	17.0	18.5	17.5
		75%点	19.0	20.3	18.3
		最大値	22.8	27.8	23.5
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	17.3	18.7	17.3
		標準偏差	2.5	2.5	2.2
		最小値	12.0	12.5	12.5
		25%点	15.5	17.0	15.8
		中央値	17.0	18.3	17.5
		75%点	19.0	20.3	18.3
		最大値	22.8	27.8	23.5

単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-2 表 11-12 を引用

図 2.7.6.3-1　治療期の眼圧値の経時推移図（平均値±標準偏差）（有効性評価対象眼）（FAS）



CTD 5.3.5.1-2 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 2.7.6.3-14 に示した。

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

表 2.7.6.3-14　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 BZM	スクリーニング検査日		0.3	-0.3, 0.9	P=0.3355
	治療期開始日	0 時間値	0.1	-0.3, 0.6	P=0.4836
		2 時間値	0.1	-0.3, 0.5	P=0.6547
		0 時間値と 2 時間値の平均値	0.1	-0.3, 0.5	P=0.5482
	治療期 2 週	0 時間値	-0.9	-1.4, -0.4	P=0.0008
		2 時間値	-2.0	-2.5, -1.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.9, -0.9	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0056
		2 時間値	-1.9	-2.4, -1.4	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.9, -0.8	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.8	-1.4, -0.2	P=0.0067
		2 時間値	-1.9	-2.4, -1.3	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.3	-1.9, -0.8	P<0.0001

単位：mmHg
CI：confidence interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-13 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 2.7.6.3-15 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 2.7.6.3-15　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=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値	治療期 2 週	例数	180	174	60
		差	-2.3	-1.2	-2.3
		95%CI	-2.6, -2.0	-1.5, -0.9	-2.8, -1.7
		P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		差	-2.5	-1.6	-2.4
		95%CI	-2.9, -2.2	-1.9, -1.3	-2.9, -1.9
		P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	60
		差	-2.5	-1.6	-2.4
		95%CI	-2.9, -2.2	-1.9, -1.3	-2.9, -2.0
		P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
2 時間値	治療期 2 週	例数	180	174	60
		差	-3.6	-1.5	-3.2
		95%CI	-3.9, -3.3	-1.8, -1.3	-3.7, -2.6
		P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		差	-3.7	-1.7	-3.4
		95%CI	-4.0, -3.4	-2.0, -1.4	-4.0, -2.8
		P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		差	-3.7	-1.7	-3.4
		95%CI	-4.0, -3.4	-2.0, -1.4	-4.0, -2.8
		P 値	P<0.0001	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	180	174	60
		差	-2.9	-1.4	-2.7
		95%CI	-3.2, -2.7	-1.6, -1.2	-3.2, -2.2
		P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		差	-3.1	-1.6	-2.9
		95%CI	-3.4, -2.8	-1.9, -1.4	-3.4, -2.4
		P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		差	-3.1	-1.7	-2.9
		95%CI	-3.4, -2.8	-1.9, -1.4	-3.4, -2.4
		P 値	P<0.0001	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 5.3.5.1-2 表 11-14 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 5.3.5.1-2 表 14-37 及び図 14-2）。

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、BZM 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。また、併用群の治療期 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/BZM 群と同程度であった。

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 2.7.6.3-13 及び図 2.7.6.3-1）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=0.0026）、治療期 4 週の 0 時間値（P=0.0136）及び 7 時間値（P=0.0018）、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 BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めた（CTD 5.3.5.1-2 表 14-38）。

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 2.7.6.3-14）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 5.3.5.1-2 表 14-39）。

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 2.7.6.3-15）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 2.7.6.3-16、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 2.7.6.3-2 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、BZM 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。また、併用群の治療期 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/BZM 群と同程度であった。

表 2.7.6.3-16　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=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-2.3	-1.2	-2.3
		標準偏差	2.0	1.9	2.1
		最小値	-9.0	-7.0	-8.5
		25%点	-3.5	-2.5	-3.5
		中央値	-2.0	-1.0	-2.0
		75%点	-1.0	0.0	-1.0
		最大値	4.0	6.0	2.0
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-2.5	-1.6	-2.4
		標準偏差	2.1	2.0	1.9
		最小値	-9.0	-6.5	-8.5
		25%点	-4.0	-3.0	-3.0
		中央値	-2.5	-1.5	-2.0
		75%点	-1.0	0.0	-1.0
		最大値	3.5	4.0	1.0

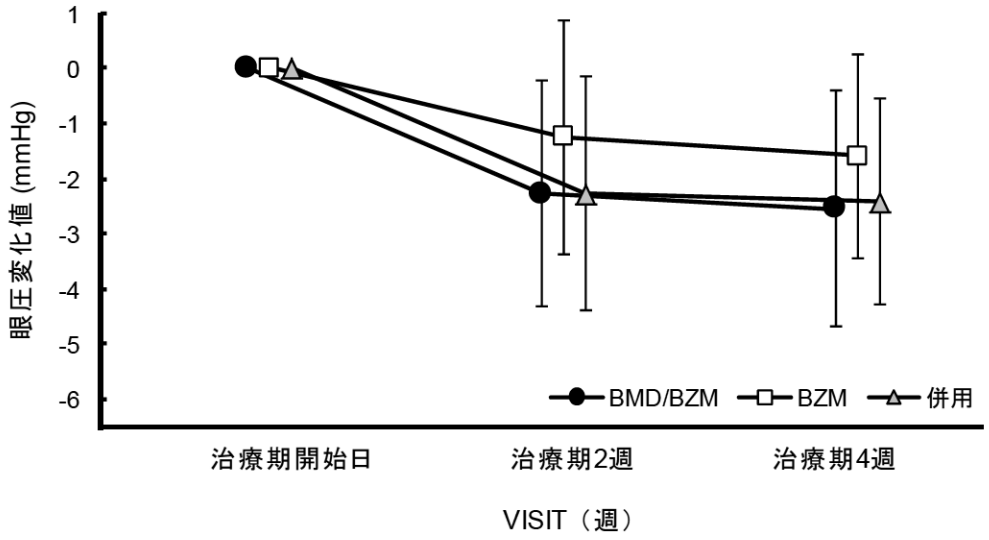
測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値（続き）	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	60
		平均値	-2.5	-1.6	-2.4
		標準偏差	2.1	2.0	1.8
		最小値	-9.0	-6.5	-8.5
		25%点	-4.0	-3.0	-3.0
		中央値	-2.5	-1.5	-2.0
		75%点	-1.0	0.0	-1.0
		最大値	3.5	4.0	1.0
2 時間値	治療期投与 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-3.6	-1.5	-3.2
		標準偏差	2.2	1.6	2.1
		最小値	-10.0	-8.0	-8.5
		25%点	-5.0	-3.0	-5.0
		中央値	-3.5	-1.5	-3.0
		75%点	-2.0	-0.5	-1.8
		最大値	1.0	2.0	2.5
	治療期投与 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-3.7	-1.7	-3.4
		標準偏差	2.1	1.9	2.4
		最小値	-9.0	-6.0	-11.0
		25%点	-5.0	-3.0	-4.5
		中央値	-3.5	-2.0	-3.0
		75%点	-2.0	-0.5	-2.0
		最大値	2.0	3.0	1.0
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-3.7	-1.7	-3.4
		標準偏差	2.1	1.9	2.4
		最小値	-9.0	-6.0	-11.0
		25%点	-5.0	-3.0	-4.5
		中央値	-3.5	-2.0	-3.0
		75%点	-2.0	-0.5	-2.0
		最大値	2.0	3.0	1.0
0 時間と 2 時間値の平均値	治療期投与 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-2.9	-1.4	-2.7
		標準偏差	1.8	1.5	1.9
		最小値	-7.8	-6.0	-8.3
		25%点	-4.3	-2.5	-3.8
		中央値	-3.0	-1.3	-2.5
		75%点	-1.5	-0.5	-1.6
		最大値	1.5	3.0	2.0
	治療期投与 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-3.1	-1.6	-2.9
		標準偏差	1.9	1.7	1.9
		最小値	-8.8	-6.0	-9.8
		25%点	-4.5	-2.8	-4.3
		中央値	-3.0	-1.8	-2.5
		75%点	-2.0	-0.5	-1.5
		最大値	1.8	2.5	0.5

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間と 2 時間値の平均値（続き）	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-3.1	-1.7	-2.9
		標準偏差	1.9	1.7	1.9
		最小値	-8.8	-6.0	-9.8
		25%点	-4.5	-3.0	-4.3
		中央値	-3.0	-1.8	-2.5
		75%点	-2.0	-0.5	-1.5
		最大値	1.8	2.5	0.5

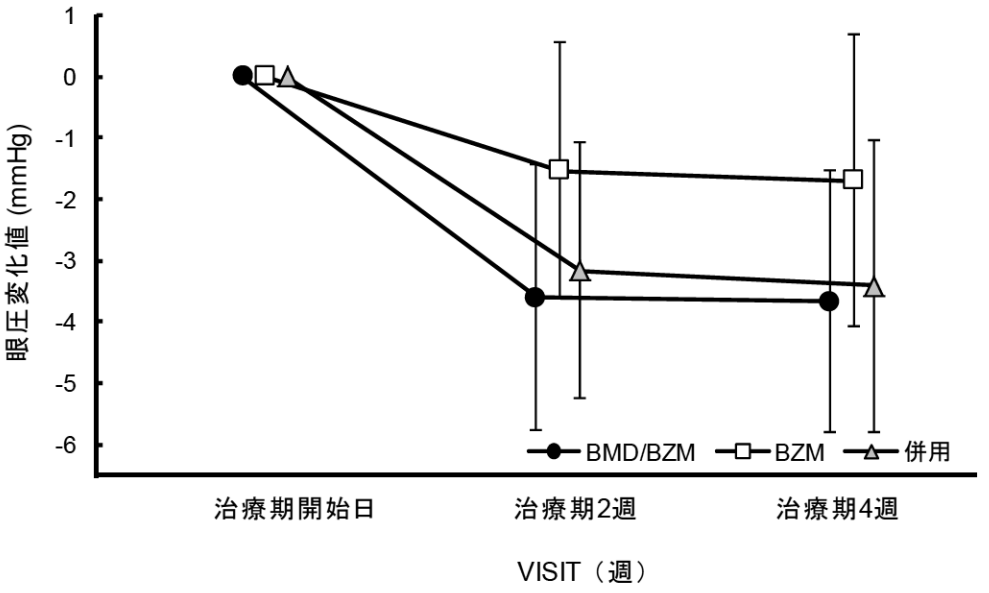
単位：mmHg
CTD 5.3.5.1-2 表 11-15 を引用

図 2.7.6.3-2　治療期の眼圧変化値の経時推移図（平均値±標準偏差）（有効性評価対象眼）（FAS）

<u>0 時間値</u>



<u>2 時間値</u>



CTD 5.3.5.1-2 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 2.7.6.3-17 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 BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めた。

表 2.7.6.3-17　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 BZM	治療期 2 週	0 時間値	-1.0	-1.5, -0.6	P<0.0001
		2 時間値	-2.1	-2.5, -1.7	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.6	-1.9, -1.2	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-1.0	-1.4, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-2.0	-2.4, -1.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.5	-1.8, -1.1	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-0.9	-1.4, -0.5	P<0.0001
		2 時間値	-2.0	-2.4, -1.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-1.4	-1.8, -1.1	P<0.0001

単位：mmHg
CI：confidence interval
P 値：t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-16 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、BZM 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した（CTD 5.3.5.1-2 表 14-42 及び図 14-4）。また、併用群の治療期 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/BZM 群と同程度であった。

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 2.7.6.3-16 及び図 2.7.6.3-2）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 4 週の 0 時間値（P=0.0003）及び 7 時間値（P=0.0004）、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 BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めた（CTD 5.3.5.1-2 表 14-43）。

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 2.7.6.3-17）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 2.7.6.3-18、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 2.7.6.3-3 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、BZM 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した。また、併用群の治療期 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/BZM 群と同程度であった。

表 2.7.6.3-18　治療期の眼圧変化率の推移（有効性評価対象眼）（FAS）

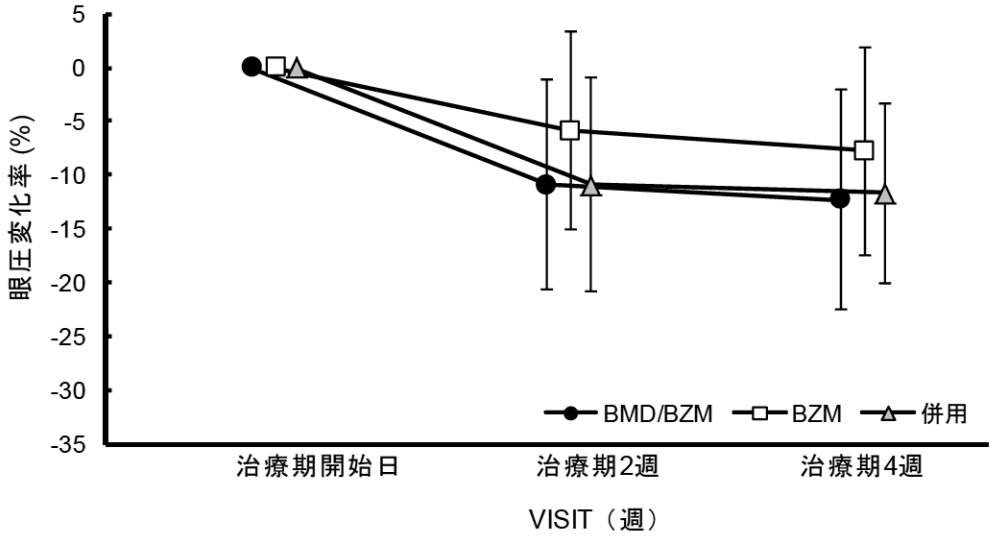
測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0 時間値	治療期 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-10.9	-5.9	-10.9
		標準偏差	9.7	9.2	9.9
		最小値	-40.9	-30.4	-41.5
		25%点	-17.5	-12.8	-16.7
		中央値	-10.4	-5.2	-10.0
		75%点	-4.7	0.0	-5.1
		最大値	21.1	31.6	10.5
	治療期 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-12.3	-7.7	-11.6
		標準偏差	10.2	9.7	8.4
		最小値	-37.5	-33.3	-34.7
		25%点	-19.7	-14.3	-15.8
		中央値	-12.0	-7.5	-10.5
		75%点	-5.0	0.0	-5.3
		最大値	19.4	19.0	5.6
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	60
		平均値	-12.3	-7.9	-11.7
		標準偏差	10.2	9.7	8.3
		最小値	-37.5	-33.3	-34.7
		25%点	-19.7	-14.3	-15.8
		中央値	-12.0	-7.5	-10.5
		75%点	-5.0	0.0	-5.3
		最大値	19.4	19.0	5.6
2 時間値	治療期投与 2 週	例数	180	174	60
		平均値	-17.7	-7.7	-15.9
		標準偏差	10.3	7.8	10.2
		最小値	-45.0	-34.8	-37.5
		25%点	-23.9	-13.5	-23.9
		中央値	-17.2	-7.6	-15.8
		75%点	-10.5	-2.5	-8.3
		最大値	5.3	11.1	11.4
	治療期投与 4 週	例数	180	173	59
		平均値	-18.1	-8.5	-17.1
		標準偏差	10.3	9.3	11.6
		最小値	-45.0	-27.8	-50.0
		25%点	-26.3	-15.0	-23.1
		中央値	-17.5	-8.3	-15.2
		75%点	-11.0	-2.3	-10.0
		最大値	10.0	16.7	4.3
	治療期 4 週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-18.1	-8.6	-17.1
		標準偏差	10.3	9.3	11.6
		最小値	-45.0	-27.8	-50.0
		25%点	-26.3	-15.0	-23.1
		中央値	-17.5	-9.8	-15.2
		75%点	-11.0	-2.3	-10.0
		最大値	10.0	16.7	4.3

測定ポイント	VISIT		BMD/BZM (n=181)	BZM (n=176)	併用 (n=61)
0時間と2時間値の平均値	治療期投与2週	例数	180	174	60
		平均値	-14.3	-6.9	-13.4
		標準偏差	8.7	7.3	8.9
		最小値	-37.8	-26.7	-34.1
		25%点	-20.9	-11.6	-18.4
		中央値	-14.1	-6.1	-12.5
		75%点	-8.0	-2.5	-8.3
		最大値	8.1	15.8	8.9
	治療期投与4週	例数	180	173	59
		平均値	-15.2	-8.2	-14.4
		標準偏差	9.2	8.5	8.8
		最小値	-36.6	-30.6	-39.8
		25%点	-22.2	-14.5	-21.5
		中央値	-14.7	-8.1	-12.2
		75%点	-8.8	-2.5	-7.7
		最大値	9.5	13.5	2.6
	治療期4週又は中止脱落時	例数	180	175	59
		平均値	-15.2	-8.3	-14.4
		標準偏差	9.2	8.5	8.8
		最小値	-36.6	-30.6	-39.8
		25%点	-22.2	-14.7	-21.5
		中央値	-14.7	-8.1	-12.2
		75%点	-8.8	-2.5	-7.7
		最大値	9.5	13.5	2.6

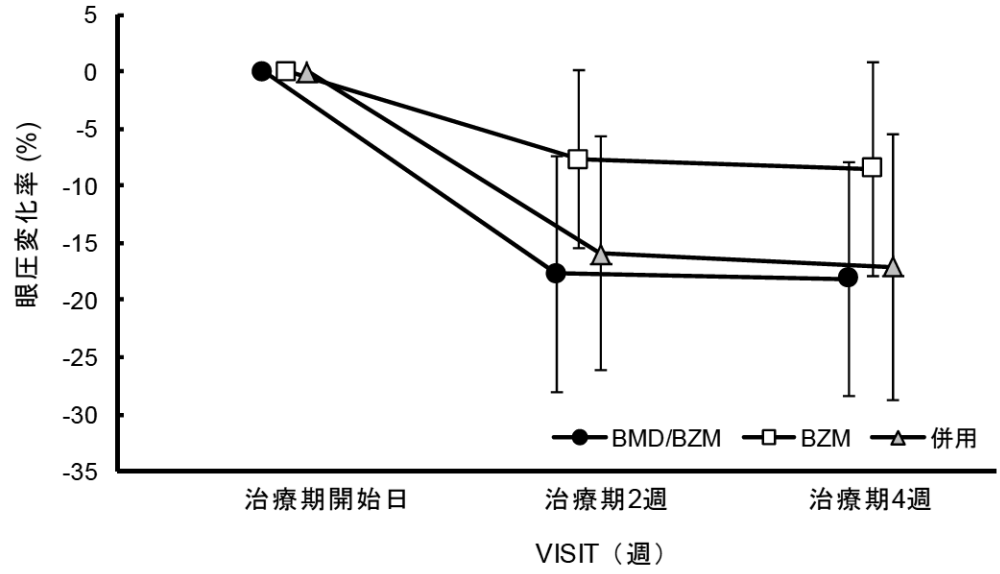
単位：%
CTD 5.3.5.1-2 表 11-17 を引用

図 2.7.6.3-3　治療期の眼圧変化率の経時推移図（平均値±標準偏差）（有効性評価対象眼）（FAS）

0 時間値



2 時間値



CTD 5.3.5.1-2 図 11-3 を改変

I) 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 2.7.6.3-19 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 BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めた。

表 2.7.6.3-19　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 BZM	治療期 2 週	0 時間値	-5.0	-7.0, -3.0	P<0.0001
		2 時間値	-10.0	-11.9, -8.1	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-7.5	-9.1, -5.8	P<0.0001
	治療期 4 週	0 時間値	-4.6	-6.7, -2.5	P<0.0001
		2 時間値	-9.6	-11.7, -7.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-7.0	-8.9, -5.2	P<0.0001
	治療期 4 週又は中止脱落時	0 時間値	-4.5	-6.5, -2.4	P<0.0001
		2 時間値	-9.5	-11.6, -7.5	P<0.0001
		0 時間値と 2 時間値の平均値	-6.9	-8.8, -5.1	P<0.0001

単位: %
CI: confidence interval
P 値: t 検定（有意水準：両側 5%）
CTD 5.3.5.1-2 表 11-18 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、BZM 群と比較し、BMD/BZM 群でより低値を示した（CTD 5.3.5.1-2 表 14-46 及び図 14-6）。また、併用群の治療期 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/BZM 群と同程度であった。

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 2.7.6.3-18 及び図 2.7.6.3-3）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 4 週の 0 時間値（P=0.0003）及び 7 時間値（P=0.0004）、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 BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めた（CTD 5.3.5.1-2 表 14-47）。

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 2.7.6.3-19）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 423 例（BMD/BZM 群 182 例、BZM 群 177 例、併用群 64 例）のうち、5 例［治療期開始日以降の適切な検査データなし 3 例（BMD/BZM 群、BZM 群及び併用群各 1 例）、除外基準に抵触 2 例（併用群）］を除いた 418 例（BMD/BZM 群 181 例、BZM 群 176 例、併用群 61 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−3.7±2.1 mmHg、BZM 群−1.7±1.9 mmHg であり、投与群間の差は、点推定値−2.0 mmHg、95%両側 CI −2.4〜−1.5 mmHg であった。t 検定を実施した結果、BMD/BZM 群は、有意水準両側 5%で BZM 群に対して統計学的に有意な差を認めた（P<0.0001）ことから、BMD/BZM 群の BZM 群に対する優越性が検証された。

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、BZM 群と比較してより低値を示し、併用群とは同程度であった。

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

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、BZM 群と比較してより低値を示し、併用群とは同程度であった。

7 時間値を測定した被験者を対象とした治療期の眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率の投与群間比較では、治療期 2 週及び 4 週のすべての測定ポイントにおいて、BMD/BZM 群の BZM 群に対する統計学的に有意な差を認めた。

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／薬物動態

(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 2.7.6.3-20 に示した。

SS の 423 例（BMD/BZM 群 182 例、BZM 群 177 例、併用群 64 例）のうち、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。

重度と判定された有害事象は BMD/BZM 群及び併用群はなく、BZM 群で 2 例（1.1%）2 件であった。中等度と判定された有害事象は BMD/BZM 群ではなく、BZM 群 2 例（1.1%）3 件、併用群 1 例（1.6%）1 件であった。軽度と判定された有害事象は BMD/BZM 群 47 例（25.8%）59 件、BZM 群 39 例（22.0%）62 件、併用群 11 例（17.2%）12 件であった。重度と判定された副作用はいずれの投与群もなく、中等度と判定された副作用は併用群 1 例（1.6%）1 件であった。軽度と判定された副作用は BMD/BZM 群 16 例（8.8%）22 件、BZM 群 18 例（10.2%）23 件、併用群 6 例（9.4%）6 件であった。

有害事象による死亡例はいずれの投与群もなかった。重篤な有害事象は BZM 群で 4 例（2.3%）5 件認め、すべて治験薬との因果関係は否定された。BMD/BZM 群及び併用群では重篤な有害事象はなかった。

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 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。

比較的よくみられる（2%以上）有害事象はBMD/BZM群19例（10.4%）22件、BZM群25例（14.1%）28件、併用群4例（6.3%）5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11例（6.0%）13件、BZM群15例（8.5%）16件、併用群2例（3.1%）2件であった。

表 2.7.6.3-20　有害事象及び副作用の要約（治療期）（SS）

	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

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 2.7.6.3-21、有害事象の発現割合を表 2.7.6.3-22、副作用の発現割合を表 2.7.6.3-23、程度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.3-24、程度別の副作用の発現割合を表 2.7.6.3-25、比較的よくみられる（2%以上）有害事象の発現割合を表 2.7.6.3-26、比較的よくみられる（2%以上）副作用の発現割合を表 2.7.6.3-27 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25.8%（47/182例、95%CI：19.6%～32.8%）、BZM群24.3%（43/177例、95%CI：18.2%～31.3%）、併用群18.8%（12/64例、95%CI：10.1%

～30.5%）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 13.2%（24/182 例）、BZM 群 14.1%（25/177 例）、併用群 14.1%（9/64 例）であり、投与群間で差はなかった。副作用の発現割合は、BMD/BZM 群 8.8%（16/182 例、95%CI：5.1%～13.9%）、BZM 群 10.2%（18/177 例、95%CI：6.1%～15.6%）、併用群 10.9%（7/64 例、95%CI：4.5%～21.2%）であり、投与群間で差はなかった。

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、併用群はなかった。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 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。

重度と判定された有害事象は BZM 群で 2 例 2 件（再発乳癌、肝細胞癌）であり、BMD/BZM 群及び併用群はなかった。再発乳癌及び肝細胞癌ともに転帰は未回復であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（CTD 5.3.5.1-2 付表 16-23）。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）であった。顔面骨骨折及び肩甲骨骨折の転帰は軽快、蜂巣炎及び眼瞼紅斑は治験薬の投与中止後軽快した。軽度と判定された有害事象は BMD/BZM 群 47 例（25.8%）59 件、BZM 群 39 例（22.0%）62 件、併用群 11 例（17.2%）12 件であった。重度と判定された副作用はいずれの投与群もなく、中等度と判定された副作用は併用群で認めた眼瞼紅斑 1 例（1.6%）1 件であった。軽度と判定された副作用は BMD/BZM 群 16 例（8.8%）22 件、BZM 群 18 例（10.2%）23 件、併用群 6 例（9.4%）6 件であった。

表 2.7.6.3-21　全有害事象及び副作用の発現割合（治療期）（SS）

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

CI：confidence interval
CTD 5.3.5.1-2 表 12-3 を引用

表 2.7.6.3-22　有害事象の発現割合（治療期）（SS）

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)
眼乾燥	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)
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)

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(%)
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)
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 20.1

CTD 5.3.5.1-2 表 12-4 を改変

表 2.7.6.3-23　副作用の発現割合（治療期）（SS）

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)
眼乾燥	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 20.1
CTD 5.3.5.1-2 表 12-5 を引用

表 2.7.6.3-24　程度別の有害事象の発現割合（治療期）（SS）

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		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)
	眼乾燥	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		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 (%)
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)
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)	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)	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)	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)	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)	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		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 (%)
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)	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)	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)	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)	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)	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)
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)	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)	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)	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)	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 20.1

CTD 5.3.5.1-2 表 12-6 を改変

表 2.7.6.3-25　程度別の副作用の発現割合（治療期）（SS）

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)
眼乾燥	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 20.1

CTD 5.3.5.1-2 表 12-7 を引用

表 2.7.6.3-26　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=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)
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)

MedDRA/J version 20.1
CTD 5.3.5.1-2 表 12-8 を引用

表 2.7.6.3-27　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=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)
眼刺激	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	2	2 (3.1)

MedDRA/J version 20.1
CTD 5.3.5.1-2 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 2.7.6.3-22、副作用の発現割合を表 2.7.6.3-23 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（CTD5.3.5.1-2 付表 16-24 及び付表 16-28）。

(b) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.3-28 に示し、これらの事象について叙述した。

重篤な有害事象は、治療期に BZM 群で 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、すべて治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象の概要

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1	発現日2	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1	因果関係2
BZM	被験者ロ*	男・6[redacted]	肝細胞癌	重度	30 日目	2 日目	投与量変更せず	未回復	－	有	無	該当せず	無
	被験者ハ*	女・6[redacted]	再発乳癌	重度	34 日目	5 日目	投与中止	未回復	－	無	無	該当せず	無
	被験者二*	女・7[redacted]	顔面骨骨折	中等度	40 日目	5 日目	投与量変更せず	軽快	－	有	有	該当せず	無
			肩甲骨骨折	中等度	40 日目	5 日目	投与量変更せず	軽快	－	有	有	該当せず	無
	被験者ホ*	男・7[redacted]	蜂巣炎	中等度	44 日目	16 日目	投与中止	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 5.3.5.1-2 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
被験者ロ*	日本人	男性	6[redacted]歳	観察期 BZM 治療期 BZM

有害事象名（PT）	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係
肝細胞癌	死亡、死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長、障害、先天異常に準じて重篤	観察期用治験薬投与開始 30 日目	42 日間	未回復	なし

＜経過＞
治験薬投与開始 9 日前　本治験同意取得。
治験薬投与開始 1 日目　観察期用治験薬投与開始　Visit 1 実施。
治験薬投与開始 29 日目　Visit 2 実施。同日夜より治療期用治験薬（BZM）投与開始。
治験薬投与開始 30 日目　糖尿病等の治療のため以前より通院中である他医療機関にて、血液検査結果の肝機能数値が高いこと及び B 型肝炎キャリアであることより主治医からの指示で消化器内科を受診し超音波検査を実施。
治験薬投与開始 42 日目　造影 MRI 検査を実施。
治験薬投与開始 47 日目　検査結果説明のため上記医療機関を受診し、肝臓癌と説明を受けた。
治験薬投与開始 57 日目　Visit 4 のため来院した被験者より、上記内容を聴取した。
治験薬投与開始 71 日目　上記医療機関の消化器内科担当医より、下記情報を入手した。
もともと HBV は 3[redacted]歳より指摘されていたが本人はエコーなど精査をほぼしてこなかったようである。当院では内分泌代謝内科に通院していたが、肝機能悪化を認めたことから前月当科へ紹介があった。スクリーニング US で肝腫瘍を認め、造影 MRI で肝細胞癌（S7/8、2.3 cm 1 個）の診断。現在は外科に紹介し術前精査中である。
治験薬との因果関係は否定できることから、上記をもって追跡調査を終了とする。

＜合併症・既往歴等＞
B 型肝炎：発症時期不明、持続
右腎細胞癌：発症時期　観察期用治験薬投与開始 12 年前、観察期用治験薬投与開始 11 年 4 ヵ月前に手術にて治癒

＜使用薬剤＞
ノボラピッド 30 ミックス注　フレックスペン（注射・皮下注射）、24 単位 3 回/日、観察期用治験薬投与開始 15 年前～投与中、糖尿病、因果関係否定、変更せず
トレシーバ注　フレックスタッチ（注射・皮下注射）、4 単位 1 回/日、観察期用治験薬投与開始 10 年前～投与中、糖尿病、因果関係否定、変更せず
アムロジピン OD 錠 5 mg（錠剤・経口）、10 mg 2 回/日、観察期用治験薬投与開始 10 年前～投与中、高血圧症、因果関係否定、変更せず
アバプロ錠 100 mg（錠剤・経口）、200 mg 2 回/日、観察期用治験薬投与開始 10 年前～投与中、高血圧症、因果関係否定、変更せず
ロスバスタチン錠 2.5 mg（錠剤・経口）、2.5 mg 1 回/日、観察期用治験薬投与開始 4 ヵ月前～投与中、脂質異常症、因果関係否定、変更せず

＜治験責任医師の見解＞
治験薬投与後の発現であるが、合併症の B 型肝炎が原因と考えられるため、治験薬及び治験手順との因果関係は否定できる。

被験者識別コード	人種	性別	年齢	薬剤
被験者ハ*	日本人	女性	6[redacted]歳	観察期 BZM 治療期 BZM

有害事象名（PT）	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係

＊新薬承認情報提供時に置換

再発乳癌	死亡、死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長、障害、先天異常に準じて重篤	観察期用治験薬投与開始 34 日目	8 日間	未回復	なし

＜経過＞
治験薬投与開始 1 日目　本治験同意取得　観察期用治験薬投与開始。
7 年前に乳癌の手術を実施し完治（次回定期健診は治験薬投与開始 27 日目と聴取）。
治験薬投与開始 30 日目　治験薬投与開始（治験薬投与開始時点では乳癌の再発を被験者も知らなかった）。
治験薬投与開始 34 日目　治験薬投与開始 27 日目の針検査結果から乳癌再発と診断。同日に被験者に病名告知。
治験薬投与開始 41 日目　Visit 3 受診。
定期健診の結果、乳癌局所再発であったと被験者より報告有。
治験分担医師の判断で、乳癌の治療を優先するため、同日、治験中止とした。

＜合併症・既往歴等＞
乳がん：発症時期　観察期用治験薬投与開始 7 年 1 ヵ月前、観察期用治験薬投与開始 7 年 1 ヵ月前に治癒

＜使用薬剤＞
なし

＜治験責任医師の見解＞
当該被験者は、7 年前に乳癌の既往があり再発であるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。

被験者識別コード	人種	性別	年齢	薬剤
被験者二*	日本人	女性	7[redacted] 歳	観察期 BZM 治療期 BZM

有害事象名（PT）	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係
顔面骨骨折、肩甲骨骨折	入院又は入院期間の延長	観察期用治験薬投与開始 40 日目	49 日間	軽快	なし

＜経過＞
治験薬投与開始 1 日目　本治験同意取得　観察期用治験薬投与開始。Visit 1 スクリーニング検査実施、観察期開始。
治験薬投与開始 36 日目　選択除外基準を満たし治療期へ移行。Visit 2 実施。
治験薬投与開始 41 日目　家族より連絡があり、治験薬投与開始 40 日目外出時に階段にて転倒、頬骨と肩甲骨を骨折し入院している旨報告を受けた。入院期間は短期の予定であるが頬骨に関しては手術が必要とのことで退院後、大学病院にて手術予定とのこと。また治験薬については入院先に持参し点眼できていると確認した。
治験薬投与開始 44 日目　退院。
治験薬投与開始 48 日目　被験者本人と連絡がとれ、退院したこと、現在は日常生活を送れていること、治験薬投与開始翌々月上旬に頬骨の形成手術のために再度入院すること、今後の治験規定の来院は予定通りできることを聴取した。
治験薬投与開始 54 日目　頬骨骨折に対する治療のため某大学医学部附属病院に入院。
治験薬投与開始 55 日目　頬骨骨折観血的整復術実施。
治験薬投与開始 58 日目　経過良好により退院。
治験薬投与開始 64 日目　Visit 4 実施。被験者は発現前の生活をほぼ送れる程度まで回復していることを確認。
治験薬投与開始 85 日目　某大学医学部附属病院より入院経過情報を入手した。

＜合併症・既往歴等＞
骨粗鬆症：発症時期不明、持続
立ちくらみ：発現時期不明、持続

＜使用薬剤＞
ニフェジピン CR 錠 20 mg（錠剤・経口）、20 mg 1 回/日、治験開始より前～投与中、高血圧症、因果関係否定、変更せず

＊新薬承認情報提供時に置換

アトルバスタチン錠 10 mg（錠剤・経口）、10 mg 1 回/日、治験開始より前～投与中、高コレステロール血症、因果関係否定、変更せず
酸化マグネシウム錠 330 mg（錠剤・経口）、330 mg 3 回/日、治験開始より前～投与中、便秘症、因果関係否定、変更せず
ティアバランス点眼液 0.3%（点眼液・眼局所）、適量 4 回/日、治験開始より前～投与中、ドライアイ、因果関係否定、変更せず
エディロールカプセル 0.75 μg（カプセル・経口）、0.75 μg 1 回/日、治験開始より前～投与中、骨粗鬆症、因果関係否定、変更せず

＜治験責任医師の見解＞
転倒したことによる事象の発現であり偶発的事象と考えられ本治験薬との因果関係はないと判断する。
入院を必要とされたため重篤と判断した。盲検解除は行っていない。
治験薬投与開始 48 日目
新たな情報を入手したため転帰及び経過を更新した。また被験者は若いときから貧血で倒れることもあり、治験参加以前より立ちくらみ等の症状があったことを新たに聴取した。このことより改めて治験薬との因果関係はないと判断した。
治験薬投与開始 88 日目
新たな情報を入手したため転帰日及び経過を更新した。
事象は回復していないが時間の経過とともに治癒する見込みであること、被験者は発現前の生活をほぼ送ることができていることを考慮し、これ以上の追跡は不要と判断する。

被験者識別コード	人種	性別	年齢	薬剤
被験者ホ*	日本人	男性	7[redacted]歳	観察期 BZM 治療期 BZM

有害事象名（PT）	重篤理由	発現時期	持続期間	転帰	因果関係
蜂巣炎	入院又は入院期間の延長	観察期用治験薬投与開始 44 日	43 日間	軽快	なし

＜経過＞
治験薬投与開始 1 日目　本治験同意取得　観察期用治験薬投与開始。
治験薬投与開始 29 日目　治療期に移行し、治療期用治験薬（BZM）開始。
治験薬投与開始 44 日目　治療期 2 週にて来院終了後、自宅にて左膝を打撲。左膝の疼痛を自覚したが目立った外傷なかったため放置していた。
治験薬投与開始 48 日目　左膝の疼痛が徐々に悪化したため、近医整形外科受診し蜂窩織炎（左下肢）と診断。薬物治療が開始となった。
治験薬投与開始 50 日目　近医整形外科からの紹介で他院（外科）に入院。
他院の地域連携室より当院受付スタッフへ情報提供依頼及び治験の許容範囲内での規定来院が難しい旨の電話連絡あり。
治験薬投与開始 51 日目　上記内容を治験責任医師が確認し治験中止と判断。情報提供及び情報提供依頼を実施した。
治験薬投与開始 52 日目　他院の薬剤師より当院へ問い合わせの電話あり。その際、当該被験者が誤ってテーブルに足をぶつけたことによる蜂窩織炎（下肢）治療のため入院されていることを確認した。
治験薬投与開始 55 日目　全身（四肢を中心）に湿疹が発現したためセフトリアキソンナトリウムを中止しユナシンに変更となった。
治験薬投与開始 56 日目　治験薬投与終了（もともと治験薬投与開始 57 日目に Visit 4 を予定しておりその前日まで投与した方が良いと思い点眼していたとのこと）。
治験薬投与開始 57 日目　ラタノプロスト点眼液 0.005%を開始。
治験薬投与開始 58 日目　左膝の切開排膿処置を実施。
治験薬投与開始 73 日目　内服薬・外用剤使用し湿疹は消失。
治験薬投与開始 80 日目　他院（外科）退院。
治験薬投与開始 85 日目　退院の報告のため当該被験者が当院を受診。下肢の疼痛はごく軽度で持続しているが、軽快しており薬物治療も終了していることを確認。中止時検査の実施及び治験薬、患者日誌の回収日の調整を実施。
治験薬投与開始 86 日目　中止時検査を実施し、持参した資料より情報を入手した。使用した薬剤は以下のとお

＊新薬承認情報提供時に置換

り。
・ロセフィン静注用　持続点滴にて 1 日 2 瓶　前月 2 日～前月 4 日
・セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g　持続点滴にて 1 日 2 瓶（前月 4 日のみ 1 瓶）前月 4 日～前月 8 日
・ユナシン錠 375 mg　1 回 375 mg　1 日 3 回　前月 12 日～前月 13 日
・ユナシン錠 375 mg　1 回 375 mg　1 日 3 回　前月 18 日～前月 18 日
・ユナシン錠 375 mg　1 回 375 mg　1 日 3 回　前月 20 日～前月 20 日
・ゲンタシン軟膏 0.1%　1 回適量 1 日 1～数回　前月 4 日～前月 9 日
・ロキソニン錠 60 mg　1 回 60 mg　1 日 3 回　前月 4 日～前月 6 日
・ロキソニン錠 60 mg　1 回 60 mg　1 日 1 回　前月 9 日～前月 9 日
・ムコスタ錠 100 mg　1 回 100 mg　1 日 3 回　前月 4 日～前月 4 日
・レバミピド錠 100 mg　1 回 100 mg　1 日 3 回　前月 5 日～前月 6 日
・レバミピド錠 100 mg　1 回 100 mg　1 日 1 回　前月 9 日～前月 9 日
・オロパタジン塩酸塩 OD 錠 5 mg　1 回 5 mg　1 日 2 回　前月 9 日～前月 9 日
・オロパタジン塩酸塩 OD 錠 5 mg　1 回 5 mg　1 日 2 回　前月 13 日～前月 13 日
・スチブロン軟膏 0.05%　1 回適量 1 日 1～数回　前月 9 日～前月 26 日
・キシロカイン注ポリアンプ 1%　1 回 5 mL　1 日 1 回　前月 12 日～前月 12 日

＜合併症・既往歴等＞
なし

＜使用薬剤＞
バファリン配合錠 A81（錠剤・経口）、1 錠 1 回/日、治験開始より前～投与中、血栓予防、因果関係否定、変更せず

＜治験責任医師の見解＞
被験者本人が誤ってテーブルに足をぶつけたことで発現した事象であるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。なお、下肢の疼痛は日常生活に支障ない程度まで軽快しており薬物治療も終了しているため治験として追跡調査は不要と判断した。

(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 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、このうち併用群の 2 例 2 件（霧視、眼瞼紅斑）は治療期用治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与の中止を必要とした有害事象の概要を表 2.7.6.3-29 に示した。

表 2.7.6.3-29　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

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	被験者リ*	女・7[redacted]	インフルエンザ	軽度	非重篤	55 日目	22 日目	回復	13 日目	有	無	該当せず	無
BZM	被験者ハ*	女・6[redacted]	再発乳癌	重度	重篤	34 日目	5 日目	未回復	−	無	無	該当せず	無
	被験者ホ*	男・7[redacted]	蜂巣炎	中等度	重篤	44 日目	16 日目	軽快	−	有	無	該当せず	無
併用	被験者ヌ*	女・6[redacted]	霧視	軽度	非重篤	30 日目	2 日目	回復	2 日目	有	無	該当せず	有
	被験者ル*	女・7[redacted]	眼瞼紅斑	中等度	非重篤	31 日目	3 日目	軽快	−	有	無	該当せず	有

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 5.3.5.1-2 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 5.3.5.1-2 表 14-100）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。

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、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）］及び 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 5.3.5.1-2 表 14-101 及び表 14-102）。

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。治療期開始日と比較し、BMD/BZM 群で治療期 4 週（0 時間値及び 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 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 5.3.5.1-2 表 14-103 及び表 14-104）。

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、A1D2、A2D2 及び A3D2 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 5.3.5.1-2 表 14-105 及び表 14-106）。

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 117 例（64.3%）及び左眼 113 例（62.1%）、BZM 群が右眼 120 例（67.8%）及び左眼 119 例（67.2%）並びに併用群が右眼 43 例（67.2%）及び左眼 42 例（65.6%）、治療期 4 週

では、BMD/BZM 群が右眼 115 例（63.9%）及び左眼 112 例（62.2%）、BZM 群が右眼 117 例（67.6%）及び左眼 117 例（67.6%）並びに併用群が右眼 40 例（66.7%）及び左眼 39 例（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）。

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。

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 5.3.5.1-2 付表 16-32）。

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 群が右眼及び左眼とも各 2 例（1.1%）、BZM 群が右眼 2 例（1.2%）及び左眼 3 例（1.7%）並びに併用群が右眼及び左眼とも各 0 例（0.0%）であった（CTD 5.3.5.1-2 表 14-108）。

また、視野検査異常の有害事象は、BMD/BZM 群 2 例（1.1%）及び BZM 群 2 例（1.1%）であり、いずれの事象も程度は軽度で、副作用は BMD/BZM 群の 1 例（0.5%）であった（表 2.7.6.3-22～表 2.7.6.3-24）。

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、いずれの群においても有意な差がみられた項目があったが、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）。

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 5.3.5.1-2 付表 16-35）。

(4) 薬物動態

PAS の 50 例を対象として、血液中ブリンゾラミド濃度を測定した。

血液中ブリンゾラミド濃度の要約を表 2.7.6.3-30、血液中ブリンゾラミド濃度の経時推移図を図 2.7.6.3-4 に示した。

PAS を対象とし、4 週間の観察期に BZM を投与したときの観察期終了日（治療期開始日）0 時間の血液中ブリンゾラミド濃度（平均値±標準偏差）は、BMD/BZM 群（21 例）で 1.990±0.8428 μg/mL、BZM 群（21 例）で 1.919±0.6988 μg/mL、併用群（8 例）で 1.929±0.8205 μg/mL と同程度であり、投与群間に差はなかった。

観察期終了後、BMD/BZM、BZM 又は BMD 及び BZM の併用のうち、いずれかを 4 週間の治療期に投与したときの最終投与 0 時間値及び投与後 2 時間値の血液中ブリンゾラミド濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ、BMD/BZM 群で 2.690±0.4884 μg/mL 及び 2.734±0.7120 μg/mL、BZM 群で 2.891±0.7689 μg/mL 及び 2.989±0.7728 μg/mL、併用群で 2.615±0.4254 μg/mL 及び 2.801±0.6996 μg/mL であり、いずれも同程度であった。

以上より、BMD/BZM を反復点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、BZM

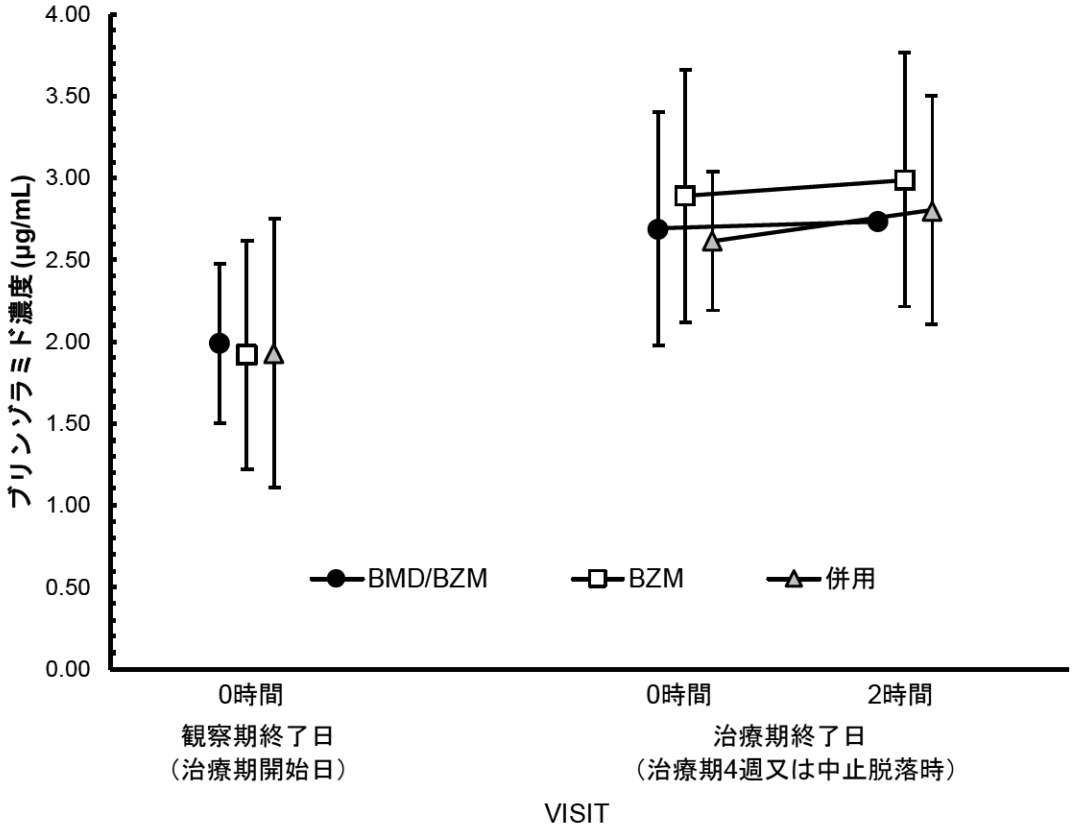
又は BMD 及び BZM を併用投与したときと同程度であった。

表 2.7.6.3-30　薬物濃度の要約（PAS）

VISIT	測定ポイント		BMD/BZM (n=21)	BZM (n=21)	併用 (n=8)
観察期終了日（治療期開始日）	0 時間値	例数	21	21	8
		平均値	1.990	1.919	1.929
		標準偏差	0.8428	0.6988	0.8205
		最小値	0.84	0.68	1.17
		25%点	1.4500	1.4900	1.3800
		中央値	1.8500	1.8100	1.6100
		75%点	2.4200	2.2000	2.3250
		最大値	3.96	3.75	3.63
治療期終了日（治療期 4 週又は中止脱落時）	0 時間値	例数	21	21	8
		平均値	2.690	2.891	2.615
		標準偏差	0.4884	0.7689	0.4254
		最小値	1.44	1.13	2.08
		25%点	2.4900	2.3300	2.3500
		中央値	2.8200	3.0900	2.4950
		75%点	3.0300	3.3900	2.9350
		最大値	3.35	4.58	3.28
	2 時間値	例数	21	21	8
		平均値	2.734	2.989	2.801
		標準偏差	0.7120	0.7728	0.6996
		最小値	1.17	1.23	2.27
		25%点	2.2500	2.6700	2.3450
		中央値	2.7900	3.0700	2.4700
		75%点	3.1700	3.6400	3.1850
		最大値	3.93	4.30	4.14

単位：μg/mL
註：PAS には中止脱落例はなかった。
CTD 5.3.5.1-2 表 12-12 を改変

図 2.7.6.3-4　薬物濃度の経時推移図（平均値±標準偏差）（PAS）



註：PAS には中止脱落例はなかった。
CTD 5.3.5.1-2 図 12-1 を改変

6) 安全性／薬物動態の結論

無作為化され、治療期用治験薬を投与した 423 例全例を SS とし、治療期用治験薬投与例のうち、血液中薬物濃度を測定することに同意が得られた被験者 50 例全例を PAS とした。

有害事象は、BMD/BZM 群で 25.8%（47/182 例）、BZM 群で 24.3%（43/177 例）及び併用群で 18.8%（12/64 例）認めた。このうち副作用は、BMD/BZM 群で 8.8%（16/182 例）、BZM 群で 10.2%（18/177 例）及び併用群で 10.9%（7/64 例）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 群で 13.2%（24/182 例）、BZM 群で 14.1%（25/177 例）、併用群で 14.1%（9/64 例）であり、投与群間で差はなかった。また、副作用の発現割合も、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 群で 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 群で 2 例 3 件（蜂巣炎、顔面骨骨折及び肩甲骨骨折）及び併用群で 1 例 1 件（眼瞼紅斑）であり、BMD/BZM 群は軽度の有害事象のみであった。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。重篤な有害事象は BZM 群で 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。

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、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。

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、併用群はなかった。比較的よくみられる副作用は、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。

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では、治療期 4 週で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 1.1%、BZM 群が右眼 1.2%及び左眼 1.7%並びに併用群が右眼及び左眼とも各 0.0%であった。また、視野検査異常の有害事象は、BMD/BZM 群 1.1%及び BZM 群 1.1%であり、いずれの事象も程度は軽度であり、副作用は BMD/BZM 群の 0.5%であった。その他臨床上問題となるような変動や所見はみられなかった。

PAS を対象として BMD/BZM（21 例）、BZM（21 例）又は BMD 及び BZM を併用（8 例）投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、いずれの観察時点においても投与群間で同程度であった。

2.7.6.3.3 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、BZM 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。

発現割合が 2%以上であった副作用は、BMD/BZM 群では霧視及び点状角膜炎であったが、これらの事象はいずれも軽度であり、また、他の投与群の傾向と大きな相違はなく、新たな安全性上の懸念はないと考える。