2.7.6.4 「アイファガン®点眼液 0.1%使用成績調査」データに基づく集計解析

..... 5.3.5.4-1

本項では、20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月に実施した「アイファガン®点眼液 0.1%使用成績調査（以下、使用成績調査）」で収集したデータより、0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤（以下、BMD/BZM）の長期投与時における有効性及び安全性を評価するために集計解析した結果を詳述した。

なお、本使用成績調査のために収集したデータは、20■ 年 ■ 月 ■ 日に報告した第 ■ 回新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（CTD 5.3.6-1）で用いられた。

2.7.6.4.1 調査方法の概要

使用成績調査の概要を表 2.7.6.4-1、使用成績調査の集計解析方法を表 2.7.6.4-2 に示した。なお、「データの取扱い」には、本項での集計解析に用いた手法を記載した。

表 2.7.6.4-1 使用成績調査の概要

項目	内容
調査の標題	アイファガン®点眼液 0.1%使用成績調査
調査の目的	アイファガン®点眼液 0.1%製造販売後の使用実態下における安全性、有効性の確認及び問題点の検出
調査対象疾患及び用法・用量	1. 調査対象疾患 「緑内障又は高眼圧症」 アイファガン®点眼液 0.1%以外の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない患者 2. 用法・用量 アイファガン®点眼液 0.1%（以下、BMD）：通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼 エイゾプト®懸濁性点眼液 1%（以下、BZM）をはじめ、BMD 以外の緑内障・高眼圧症治療薬の用法・用量は、調査担当医師の処方に従った。
調査予定症例数	3000 例以上（投与開始後 1 年間以上の経過観察症例として） 【設定根拠】 0.1%の頻度で発現する副作用を、95%の検出力で 1 例以上検知するために必要となる症例数が 2996 例であることから 3000 例以上と設定した。
診療科別施設数	眼科：200～800 施設 【設定根拠】 BMD の効能・効果から眼科施設を中心に調査を行った。調査施設は、調査予定症例数が 3000 例以上であり、また、1 施設あたりの実施予定症例数を 5 例以上とすることから、最大 800 施設程度とした。
調査方法	1. 依頼及び契約 BMD が納入・採用された医療機関を対象とし、医薬情報担当者が対象施設の調査担当医師等に対して、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、施設長（院長等）に対して文書で依頼を行い、文書で契約を交わした。 2. 調査方法 プロスペクティブな中央登録方式とした。 3. 症例登録 調査担当医師は、BMD 投与を開始した症例情報について、BMD 投与開始日（1 日目）から 14 日以内に Electronic Data Capture（EDC）システムに入力し、登録した。 4. 登録症例のデータ入力 調査担当医師は登録された全症例について、EDC システムにて患者背景、観察結果等の必要項目を入力した。 5. 入力データの固定 調査担当医師はすべてのデータ入力完了後、電子署名を行い、症例単位で入力データを固定した。なお、観察期間は原則、1 年間以上、最長 2 年間とした。
調査を行う事項等	患者識別番号、患者略名、性別、妊娠の有無 [1]、生年月日（年齢）、入院・外来の別、使用理由 [2]、眼手術歴、投与開始時の基礎疾患・合併症（眼疾患・肝疾患・腎疾患・その他）、

項目	内容
調査を行う事項等（続き）	既往歴、BMD の使用状況、前治療薬、併用薬、併用療法、眼科検査（眼圧、視野）、有効性評価、有害事象の有無 1：妊娠有例の場合は、出産予定日頃に追跡調査を実施することとした。 2：BMD を一次選択薬として使用されていると疑われる症例については、詳細について再調査を実施することとした。
調査期間	調査期間は、20[redacted]年[redacted]月より 5 年間とした。 調査期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 登録期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

CTD 5.3.6-2 使用成績調査実施計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）を参照

表 2.7.6.4-2　使用成績調査の集計解析方法

項目	内容
解析対象集団	使用成績調査の対象患者に準じ、以下の集団を用いた。 ・有効性解析対象患者：使用成績調査の有効性評価対象症例のうち、以下を除いた患者とした。 - 併用薬剤の有無が不明な患者 - 治療グループの区分に該当しない患者 - 有効性評価対象眼において、緑内障・高眼圧症治療薬投与期間が 360 日未満の患者 ・安全性解析対象患者：使用成績調査の全安全性評価対象症例のうち、以下を除いた患者とした。 - 併用薬剤の有無が不明な患者 - 治療グループの区分に該当しない患者
データの取扱い	1. 治療グループ 併用薬剤データに基づき定義した。 ・全体：解析対象集団全体 ・BMD 群：BMD 投与開始時の緑内障・高眼圧症治療薬の併用「なし」の患者 ・BMD+BZM 群（以下、B+B 併用群）：BMD 投与開始時の緑内障・高眼圧症治療薬の併用薬剤に BZM のみが含まれる患者 ・BMD+BZM+他剤群（以下、B+B+他剤群）：BMD 投与開始時の緑内障・高眼圧症治療薬の併用薬剤に BZM 及びその他の緑内障・高眼圧症治療薬が含まれる患者 ただし、両眼の投与パターンが異なる場合、B+B 併用群、B+B+他剤群、BMD 群の優先順位で分類することとした。 2. 有効性評価対象眼 上記で定義された治療グループと一致する投与パターンの眼を対象に、以下の優先順位に基づき決定した。 ・投与期間が長い方の眼 ・BMD 初回投与時の眼圧値が測定されており、眼圧値が高い方の眼 ・両眼の眼圧値が同じ場合は右眼 3. 緑内障・高眼圧症治療薬投与期間 眼ごとの緑内障・高眼圧症治療薬投与期間は、BMD 又は緑内障・高眼圧症治療薬の併用薬剤の投与状況が、投与開始時点の投与パターンのまま継続している期間とした。なお、投与回数、投与量のみの変更は同一の投与パターンとみなすが、「他剤」の薬剤変更は投与パターンが変更されたものとみなした。ただし、BMD の初回投与開始時に併用していた緑内障・高眼圧症治療薬の投与終了状況が不明の場合、継続しているものとみなした。 患者ごとの緑内障・高眼圧症治療薬投与期間は、有効性評価対象眼を対象に、以下の 4 つのカテゴリに分類した。

項目（月）	分類（日）
3 ヵ月以内	0< <=90
3< <=6	90< <=180
6< <=12	180 <=360
12<	360<

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>データの取扱い
（続き）</td><td>
4. 対象疾患
使用成績調査に準じ、有効性評価対象眼における対象疾患を分類した。
5. 前治療の実施状況
使用成績調査における「本剤投与開始に至った経緯」を以下のように読み替えた。
<table>
<tr><th>読み替え前</th><th>読み替え後</th></tr>
<tr><td>他の緑内障薬が効果不十分</td><td>前治療で効果不十分</td></tr>
<tr><td>他の緑内障薬で副作用が発現</td><td>使用できない</td></tr>
<tr><td>本剤投与開始時点で他の緑内障薬を使用していない又は不明</td><td>未治療</td></tr>
</table>
6. 有害事象の評価対象
有害事象は、BMD の初回投与開始日以降、最終投与終了日までに発現した事象を集計対象とした。発現眼は有効性評価対象眼に限定しないこととした。ただし、以下に該当する事象は、集計対象から除いた。
・調査期間終了後、すなわち初回投与から 745 日経過して以降に発現した事象
・患者ごとの緑内障治療薬投与期間終了後の事象
有害事象の発現時期別では、4 つのカテゴリ（0 日超 90 日以下、90 日超 180 日以下、180 日超 360 日以下、360 日超 745 日以下）に分類して集計した。
7. 有害事象の因果関係
BMD 又は BZM との因果関係が否定できない有害事象 [1] を因果関係ありとして副作用の集計対象とした。
1：BZM を含む配合剤との因果関係が否定できないとされた有害事象を含む。
8. 眼圧測定時期
眼圧測定データは、患者ごとの緑内障・高眼圧症治療薬投与期間に測定した有効性評価対象眼のデータを集計対象とした。測定時期は、以下の 11 のカテゴリに分類した。該当する測定値が複数存在した場合、より後に測定されたデータを採用した。
<table>
<tr><th>項目（月）</th><th>分類（日）</th></tr>
<tr><td>投与開始以前</td><td><=1</td></tr>
<tr><td><=1</td><td>1< <=30</td></tr>
<tr><td>1< <=2</td><td>30< <=60</td></tr>
<tr><td>2< <=3</td><td>60< < 0</td></tr>
<tr><td>3< <=6</td><td>90 <=180</td></tr>
<tr><td>6< <=9</td><td>180< <=270</td></tr>
<tr><td>9< <=12</td><td>270< <=360</td></tr>
<tr><td>12< <=15</td><td>360< <=450</td></tr>
<tr><td>15< <=18</td><td>450< <=540</td></tr>
<tr><td>18< <=21</td><td>540< <=630</td></tr>
<tr><td>21<</td><td>630< <=745</td></tr>
</table>
9. ベースライン眼圧の分類
有効性評価対象眼において、投与開始時の眼圧値をベースライン眼圧として、以下の 4 つのカテゴリに分類した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>分類（mmHg）</th></tr>
<tr><td>低眼圧層未満</td><td><18</td></tr>
<tr><td>低眼圧層</td><td>18=< <20</td></tr>
<tr><td>中眼圧層</td><td>20=< <22</td></tr>
<tr><td>高眼圧層</td><td>22=<</td></tr>
</table>
10. 点眼剤以外の緑内障・高眼圧症治療薬
緑内障・高眼圧症治療薬の投与眼が影響する分類において、ダイアモックス注射用又はダイアモックス末を服用している場合、両眼に緑内障・高眼圧症治療薬が投与されている状態とみなすこととした。
</td></tr>
</table>

項目	内容
解析方法	安全性解析対象患者を対象に、MedDRA/J ver. 21.1 を用いてコード化された SOC 及び PT を対象に集計を実施した。SOC 及び PT はコードの昇順にて表示した。例数集計において、同一患者に同一事象が複数発現した場合は、一つの事象名で代表させるものとした。なお、眼障害の有害事象及び副作用は、両眼について集計を行った。 以下の各項目について、全体及び治療グループごとに集計又は要約統計量を求めた。また、一覧を作成した。 ・対象患者（構成、背景） ・有効性 眼圧変化値、眼圧変化率、眼圧値 ※因子別（対象疾患別、ベースライン眼圧の分類別、背景因子別）の集計含む。 ・安全性 有害事象、副作用 ※因子別（背景因子別、対象疾患別、前治療の実施状況・投与期間別、投与期間・発現時期別、発現時期別）、部分集団（治療グループが B+B 併用の患者）を対象に、グループ（片眼 B+B 併用及び他眼 BMD の患者、両眼 B+B 併用の患者、片眼 B+B 併用及び他眼 B+B+他剤の患者、その他の患者）の集計含む。

2.7.6.4.2 成績

1) 患者の構成

患者の構成を表 2.7.6.4-3 に示した。

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

また、使用成績調査における全安全性評価対象症例 4666 例のうち、安全性解析対象除外患者 3321 例（治療グループの区分に該当しない患者 3311 例、併用薬剤の有無が不明な患者 10 例）を除いた 1345 例（BMD 群 1033 例、B+B 併用群 29 例、B+B+他剤群 283 例）を安全性解析対象患者とした。

表 2.7.6.4-3　患者の構成（全安全性評価対象症例）

	BMD	B+B併用	B+B+他剤	全体
使用成績調査における全安全性評価対象症例	-	-	-	4666
使用成績調査における有効性評価対象除外症例	-	-	-	1234
観察期間が360日未満の症例	-	-	-	1153
効能外症例	-	-	-	1
有効性判定不能症例	-	-	-	80
使用成績調査における有効性評価対象症例	-	-	-	3432
有効性解析対象患者	681	17	158	856
有効性解析対象除外患者	-	-	-	2576
併用薬剤の有無が不明な患者	-	-	-	6
治療グループの区分に該当しない患者	-	-	-	2456
有効性評価対象眼の投与期間が360日未満の患者	57	7	50	114
使用成績調査における全安全性評価対象症例	-	-	-	4666
安全性解析対象患者	1033	29	283	1345
安全性解析対象除外患者	-	-	-	3321
併用薬剤の有無が不明な患者	-	-	-	10
治療グループの区分に該当しない患者	-	-	-	3311

例数
CTD 5.3.5.4-1 表 1.1 を引用

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

患者背景を表 2.7.6.4-4（有効性解析対象患者）及び表 2.7.6.4-5（安全性解析対象患者）に示した。

安全性解析対象患者では、BMD 群は女性の割合が高く、B+B 併用群及び B+B+他剤群は男女の割合がほぼ同程度であった。BMD 群の 1 例で投与開始後に妊娠が確認された。年齢は 65 歳未満と比較し 65 歳以上の割合が高かった。対象疾患は緑内障の割合が最も高く、次いで高眼圧症であった。緑内障のうち、BMD 群は正常眼圧緑内障の割合が最も高く、B+B 併用群は正常眼圧緑内障及び原発開放隅角緑内障がほぼ同数であり、B+B+他剤群は原発開放隅角緑内障の割合が最も高かった。基礎疾患として、眼疾患の合併症は、いずれの治療グループも約半数の患者が「あり」であり、肝疾患及び腎疾患の合併症はほとんどみられず、それ以外の合併症は各治療グループで 30%前後の患者が「あり」であった。

投与期間は、いずれの治療グループも 360 日超の患者の割合が最も高かった。

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

有効性解析対象患者の特性は、安全性解析対象患者と同様であった。

表 2.7.6.4-4　患者背景（有効性解析対象患者）

			BMD	B+B 併用	B+B+他剤	全体
	対象例数		681	17	158	856
性別	男		257 (37.7)	10 (58.8)	81 (51.3)	348 (40.7)
	女		424 (62.3)	7 (41.2)	77 (48.7)	508 (59.3)
妊娠の有無	あり		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
（女性のみ）	なし		424 (62.3)	7 (41.2)	77 (48.7)	508 (59.3)
年齢	<15		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
分類 1	15<= <40		34 (5.0)	1 (5.9)	3 (1.9)	38 (4.4)
	40<= <65		210 (30.8)	5 (29.4)	42 (26.6)	257 (30.0)
	65<= <75		212 (31.1)	6 (35.3)	38 (24.1)	256 (29.9)
	75<=		224 (32.9)	5 (29.4)	75 (47.5)	304 (35.5)
年齢	<65		245 (36.0)	6 (35.3)	45 (28.5)	296 (34.6)
分類 2	65<=		436 (64.0)	11 (64.7)	113 (71.5)	560 (65.4)
対象疾患	緑内障		600 (88.1)	16 (94.1)	156 (98.7)	772 (90.2)
	高眼圧症		80 (11.7)	1 (5.9)	2 (1.3)	83 (9.7)
	複数の対象疾患		1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	その他		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障内訳		原発開放隅角緑内障	176 (25.8)	7 (41.2)	102 (64.6)	285 (33.3)
		正常眼圧緑内障	389 (57.1)	9 (52.9)	41 (25.9)	439 (51.3)
		原発閉塞隅角緑内障	18 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.5)	22 (2.6)
		続発緑内障	17 (2.5)	0 (0.0)	9 (5.7)	26 (3.0)
		その他の緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
続発緑内障内訳		偽落屑緑内障	7 (1.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	11 (1.3)
		ぶどう膜炎	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (1.9)	6 (0.7)
		ステロイド誘発性緑内障	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.4)
		血管新生緑内障	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		ポスナー・シュロスマン症候群	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		隅角癒着	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		線維柱帯炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.1)
		白内障術後	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
複数の対象疾患内訳		NTG＋PACG	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
基礎疾患・合併症	あり		352 (51.7)	7 (41.2)	96 (60.8)	455 (53.2)
眼疾患	なし		329 (48.3)	10 (58.8)	62 (39.2)	401 (46.8)
基礎疾患・合併症	あり		9 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	10 (1.2)
肝疾患	なし		562 (82.5)	9 (52.9)	121 (76.6)	692 (80.8)
	不明		110 (16.2)	8 (47.1)	36 (22.8)	154 (18.0)
基礎疾患・合併症	あり		4 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.9)	7 (0.8)
腎疾患	なし		565 (83.0)	9 (52.9)	122 (77.2)	696 (81.3)
	不明		112 (16.4)	8 (47.1)	33 (20.9)	153 (17.9)
基礎疾患・合併症	あり		179 (26.3)	7 (41.2)	62 (39.2)	248 (29.0)
その他	なし		394 (57.9)	3 (17.6)	63 (39.9)	460 (53.7)
	不明		108 (15.9)	7 (41.2)	33 (20.9)	148 (17.3)
投与期間（日）	0 < <=90		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	90< <=180		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	180< <=360		2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
	360<		679 (99.7)	17 (100.0)	158 (100.0)	854 (99.8)
	不明		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前治療薬[1]の有無	あり		306 (44.9)	6 (35.3)	26 (16.5)	338 (39.5)
緑内障・高眼圧症	なし		367 (53.9)	11 (64.7)	132 (83.5)	510 (59.6)
治療薬	不明		8 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.9)
前治療の実施状況	前治療で効果不十分		202 (29.7)	15 (88.2)	156 (98.7)	373 (43.6)
	使用できない		116 (17.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	118 (13.8)
	未治療		363 (53.3)	2 (11.8)	0 (0.0)	365 (42.6)
併用薬剤の有無	あり		283 (41.6)	17 (100.0)	158 (100.0)	458 (53.5)
投与開始時	なし		398 (58.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	398 (46.5)
	不明		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

		BMD	B+B 併用	B+B+他剤	全体
	対象例数	681	17	158	856
併用療法の有無	あり	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.4)
投与開始時	なし	677 (99.4)	17 (100.0)	157 (99.4)	851 (99.4)
	不明	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)

例数 (%)
1：BMD 投与開始に伴い投与を終了した緑内障・高眼圧症治療薬
NTG：正常眼圧緑内障
PACG：原発閉塞隅角緑内障
CTD 5.3.5.4-1 表 2.2 を引用

表 2.7.6.4-5 患者背景（安全性解析対象患者）

			BMD	B+B 併用	B+B+他剤	全体
		対象例数	1033	29	283	1345
性別		男	388 (37.6)	14 (48.3)	136 (48.1)	538 (40.0)
		女	645 (62.4)	15 (51.7)	147 (51.9)	807 (60.0)
妊娠の有無		あり	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
（女性のみ）		なし	644 (62.3)	15 (51.7)	147 (51.9)	806 (59.9)
年齢		<15	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
分類 1		15<= <40	46 (4.5)	1 (3.4)	5 (1.8)	52 (3.9)
		40<= <65	320 (31.0)	9 (31.0)	76 (26.9)	405 (30.1)
		65<= <75	315 (30.5)	11 (37.9)	79 (27.9)	405 (30.1)
		75<=	351 (34.0)	8 (27.6)	123 (43.5)	482 (35.8)
年齢		<65	367 (35.5)	10 (34.5)	81 (28.6)	458 (34.1)
分類 2		65<=	666 (64.5)	19 (65.5)	202 (71.4)	887 (65.9)
対象疾患		緑内障	927 (89.7)	26 (89.7)	280 (98.9)	1233 (91.7)
		高眼圧症	104 (10.1)	3 (10.3)	3 (1.1)	110 (8.2)
		複数の対象疾患	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		その他	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
緑内障内訳		原発開放隅角緑内障	284 (27.5)	12 (41.4)	165 (58.3)	461 (34.3)
		正常眼圧緑内障	569 (55.1)	13 (44.8)	71 (25.1)	653 (48.6)
		原発閉塞隅角緑内障	33 (3.2)	0 (0.0)	13 (4.6)	46 (3.4)
		続発緑内障	41 (4.0)	1 (3.4)	30 (10.6)	72 (5.4)
		その他の緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
続発緑内障内訳		偽落屑緑内障	14 (1.4)	1 (3.4)	14 (4.9)	29 (2.2)
		ぶどう膜炎	11 (1.1)	0 (0.0)	6 (2.1)	17 (1.3)
		ステロイド誘発性緑内障	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.3)
		糖尿病網膜症	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.2)
		血管新生緑内障	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.2)
		白内障術後	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.2)
		ポスナー・シュロスマン症候群	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
		外傷	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
		ヘルペス性角膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		角膜移植後	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
		強膜炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		隅角癒着	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		線維柱帯炎	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
		虹彩前癒着	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
		白内障手術	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
		網膜静脈分枝閉塞	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
その他の緑内障内訳		発達緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
複数の対象疾患内訳		NTG＋PACG	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
基礎疾患・合併症		あり	538 (52.1)	12 (41.4)	174 (61.5)	724 (53.8)
眼疾患		なし	495 (47.9)	17 (58.6)	109 (38.5)	621 (46.2)
基礎疾患・合併症		あり	13 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	15 (1.1)
肝疾患		なし	854 (82.7)	16 (55.2)	222 (78.4)	1092 (81.2)
		不明	166 (16.1)	13 (44.8)	59 (20.8)	238 (17.7)

		BMD	B+B 併用	B+B+他剤	全体
	対象例数	1033	29	283	1345
基礎疾患・合併症	あり	4 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.1)	10 (0.7)
腎疾患	なし	860 (83.3)	17 (58.6)	222 (78.4)	1099 (81.7)
	不明	169 (16.4)	12 (41.4)	55 (19.4)	236 (17.5)
基礎疾患・合併症	あり	275 (26.6)	10 (34.5)	110 (38.9)	395 (29.4)
その他	なし	593 (57.4)	7 (24.1)	122 (43.1)	722 (53.7)
	不明	165 (16.0)	12 (41.4)	51 (18.0)	228 (17.0)
投与期間（日）	0 < <=90	115 (11.1)	6 (20.7)	39 (13.8)	160 (11.9)
	90< <=180	105 (10.2)	1 (3.4)	31 (11.0)	137 (10.2)
	180< <=360	123 (11.9)	5 (17.2)	45 (15.9)	173 (12.9)
	360<	690 (66.8)	17 (58.6)	168 (59.4)	875 (65.1)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前治療薬[1]の有無	あり	461 (44.6)	11 (37.9)	48 (17.0)	520 (38.7)
緑内障・高眼圧症	なし	559 (54.1)	18 (62.1)	235 (83.0)	812 (60.4)
治療薬	不明	13 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (1.0)
前治療の実施状況	前治療で効果不十分	303 (29.3)	26 (89.7)	278 (98.2)	607 (45.1)
	使用できない	174 (16.8)	1 (3.4)	3 (1.1)	178 (13.2)
	未治療	556 (53.8)	2 (6.9)	2 (0.7)	560 (41.6)
併用薬剤の有無	あり	427 (41.3)	29 (100.0)	283 (100.0)	739 (54.9)
投与開始時	なし	606 (58.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	606 (45.1)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用療法の有無	あり	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.3)
投与開始時	なし	1025 (99.2)	29 (100.0)	279 (98.6)	1333 (99.1)
	不明	6 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (0.6)

例数 (%)
1：BMD 投与開始に伴い投与を終了した緑内障・高眼圧症治療薬
NTG：正常眼圧緑内障
PACG：原発閉塞隅角緑内障
CTD 5.3.5.4-1 表 2.1 を引用

3) 有効性

有効性解析対象患者を対象に、有効性として、眼圧変化値、眼圧変化率及び眼圧値の推移を評価した。

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

(1) 眼圧変化値の経時的推移

眼圧変化値の推移を表 2.7.6.4-6、経時推移図を図 2.7.6.4-1 に示した。

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

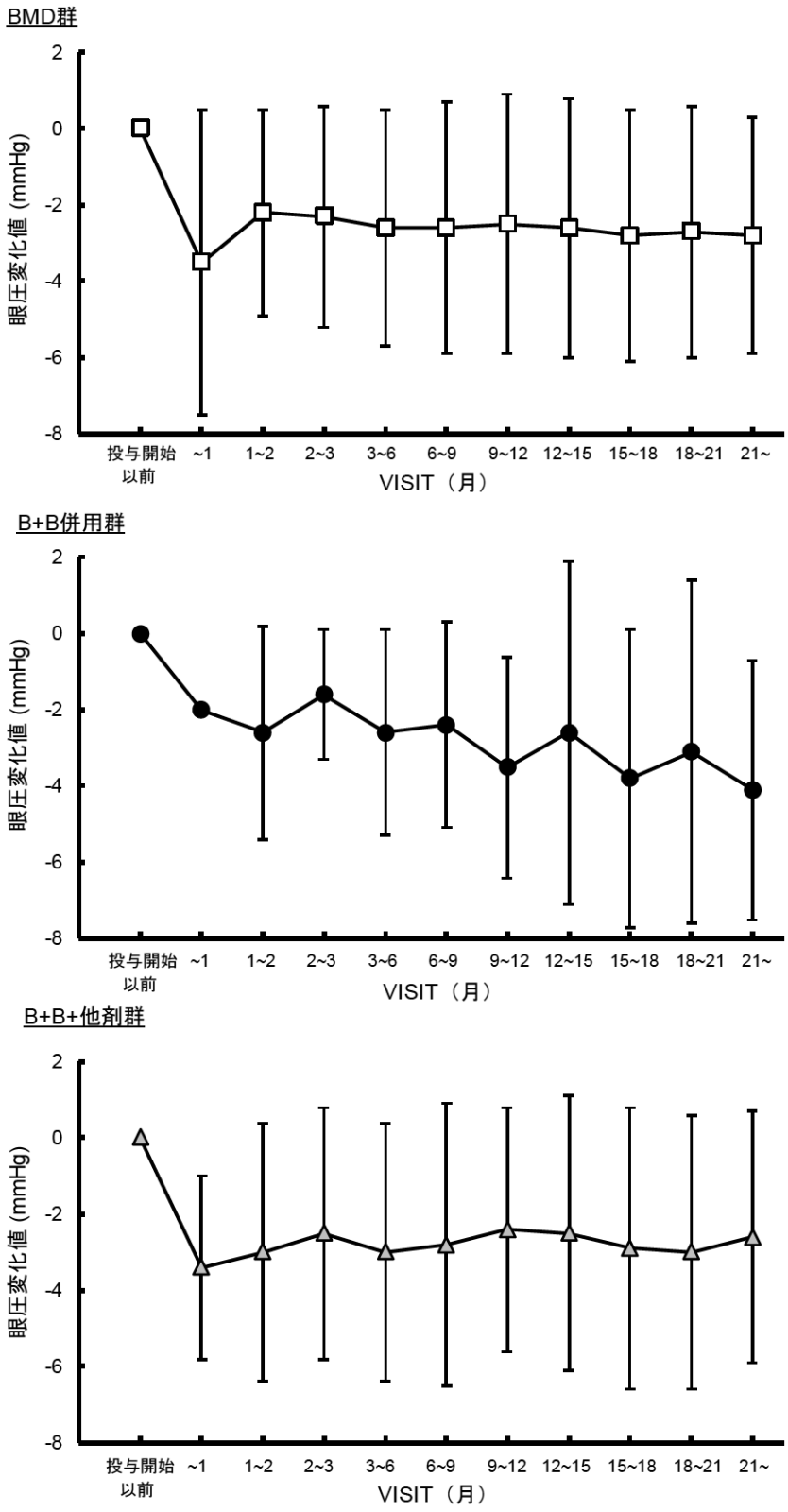
以上の眼圧変化値の評価より、いずれの治療グループにおいても、長期にわたる安定した眼圧下降効果が認められた。

表 2.7.6.4-6　眼圧変化値の推移（有効性解析対象患者）

		眼圧測定時点（日）									
		～1ヵ月 1< <=30	1～2ヵ月 30< <=60	2～3ヵ月 60< <=90	3～6ヵ月 90< <=180	6～9ヵ月 180< <=270	9～12ヵ月 270< <=360	12～15ヵ月 360< <=450	15～18ヵ月 450< <=540	18～21ヵ月 540< <=630	21ヵ月～ 630< <=745
BMD	例数	92	230	228	625	587	606	609	541	512	513
	平均値	-3.5	-2.2	-2.3	-2.6	-2.6	-2.5	-2.6	-2.8	-2.7	-2.8
	標準偏差	4.0	2.7	2.9	3.1	3.3	3.4	3.4	3.3	3.3	3.1
	最小値	-18.0	-16.0	-14.0	-18.0	-21.0	-21.0	-23.0	-24.0	-24.0	-24.0
	25%点	-5.0	-3.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0
	中央値	-3.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0
	75%点	-1.0	-1.0	-0.8	-1.0	-0.8	0.0	-0.5	-1.0	-1.0	-1.0
	最大値	2.0	4.0	6.0	7.0	10.0	5.8	6.0	9.0	5.0	5.0
B+B併用	例数	1	8	5	17	15	16	15	14	12	15
	平均値	-2.0	-2.6	-1.6	-2.6	-2.4	-3.5	-2.6	-3.8	-3.1	-4.1
	標準偏差	-	2.8	1.7	2.7	2.7	2.9	4.5	3.9	4.5	3.4
	最小値	-2.0	-8.0	-3.0	-9.0	-8.0	-11.0	-12.0	-13.0	-11.0	-12.0
	25%点	-2.0	-4.3	-3.0	-5.0	-4.5	-4.5	-5.0	-6.0	-5.5	-6.0
	中央値	-2.0	-1.5	-2.0	-1.8	-2.0	-2.5	-1.0	-2.0	-2.5	-4.0
	75%点	-2.0	-0.5	-1.0	-1.0	0.1	-1.3	0.1	-1.0	-1.0	-1.0
	最大値	-2.0	0.0	1.0	1.0	1.0	-0.4	3.0	0.0	5.0	0.0
B+B+他剤	例数	15	58	66	148	145	141	148	120	116	110
	平均値	-3.4	-3.0	-2.5	-3.0	-2.8	-2.4	-2.5	-2.9	-3.0	-2.6
	標準偏差	2.4	3.4	3.3	3.4	3.7	3.2	3.6	3.7	3.6	3.3
	最小値	-8.0	-12.0	-12.0	-16.0	-20.0	-14.0	-16.0	-18.0	-13.0	-14.0
	25%点	-5.0	-5.0	-4.0	-5.0	-4.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0	-4.0
	中央値	-3.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.7	-2.0	-2.4	-2.9	-3.0	-2.2
	75%点	-1.5	0.0	0.0	-1.0	-0.2	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0
	最大値	1.0	4.0	2.5	7.0	5.0	9.0	7.0	4.0	5.0	5.0
全体	例数	108	296	299	790	747	763	772	675	640	638
	平均値	-3.4	-2.4	-2.4	-2.7	-2.6	-2.5	-2.6	-2.8	-2.8	-2.8
	標準偏差	3.8	2.8	2.9	3.1	3.3	3.3	3.5	3.4	3.4	3.1
	最小値	-18.0	-16.0	-14.0	-18.0	-21.0	-21.0	-23.0	-24.0	-24.0	-24.0
	25%点	-5.0	-3.1	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-5.0	-4.0	-4.0
	中央値	-3.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0
	75%点	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-0.7	0.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
	最大値	2.0	4.0	6.0	7.0	10.0	9.0	7.0	9.0	5.0	5.0

単位：mmHg
CTD 5.3.5.4-1 表 3.1.1 を引用

図 2.7.6.4-1　眼圧変化値の経時推移図（有効性解析対象患者）



~1ヵ月:1<<=30日,1~2ヵ月:30<<=60日,2~3ヵ月:60<<=90日,3~6ヶ月:90<<=180日,6~9ヵ月:180<<=270日,
9~12ヵ月:270<<=360日,12~15ヵ月:360<<=450日,15~18ヵ月:450<<=540日,18~21ヵ月:540<<=630日,21ヵ月~:630<<=745日

CTD 5.3.5.4-1 表 3.1.1 から作図

(2) 眼圧変化率の経時的推移

眼圧変化率の推移を表 2.7.6.4-7 に示した。

眼圧変化率の平均値及び標準偏差（最小値～最大値）は、BMD 群−12.5±15.7%［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］～−17.5±17.6%［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］、B+B 併用群−8.1±9.3%［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］～−20.9±14.8%［21 ヵ月～（630 日超 745 日以下)］、B+B+他剤群−12.3±16.4%［9～12 ヵ月（270 日超 360 日以下)］～−18.5±11.1%［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］で推移した。21 ヵ月～（630 日超 745 日以下）の眼圧変化率はそれぞれ、BMD 群−15.3±16.3%、B+B 併用群−20.9±14.8%、B+B+他剤群−13.7±17.7%であった。

以上の眼圧変化率の評価より、いずれの治療グループにおいても、長期にわたる安定した眼圧下降効果が認められた。

表 2.7.6.4-7　眼圧変化率の推移（有効性解析対象患者）

		眼圧測定時点（日）									
		～1ヵ月 1< <=30	1～2ヵ月 30< <=60	2～3ヵ月 60< <=90	3～6ヵ月 90< <=180	6～9ヵ月 180< <=270	9～12ヵ月 270< <=360	12～15ヵ月 360< <=450	15～18ヵ月 450< <=540	18～21ヵ月 540< <=630	21ヵ月～ 630< <=745
BMD	例数	92	230	228	625	587	606	609	541	512	513
	平均値	-17.5	-13.0	-12.5	-14.0	-13.8	-13.0	-13.8	-15.0	-14.6	-15.3
	標準偏差	17.6	13.7	15.7	16.2	17.4	17.6	17.2	17.7	16.9	16.3
	最小値	-64.3	-61.5	-50.0	-60.7	-69.2	-60.0	-65.7	-68.6	-68.6	-68.6
	25%点	-27.9	-20.0	-22.9	-23.1	-25.0	-24.9	-25.0	-26.1	-25.0	-26.1
	中央値	-16.7	-13.3	-12.5	-14.3	-14.3	-13.3	-14.3	-15.4	-15.4	-16.1
	75%点	-8.0	-6.3	-4.1	-5.9	-4.5	0.0	-3.8	-5.6	-5.3	-7.1
	最大値	18.2	44.4	50.0	50.0	100.0	62.5	42.9	64.3	40.0	42.9
B+B併用	例数	1	8	5	17	15	16	15	14	12	15
	平均値	-13.3	-13.8	-8.1	-12.7	-11.8	-17.8	-12.0	-18.8	-14.8	-20.9
	標準偏差	-	12.8	9.3	12.6	13.2	12.4	21.2	16.9	20.7	14.8
	最小値	-13.3	-36.4	-18.8	-40.9	-36.4	-50.0	-50.0	-59.1	-50.0	-54.5
	25%点	-13.3	-22.9	-14.3	-20.0	-20.0	-22.4	-26.3	-30.0	-26.9	-33.3
	中央値	-13.3	-10.8	-8.0	-12.2	-12.5	-14.6	-6.7	-11.5	-14.1	-21.1
	75%点	-13.3	-3.4	-5.0	-5.9	0.7	-8.5	0.7	-5.9	-6.8	-8.3
	最大値	-13.3	0.0	5.6	8.3	8.3	-2.7	17.6	0.0	27.8	0.0
B+B+他剤	例数	15	58	66	148	145	141	148	120	116	110
	平均値	-18.5	-14.8	-12.4	-15.4	-13.5	-12.3	-13.0	-15.0	-15.8	-13.7
	標準偏差	11.1	15.3	17.3	17.5	17.9	16.4	18.5	18.9	18.1	17.7
	最小値	-33.3	-46.2	-50.0	-61.5	-60.6	-50.0	-61.5	-58.3	-59.1	-58.3
	25%点	-25.0	-25.9	-23.8	-26.2	-25.0	-22.7	-25.0	-27.8	-26.5	-23.3
	中央値	-20.0	-13.4	-11.8	-17.0	-15.8	-13.3	-15.6	-15.8	-16.2	-15.4
	75%点	-10.7	0.0	0.0	-7.1	-2.2	0.0	0.0	0.0	-5.1	-6.3
	最大値	6.3	30.8	26.3	57.9	45.5	40.9	47.4	41.3	36.4	45.5
全体	例数	108	296	299	790	747	763	772	675	640	638
	平均値	-17.6	-13.4	-12.4	-14.2	-13.7	-12.9	-13.6	-15.1	-14.8	-15.2
	標準偏差	16.7	14.0	16.0	16.3	17.4	17.3	17.5	17.9	17.2	16.5
	最小値	-64.3	-61.5	-50.0	-61.5	-69.2	-60.0	-65.7	-68.6	-68.6	-68.6
	25%点	-27.5	-21.2	-23.1	-23.5	-25.0	-24.0	-25.0	-26.3	-25.0	-25.0
	中央値	-17.4	-13.3	-12.5	-15.0	-15.0	-13.3	-14.3	-15.4	-15.4	-16.0
	75%点	-8.3	-5.6	0.0	-6.3	-4.3	0.0	0.0	-5.3	-5.3	-6.7
	最大値	18.2	44.4	50.0	57.9	100.0	62.5	47.4	64.3	40.0	45.5

単位：%

CTD 5.3.5.4-1 表 3.1.3 を引用

(3) 眼圧値の経時的推移

眼圧値の推移を表 2.7.6.4-8 に示した。

投与開始後の眼圧値の平均値及び標準偏差(最小値～最大値)は、BMD 群 13.3±3.4 mmHg［1～2 ヵ月（30 日超 60 日以下)］～14.1±3.8 mmHg［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］、B+B 併用群 13.0 mmHg［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］～18.4±3.6 mmHg［2～3 ヵ月（60 日超 90 日以下)］、B+B+他剤群 14.0±3.1 mmHg［～1 ヵ月（1 日超 30 日以下)］～14.6±4.2 mmHg［12～15 ヵ月（360 日超 450 日以下)］であった。投与開始以前（1 日以下）及び 21 ヵ月～（630 日超 745 日以下）の眼圧値はそれぞれ、BMD 群 16.4±4.7 mmHg 及び 13.5±3.6 mmHg 、 B+B 併用群 18.0±3.6 mmHg 及び 13.8±2.5 mmHg 、 B+B+ 他剤群 17.2±4.7 mmHg 及び 14.4±3.8 mmHg であった。

以上の眼圧値の評価より、いずれの治療グループにおいても、長期にわたる安定した眼圧下降効果が認められた。

表 2.7.6.4-8　眼圧値の推移（有効性解析対象患者）

		眼圧測定時点（日）										
		投与開始以前	～1ヵ月 1< <=30	1～2ヵ月 30< <=60	2～3ヵ月 60< <=90	3～6ヵ月 90< <=180	6～9ヵ月 180< <=270	9～12ヵ月 270< <=360	12～15ヵ月 360< <=450	15～18ヵ月 450< <=540	18～21ヵ月 540< <=630	21ヵ月～ 630< <=745
BMD	例数	669	92	230	228	625	587	606	609	541	512	513
	平均値	16.4	13.3	13.3	14.1	13.8	13.7	13.9	13.9	13.5	13.7	13.5
	標準偏差	4.7	3.6	3.4	3.8	3.8	3.5	3.7	3.7	3.6	3.6	3.6
	最小値	6.0	6.0	6.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	5.0	5.0
	25%点	13.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	中央値	16.0	13.0	13.0	13.5	13.2	13.0	14.0	14.0	13.0	13.0	13.0
	75%点	20.0	15.9	15.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
	最大値	35.0	25.0	24.0	25.0	36.0	24.0	28.0	28.0	24.0	26.0	25.0
B+B併用	例数	17	1	8	5	17	15	16	15	14	12	15
	平均値	18.0	13.0	13.7	18.4	15.3	15.5	14.6	14.9	14.2	14.7	13.8
	標準偏差	3.6	-	2.0	3.6	2.2	2.8	2.5	3.1	2.6	3.5	2.5
	最小値	12.0	13.0	11.0	13.0	12.0	12.0	11.0	11.0	9.0	11.0	10.0
	25%点	15.0	13.0	12.5	18.0	14.0	13.0	13.5	12.0	12.0	11.5	11.0
	中央値	18.0	13.0	13.4	19.0	15.0	15.0	14.7	14.0	14.0	14.5	15.0
	75%点	20.0	13.0	15.0	19.0	16.0	17.0	16.0	18.0	17.0	16.0	16.0
	最大値	25.0	13.0	17.0	23.0	20.0	21.0	21.0	20.0	17.0	23.0	17.0
B+B+他剤	例数	155	15	58	66	148	145	141	148	120	116	110
	平均値	17.2	14.0	14.4	14.4	14.0	14.3	14.6	14.6	14.0	14.0	14.4
	標準偏差	4.7	3.1	3.3	3.7	3.3	3.3	3.8	4.2	3.9	3.6	3.8
	最小値	9.0	8.0	8.0	7.0	6.0	8.0	7.0	8.0	5.0	7.0	5.0
	25%点	14.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	11.5	11.7	12.0
	中央値	16.0	14.0	14.0	14.0	13.9	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	75%点	20.0	16.0	16.6	16.0	16.0	16.0	17.0	16.8	16.0	16.0	16.0
	最大値	33.0	19.0	25.0	26.0	25.0	24.0	31.0	30.0	26.0	28.0	28.0
全体	例数	841	108	296	299	790	747	763	772	675	640	638
	平均値	16.6	13.4	13.6	14.2	13.9	13.9	14.1	14.0	13.6	13.8	13.7
	標準偏差	4.7	3.5	3.3	3.8	3.7	3.5	3.7	3.8	3.6	3.6	3.6
	最小値	6.0	6.0	6.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	5.0	5.0
	25%点	13.0	11.0	11.0	12.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	中央値	16.0	13.0	13.0	14.0	13.9	13.8	14.0	14.0	13.0	13.0	13.0
	75%点	20.0	16.0	15.9	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
	最大値	35.0	25.0	25.0	26.0	36.0	24.0	31.0	30.0	26.0	28.0	28.0

単位：mmHg

CTD 5.3.5.4-1 表 3.1.2 を引用

(4) 因子別の眼圧変化値及び眼圧変化率の経時的推移

a) 対象疾患別

対象疾患別の眼圧変化値の推移を表 2.7.6.4-9、眼圧変化率の推移を表 2.7.6.4-10 に示した。対象疾患別の眼圧変化値及び眼圧変化率は、B+B 併用群及び B+B+他剤群の患者数が少なかったため、全体で評価した。

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

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

表 2.7.6.4-9　眼圧変化値の推移（対象疾患別）（有効性解析対象患者）

		眼圧測定時点（日）																														
		～1ヵ月 1< <=30			1～2ヵ月 30< <=60			2～3ヵ月 60< <=90			3～6ヵ月 90< <=180			6～9ヵ月 180< <=270			9～12ヵ月 270< <=360			12～15ヵ月 360< <=450			15～18ヵ月 450< <=540			18～21ヵ月 540< <=630			21ヵ月～ 630< <=745		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
原発開放隅角緑内障	BMD	28	-4.0	4.4	59	-2.8	2.9	50	-3.3	3.7	162	-3.3	3.5	147	-3.3	3.6	151	-3.3	4.0	153	-3.1	3.9	134	-3.5	3.9	136	-3.3	3.9	130	-3.4	3.6
	B+B併用	0	-	-	2	-6.3	2.5	4	-1.5	1.9	7	-3.9	3.3	6	-2.9	3.6	7	-4.6	3.7	5	-2.5	4.9	5	-5.8	5.1	4	-3.3	6.7	5	-4.8	4.8
	B+B+他剤	7	-4.1	3.2	42	-3.5	3.6	41	-2.2	3.2	96	-3.3	3.8	92	-3.3	3.9	90	-2.4	3.5	96	-2.9	4.0	79	-3.2	4.0	76	-3.4	4.0	73	-2.8	3.1
	全体	35	-4.1	4.2	103	-3.1	3.3	95	-2.8	3.4	265	-3.3	3.6	245	-3.3	3.7	248	-3.0	3.8	254	-3.0	3.9	218	-3.5	4.0	216	-3.4	3.9	208	-3.2	3.5
正常眼圧緑内障	BMD	52	-2.5	2.7	145	-1.7	1.7	137	-1.8	2.1	353	-1.9	2.3	348	-2.0	2.5	349	-1.8	2.6	345	-1.9	2.5	315	-2.1	2.5	286	-2.1	2.6	292	-2.2	2.5
	B+B併用	1	-2.0	-	6	-1.3	1.5	0	-	-	9	-1.3	1.5	8	-1.6	1.8	8	-2.4	1.9	9	-1.5	3.4	8	-2.0	1.9	7	-2.0	2.3	9	-3.1	2.1
	B+B+他剤	6	-2.8	1.3	11	-1.2	1.2	19	-1.8	2.3	37	-2.2	2.2	39	-1.3	2.4	37	-1.8	2.4	38	-1.4	2.0	29	-2.1	2.6	29	-1.7	2.6	28	-1.7	2.4
	全体	59	-2.5	2.5	162	-1.6	1.7	156	-1.8	2.1	399	-1.9	2.3	395	-1.9	2.5	394	-1.8	2.5	392	-1.8	2.5	352	-2.1	2.5	322	-2.1	2.6	329	-2.2	2.5
原発閉塞隅角緑内障	BMD	2	-9.5	12.0	7	-1.8	0.9	8	0.0	2.6	17	-1.5	4.7	18	-1.6	4.7	16	-0.4	3.4	16	-1.8	4.1	12	0.0	1.5	13	-0.7	2.7	10	-0.5	1.6
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	1	-1.0	-	1	0.0	-	2	-6.4	0.9	4	-2.0	0.8	4	-2.4	1.4	4	-2.8	1.8	4	-2.8	1.6	4	-2.2	2.2	3	-3.1	1.0	2	-1.7	1.0
	全体	3	-6.7	9.8	8	-1.6	1.0	10	-1.3	3.5	21	-1.6	4.2	22	-1.7	4.2	20	-0.9	3.3	20	-2.0	3.8	16	-0.6	1.9	16	-1.1	2.6	12	-0.7	1.6
続発緑内障	BMD	2	-10.5	4.9	2	-10.0	8.5	10	-3.8	4.3	16	-4.0	4.7	15	-4.9	6.1	15	-5.9	6.3	17	-6.5	7.2	15	-4.7	6.0	11	-4.2	4.7	14	-4.7	5.7
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	1	-4.0	-	3	-3.0	5.2	3	-8.7	3.5	9	-3.8	3.3	8	-4.0	5.7	8	-4.3	3.7	8	-3.9	4.6	6	-2.9	4.7	6	-3.8	4.0	6	-5.3	6.7
	全体	3	-8.3	5.1	5	-5.8	6.8	13	-4.9	4.6	25	-3.9	4.2	23	-4.6	5.8	23	-5.4	5.5	25	-5.7	6.5	21	-4.2	5.6	17	-4.1	4.3	20	-4.9	5.8
その他の緑内障	BMD	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	全体	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
高眼圧症	BMD	8	-4.1	4.4	17	-4.3	4.7	22	-3.5	3.2	76	-4.1	3.3	59	-4.4	3.7	74	-4.0	3.3	77	-4.4	3.1	65	-4.4	3.5	65	-4.4	3.6	67	-4.3	3.0
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	1	-2.0	-	1	-5.0	-	1	-5.0	-	1	-4.0	-	1	-12.0	-	1	-9.0	-	1	-10.0	-	1	-9.0	-
	B+B+他剤	0	-	-	1	-2.0	-	1	0.0	-	2	-5.0	0.0	2	-4.5	2.1	2	-3.5	0.7	2	-1.0	2.8	2	-1.5	2.1	2	-3.5	2.1	1	-2.0	-
	全体	8	-4.1	4.4	18	-4.1	4.6	24	-3.3	3.2	79	-4.1	3.3	62	-4.4	3.7	77	-4.0	3.3	80	-4.4	3.2	68	-4.4	3.5	68	-4.4	3.6	69	-4.3	3.0
複数の対象疾患	BMD	0	-	-	0	-	-	1	-3.5	-	1	-1.5	-	0	-	-	1	-4.0	-	1	-3.0	-	0	-	-	1	-3.0	-	0	-	-
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	全体	0	-	-	0	-	-	1	-3.5	-	1	-1.5	-	0	-	-	1	-4.0	-	1	-3.0	-	0	-	-	1	-3.0	-	0	-	-

単位：mmHg

CTD 5.3.5.4-1 表 3.4.1 を引用

表 2.7.6.4-10　眼圧変化率の推移（対象疾患別）（有効性解析対象患者）

		眼圧測定時点（日）																											
		～1ヵ月 1< <=30			1～2ヵ月 30< <=60			2～3ヵ月 60< <=90			3～6ヵ月 90< <=180			6～9ヵ月 180< <=270			9～12ヵ月 270< <=360			12～15ヵ月 360< <=450			15～18ヵ月 450< <=540			18～21ヵ月 540< <=630			21ヵ月～ 630< <=745		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
原発開放隅角緑内障	BMD	28	-17.7	18.6	59	-14.3	14.2	50	-15.7	18.2	162	-16.5	16.4	147	-16.0	17.2	151	-15.1	18.2	153	-14.8	17.4	134	-17.4	19.5	136	-15.7	17.0	130	-17.2	16.3
	B+B併用	0	-	-	2	-31.0	7.5	4	-8.1	10.8	7	-18.9	15.2	6	-14.6	17.2	7	-22.4	16.0	5	-12.0	22.2	5	-27.4	22.1	4	-14.6	32.3	5	-22.3	21.5
	B+B+他剤	7	-18.4	13.5	42	-16.9	16.2	41	-10.0	17.0	96	-15.3	19.0	92	-15.2	17.8	90	-11.5	16.9	96	-13.6	20.0	79	-15.5	19.4	76	-17.0	18.9	73	-13.8	17.0
	全体	35	-17.9	17.5	103	-15.7	15.1	95	-12.9	17.5	265	-16.1	17.3	245	-15.7	17.4	248	-14.0	17.7	254	-14.3	18.5	218	-16.9	19.5	216	-16.1	17.9	208	-16.1	16.7
正常眼圧緑内障	BMD	52	-15.8	15.9	145	-11.5	12.6	137	-11.2	14.1	353	-12.2	15.5	348	-12.2	16.8	349	-11.2	17.0	345	-11.8	16.7	315	-13.4	17.0	286	-13.4	16.8	292	-14.0	16.5
	B+B併用	1	-13.3	-	6	-8.1	7.8	0	-	-	9	-7.1	8.4	8	-8.6	10.5	8	-13.9	8.5	9	-8.0	18.9	8	-11.3	9.5	7	-11.4	12.1	9	-18.4	10.6
	B+B+他剤	6	-19.3	9.6	11	-9.0	8.6	19	-11.7	15.5	37	-14.8	15.7	39	-8.5	17.0	37	-11.8	16.4	38	-10.0	14.9	29	-14.8	19.0	29	-12.2	18.0	28	-11.5	17.7
	全体	59	-16.1	15.2	162	-11.2	12.2	156	-11.3	14.3	399	-12.3	15.4	395	-11.7	16.7	394	-11.4	16.8	392	-11.5	16.6	352	-13.5	17.0	322	-13.2	16.8	329	-13.9	16.5
原発閉塞隅角緑内障	BMD	2	-36.3	39.6	7	-14.5	8.7	8	1.1	21.7	17	-6.4	25.1	18	-6.6	25.2	16	0.8	24.6	16	-9.3	21.4	12	0.4	11.5	13	-3.2	20.1	10	-3.8	11.8
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	1	-7.5	-	1	0.0	-	2	-36.6	0.4	4	-14.5	8.1	4	-16.1	8.5	4	-17.1	8.3	4	-17.5	6.8	4	-13.9	14.7	3	-19.2	3.7	2	-11.4	5.5
	全体	3	-26.7	32.5	8	-12.7	9.6	10	-6.4	24.9	21	-8.0	22.9	22	-8.4	23.2	20	-2.8	23.3	20	-11.0	19.5	16	-3.2	13.5	16	-6.2	19.2	12	-5.1	11.2
続発緑内障	BMD	2	-43.2	21.4	2	-36.9	14.4	10	-17.9	17.7	16	-18.4	20.8	15	-19.6	23.2	15	-25.0	22.0	17	-27.9	26.3	15	-21.7	22.4	11	-21.4	23.4	14	-21.1	24.1
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	1	-25.0	-	3	-13.0	22.6	3	-36.6	13.1	9	-18.2	13.1	8	-15.6	26.1	8	-19.7	14.6	8	-18.7	19.9	6	-13.2	21.0	6	-16.6	15.7	6	-24.0	29.2
	全体	3	-37.1	18.4	5	-22.6	21.8	13	-22.2	18.2	25	-18.3	18.1	23	-18.2	23.7	23	-23.2	19.5	25	-24.9	24.4	21	-19.3	21.8	17	-19.7	20.6	20	-21.9	25.0
その他の緑内障	BMD	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	全体	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
高眼圧症	BMD	8	-16.8	15.6	17	-17.6	19.4	22	-14.7	13.3	76	-17.5	13.7	59	-18.5	14.7	74	-16.8	13.3	77	-18.6	12.7	65	-18.7	13.8	65	-18.5	13.9	67	-18.3	12.0
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	1	-8.0	-	1	-20.0	-	1	-20.0	-	1	-16.0	-	1	-48.0	-	1	-36.0	-	1	-40.0	-	1	-36.0	-
	B+B+他剤	0	-	-	1	-10.5	-	1	0.0	-	2	-23.2	4.5	2	-19.9	5.8	2	-15.9	0.1	2	-5.9	14.0	2	-7.9	11.2	2	-17.2	13.0	1	-10.5	-
	全体	8	-16.8	15.6	18	-17.2	18.9	24	-13.8	13.1	79	-17.6	13.5	62	-18.6	14.4	77	-16.8	13.0	80	-18.7	13.1	68	-18.7	13.9	68	-18.8	13.9	69	-18.5	12.1
複数の対象疾患	BMD	0	-	-	0	-	-	1	-33.3	-	1	-14.3	-	0	-	-	1	-38.1	-	1	-28.6	-	0	-	-	1	-28.6	-	0	-	-
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	B+B+他剤	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	全体	0	-	-	0	-	-	1	-33.3	-	1	-14.3	-	0	-	-	1	-38.1	-	1	-28.6	-	0	-	-	1	-28.6	-	0	-	-

単位：%

CTD 5.3.5.4-1 表 3.4.3 を引用

b) ベースライン眼圧の分類別

ベースライン眼圧の分類別の眼圧変化値の推移を表 2.7.6.4-11 眼圧変化率の推移を表 2.7.6.4-12 に示した。ベースライン眼圧の分類別の眼圧変化値及び眼圧変化率は、B+B 併用群及び B+B+他剤群の患者数が少なかったため、全体で評価した。

有効性解析対象患者全体におけるベースライン眼圧の分類別の眼圧変化値の推移から、例数が少ない分類はあるものの、いずれの分類においても眼圧下降効果が認められた。その効果は高眼圧層で最も高く、次いで中眼圧層で高かった。

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

表 2.7.6.4-11　眼圧変化値の推移（ベースライン眼圧の分類別）（有効性解析対象患者）

		眼圧測定時点（日）																											
		～1ヵ月 1< <=30			1～2ヵ月 30< <=60			2～3ヵ月 60< <=90			3～6ヵ月 90< <=180			6～9ヵ月 180< <=270			9～12ヵ月 270< <=360			12～15ヵ月 360< <=450			15～18ヵ月 450< <=540			18～21ヵ月 540< <=630			21ヵ月～ 630< <=745		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
低眼圧層未満	BMD	55	-1.6	2.3	170	-1.6	1.8	148	-1.4	2.1	394	-1.5	2.2	383	-1.4	2.3	390	-1.2	2.3	381	-1.4	2.3	353	-1.6	2.4	324	-1.5	2.3	329	-1.7	2.2
	B+B併用	1	-2.0	-	6	-1.4	1.7	1	-3.0	-	8	-0.9	1.1	7	-1.5	1.9	7	-1.4	0.6	8	-0.3	2.0	6	-1.3	1.0	5	-1.2	1.6	7	-1.8	1.7
	B+B+他剤	9	-2.1	1.6	33	-1.4	2.0	40	-1.1	2.3	87	-1.6	2.4	85	-1.3	2.4	84	-1.3	2.3	86	-1.4	2.4	75	-1.8	2.6	70	-1.8	2.6	67	-1.5	2.5
	全体	65	-1.7	2.2	209	-1.5	1.8	189	-1.3	2.1	489	-1.5	2.2	475	-1.4	2.3	481	-1.3	2.3	475	-1.3	2.3	434	-1.6	2.5	399	-1.6	2.3	403	-1.7	2.3
低眼圧層	BMD	9	-4.0	2.1	21	-2.2	1.4	25	-3.3	2.4	73	-3.4	2.5	66	-4.1	2.6	61	-3.8	2.8	74	-3.3	2.6	59	-3.7	2.7	59	-3.8	2.8	60	-4.0	2.5
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	1	1.0	-	3	-1.0	2.0	3	-1.3	2.1	3	-2.7	1.5	3	-1.7	3.1	3	-1.7	0.6	3	0.3	4.2	3	-3.0	1.7
	B+B+他剤	1	-2.0	-	8	-3.3	2.8	9	-3.6	2.7	20	-3.2	2.4	20	-2.5	2.5	19	-2.8	2.1	21	-3.5	3.0	16	-3.2	3.2	18	-3.0	3.1	16	-3.0	2.7
	全体	10	-3.8	2.1	29	-2.5	1.9	35	-3.2	2.5	96	-3.3	2.5	89	-3.6	2.7	83	-3.5	2.6	98	-3.3	2.7	78	-3.5	2.8	80	-3.5	3.0	79	-3.8	2.5
中眼圧層	BMD	12	-5.1	2.6	13	-3.9	2.3	18	-3.0	2.8	50	-4.3	2.7	49	-4.2	2.3	49	-4.0	2.3	46	-4.3	2.8	42	-4.1	2.5	37	-4.6	2.6	32	-4.4	2.7
	B+B併用	0	-	-	1	-4.0	-	2	-2.0	1.4	3	-4.7	0.6	3	-2.7	3.2	3	-5.0	1.0	2	-4.0	5.7	2	-5.0	1.4	2	-5.5	0.7	2	-6.5	0.7
	B+B+他剤	2	-4.5	0.7	7	-4.0	2.6	3	-2.3	2.5	13	-3.1	2.7	12	-2.8	2.5	12	-1.9	2.6	13	-2.8	3.0	8	-4.4	2.3	8	-2.1	1.7	7	-3.7	1.4
	全体	14	-5.0	2.4	21	-3.9	2.3	23	-2.8	2.7	66	-4.1	2.7	64	-3.8	2.4	64	-3.7	2.4	61	-4.0	2.9	52	-4.2	2.4	47	-4.2	2.6	41	-4.4	2.5
高眼圧層	BMD	16	-8.2	5.5	26	-5.8	4.6	37	-5.2	3.8	108	-5.4	3.9	89	-6.0	4.2	106	-5.7	4.5	108	-6.0	4.5	87	-6.2	4.3	92	-5.6	4.3	92	-5.6	3.9
	B+B併用	0	-	-	1	-8.0	-	1	-2.0	-	3	-6.7	2.1	2	-6.5	2.1	3	-7.7	3.5	2	-11.5	0.7	3	-10.3	2.3	2	-10.5	0.7	3	-8.7	3.5
	B+B+他剤	3	-7.0	1.0	10	-7.2	4.5	14	-5.7	3.6	28	-7.2	3.7	28	-7.5	4.3	26	-5.8	4.4	28	-5.2	5.4	21	-6.0	5.5	20	-7.8	4.0	20	-5.6	4.3
	全体	19	-8.0	5.1	37	-6.2	4.5	52	-5.3	3.7	139	-5.8	3.9	119	-6.4	4.2	135	-5.8	4.4	138	-5.9	4.7	111	-6.2	4.5	114	-6.1	4.3	115	-5.7	3.9

単位：mmHg

CTD 5.3.5.4-1 表 3.5.1 を引用

表 2.7.6.4-12　眼圧変化率の推移（ベースライン眼圧の分類別）（有効性解析対象患者）

		眼圧測定時点（日）																											
		～1ヵ月 1< <=30			1～2ヵ月 30< <=60			2～3ヵ月 60< <=90			3～6ヵ月 90< <=180			6～9ヵ月 180< <=270			9～12ヵ月 270< <=360			12～15ヵ月 360< <=450			15～18ヵ月 450< <=540			18～21ヵ月 540< <=630			21ヵ月～ 630< <=745		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
低眼圧層未満	BMD	55	-11.3	16.1	170	-11.1	13.1	148	-9.2	15.6	394	-10.1	16.2	383	-9.2	17.4	390	-8.2	17.4	381	-9.3	17.0	353	-11.0	17.9	324	-10.1	16.6	329	-11.4	16.4
	B+B併用	1	-13.3	-	6	-9.0	9.6	1	-18.8	-	8	-5.5	7.0	7	-8.7	12.2	7	-9.4	3.6	8	-1.9	13.3	6	-8.7	6.9	5	-8.2	10.3	7	-12.7	11.0
	B+B+他剤	9	-14.9	12.1	33	-9.2	12.9	40	-6.8	16.8	87	-10.6	17.7	85	-8.0	16.9	84	-8.5	15.7	86	-8.8	17.6	75	-11.5	18.8	70	-11.7	17.6	67	-9.7	18.0
	全体	65	-11.8	15.4	209	-10.7	13.0	189	-8.7	15.8	489	-10.1	16.3	475	-9.0	17.3	481	-8.3	17.0	475	-9.1	17.0	434	-11.0	18.0	399	-10.4	16.7	403	-11.2	16.6
低眼圧層	BMD	9	-21.2	10.6	21	-11.9	7.5	25	-17.9	13.1	73	-18.3	13.5	66	-22.0	13.9	61	-20.4	14.9	74	-17.9	14.1	59	-19.8	14.6	59	-20.6	14.7	60	-21.6	13.6
	B+B併用	0	-	-	0	-	-	1	5.6	-	3	-5.2	10.7	3	-6.9	11.1	3	-14.1	7.9	3	-8.7	16.2	3	-8.9	2.9	3	2.2	22.7	3	-15.9	8.9
	B+B+他剤	1	-11.1	-	8	-17.7	15.5	9	-19.6	14.8	20	-17.3	12.8	20	-13.2	13.8	19	-15.2	11.5	21	-19.2	16.4	16	-17.2	17.3	18	-16.3	16.6	16	-16.5	14.9
	全体	10	-20.2	10.5	29	-13.5	10.3	35	-17.6	13.7	96	-17.7	13.3	89	-19.5	14.3	83	-19.0	14.1	98	-17.9	14.6	78	-18.9	14.9	80	-18.8	15.9	79	-20.3	13.8
中眼圧層	BMD	12	-24.9	13.0	13	-18.7	10.6	18	-14.6	14.0	50	-21.1	13.4	49	-20.4	11.5	49	-19.6	11.1	46	-21.2	13.8	42	-20.3	12.3	37	-22.5	12.8	32	-21.6	13.1
	B+B併用	0	-	-	1	-20.0	-	2	-9.6	6.6	3	-22.9	2.6	3	-12.9	15.6	3	-24.6	5.0	2	-20.0	28.3	2	-24.5	7.7	2	-26.9	4.4	2	-31.8	4.5
	B+B+他剤	2	-22.5	3.5	7	-19.8	12.6	3	-11.3	12.0	13	-15.3	13.3	12	-14.2	12.4	12	-9.6	12.9	13	-14.2	15.1	8	-21.8	11.7	8	-10.7	8.6	7	-18.5	7.0
	全体	14	-24.6	12.0	21	-19.1	10.7	23	-13.8	13.0	66	-20.1	13.2	64	-18.9	11.9	64	-18.0	11.9	61	-19.7	14.5	52	-20.7	11.9	47	-20.7	12.7	41	-21.5	12.2
高眼圧層	BMD	16	-31.3	19.1	26	-23.3	17.4	37	-21.1	14.8	108	-22.0	14.2	89	-24.0	14.2	106	-23.0	15.6	108	-23.8	15.1	87	-25.2	15.1	92	-23.1	15.4	92	-23.1	13.8
	B+B併用	0	-	-	1	-36.4	-	1	-8.0	-	3	-29.4	10.6	2	-28.2	11.6	3	-34.1	17.1	2	-49.0	1.4	3	-45.3	12.2	2	-45.0	7.1	3	-37.8	16.0
	B+B+他剤	3	-28.8	3.5	10	-27.7	16.5	14	-23.9	15.0	28	-29.3	13.7	28	-30.3	15.6	26	-23.5	17.8	28	-20.6	21.0	21	-23.6	19.9	20	-31.8	15.8	20	-23.3	18.0
	全体	19	-30.9	17.5	37	-24.8	16.9	52	-21.6	14.7	139	-23.6	14.3	119	-25.5	14.6	135	-23.4	16.1	138	-23.5	16.6	111	-25.4	16.3	114	-25.0	15.9	115	-23.5	14.7

単位：%

CTD 5.3.5.4-1 表 3.5.3 を引用

(5) 有効性の結論

投与開始以降評価終了までの間、眼圧変化値は、BMD 群−2.2±2.7〜−3.5±4.0 mmHg（最小値〜最大値、以下同様）、B+B 併用群−1.6±1.7〜−4.1±3.4 mmHg、B+B+他剤群−2.4±3.2〜−3.4±2.4 mmHg で推移し、眼圧変化率は、BMD 群−12.5±15.7%〜−17.5±17.6%、B+B 併用群−8.1±9.3%〜−20.9±14.8%、B+B+他剤群−12.3±16.4%〜−18.5±11.1%で推移し、いずれの治療グループにおいても、長期にわたる安定した眼圧下降効果が認められた。

有効性解析対象患者全体において因子別にみた場合、対象疾患別では、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障、続発緑内障及び高眼圧症で眼圧下降効果が認められ、その効果は続発緑内障及び高眼圧症、次いで原発開放隅角緑内障で高かった。ベースライン眼圧の分類別では、いずれの分類でも眼圧下降効果が認められ、その効果は高眼圧層、次いで中眼圧層で高かった。

4) 安全性

(1) 有害事象

a) 有害事象の要約

有害事象の要約（背景因子別）を表 2.7.6.4-13、副作用の要約（背景因子別）を表 2.7.6.4-14 に示した。

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

表 2.7.6.4-13　有害事象の要約（背景因子別）（安全性解析対象患者）

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

CTD 5.3.5.4-1 表 4.2.1 を引用

表 2.7.6.4-14　副作用の要約（背景因子別）（安全性解析対象患者）

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

CTD 5.3.5.4-1 表 4.2.2 を引用

b) 有害事象の表示

SOC、PT 別の有害事象の集計を表 2.7.6.4-15、副作用の集計を表 2.7.6.4-16 に示した。

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

PT 別の比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）有害事象は、発現割合が高かった順に、BMD 群ではアレルギー性結膜炎 83 例（8.0%）、眼圧上昇 46 例（4.5%）、結膜炎 23 例（2.2%）、B+B 併用群では眼圧上昇 2 例（6.9%）、B+B+他剤群では眼圧上昇 32 例（11.3%）、視野欠損 18 例（6.4%）、アレルギー性結膜炎 13 例（4.6%）、白内障 6 例（2.1%）であった。PT 別の比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）副作用は、B+B 併用群ではなく、BMD 群及び B+B+他剤群ではアレルギー性結膜炎であり、それぞれ 68 例（6.6%）及び 12 例（4.2%）であった。

表 2.7.6.4-15　SOC、PT 別有害事象の集計（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=1033		N=29		N=283		N=1345	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	272	225 (21.8)	4	4 (13.8)	68	55 (19.4)	344	284 (21.1)
眼の異常感	10	9 (0.9)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	12	11 (0.8)
眼精疲労	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.2)
眼瞼炎	20	18 (1.7)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)	24	22 (1.6)
アレルギー性眼瞼炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
白内障	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	6	6 (2.1)	13	13 (1.0)
霰粒腫	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
脈絡膜剥離	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
結膜濾胞	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
結膜出血	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.1)
結膜炎	24	23 (2.2)	1	1 (3.4)	2	2 (0.7)	27	26 (1.9)
アレルギー性結膜炎	90	83 (8.0)	1	1 (3.4)	14	13 (4.6)	105	97 (7.2)
角膜変性	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
角膜びらん	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	3	3 (0.2)
糖尿病網膜症	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
ドライアイ	12	12 (1.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	12	12 (0.9)
眼瞼紅斑	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼刺激	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.1)
眼痛	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.4)
眼瞼浮腫	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼瞼下垂	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	2	2 (0.1)
緑内障	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.1)
麦粒腫	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.4)
虹彩炎	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	3	3 (0.2)
流涙増加	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	3	2 (0.7)	4	3 (0.2)
黄斑浮腫	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	2	2 (0.1)
高眼圧症	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
視神経乳頭出血	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	2	2 (0.1)
羞明	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
後嚢部混濁	4	3 (0.3)	1	1 (3.4)	1	1 (0.4)	6	5 (0.4)

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=1033		N=29		N=283		N=1345	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害（続き）								
点状角膜炎	8	8 (0.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	8	8 (0.6)
網膜裂孔	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
網膜静脈閉塞	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	4	4 (0.3)
ぶどう膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
霧視	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (0.5)
視力低下	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	4	4 (0.3)
視野欠損	18	18 (1.7)	1	1 (3.4)	18	18 (6.4)	37	37 (2.8)
季節性アレルギー	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼の異物感	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.3)
結膜充血	18	18 (1.7)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)	22	22 (1.6)
眼そう痒症	3	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	2 (0.1)
眼部不快感	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
角膜障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
細菌性結膜炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼瞼内反	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
ヘルペス眼感染	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
網膜血管瘤	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
正常眼圧緑内障	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼瞼溝深化	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
心臓障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
うっ血性心不全	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
胃腸障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	3	3 (0.2)
下痢	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
口内乾燥	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	3	3 (0.2)
上咽頭炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	2	2 (0.1)
肺炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	3	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	2 (0.1)
大腿骨骨折	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
上腕骨骨折	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
腰椎骨折	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
臨床検査	55	46 (4.5)	3	2 (6.9)	35	33 (11.7)	93	81 (6.0)
眼圧上昇	55	46 (4.5)	3	2 (6.9)	34	32 (11.3)	92	80 (5.9)
視野検査異常	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
筋骨格硬直	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
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）	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
小脳腫瘍	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
神経系障害	11	10 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	13	12 (0.9)
浮動性めまい	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	5	5 (0.4)
頭痛	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.1)
脊髄症	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
傾眠	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	5	5 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.5.4-1 表 4.1.1 を改変

表 2.7.6.4-16　SOC、PT 別副作用の集計（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=1033		N=29		N=283		N=1345	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	166	146 (14.1)	1	1 (3.4)	31	29 (10.2)	198	176 (13.1)
眼の異常感	8	7 (0.7)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	10	9 (0.7)
眼瞼炎	15	14 (1.4)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)	19	18 (1.3)
アレルギー性眼瞼炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
結膜濾胞	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
結膜炎	14	14 (1.4)	1	1 (3.4)	1	1 (0.4)	16	16 (1.2)
アレルギー性結膜炎	74	68 (6.6)	0	0 (0.0)	12	12 (4.2)	86	80 (5.9)
ドライアイ	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.2)
眼瞼紅斑	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼刺激	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.1)
眼痛	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.2)
眼瞼浮腫	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼瞼下垂	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	2	2 (0.1)
虹彩炎	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	3	3 (0.2)
流涙増加	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
羞明	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
点状角膜炎	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (0.5)
網膜静脈閉塞	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
ぶどう膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
霧視	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (0.5)
視野欠損	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)	5	5 (0.4)
眼の異物感	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.2)
結膜充血	17	17 (1.6)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)	21	21 (1.6)
眼そう痒症	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
眼部不快感	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
角膜障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
胃腸障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	2	2 (0.1)
口内乾燥	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (0.1)
大腿骨骨折	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
上腕骨骨折	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
臨床検査	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)	7	7 (0.5)
眼圧上昇	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)	7	7 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
筋骨格硬直	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
神経系障害	9	9 (0.9)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	11	11 (0.8)
浮動性めまい	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	5	5 (0.4)
頭痛	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)
傾眠	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	5	5 (0.4)

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.5.4-1 表 4.1.2 を引用

c) 有害事象の分析

(a) 投与期間・発現時期別の有害事象及び副作用

投与期間・発現時期別の有害事象の要約を表 2.7.6.4-17、副作用の要約を表 2.7.6.4-18 に示した。

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

投与期間・発現時期別の副作用においても、同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.4-17　有害事象の要約（投与期間・発現時期別）（安全性解析対象患者）

			発現時期（日）									
			0 < <=90		90 < <=180		180 < <=360		360 < <=745		0 < <=745	
	投与期間（日）	対象例数	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
BMD	0 < <=90	115	42	37 (32.2)							42	37 (32.2)
	90< <=180	105	9	8 (7.6)	22	20 (19.0)					31	25 (23.8)
	180< <=360	123	6	6 (4.9)	10	9 (7.3)	62	55 (44.7)			78	63 (51.2)
	360<	690	20	19 (2.8)	21	18 (2.6)	44	37 (5.4)	112	95 (13.8)	197	144 (20.9)
	全体	1033	77	70 (6.8)	53	47 (4.5)	106	92 (8.9)	112	95 (9.2)	348	269 (26.0)
B+B併用	0 < <=90	6	1	1 (16.7)							1	1 (16.7)
	90< <=180	1	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)					0	0 (0.0)
	180< <=360	5	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (20.0)			1	1 (20.0)
	360<	17	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (11.8)	3	3 (17.6)	5	4 (23.5)
	全体	29	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	3	3 (10.3)	3	3 (10.3)	7	6 (20.7)
B+B +他剤	0 < <=90	39	10	9 (23.1)							10	9 (23.1)
	90< <=180	31	4	4 (12.9)	7	7 (22.6)					11	11 (35.5)
	180< <=360	45	3	3 (6.7)	3	3 (6.7)	20	17 (37.8)			26	23 (51.1)
	360<	168	4	3 (1.8)	5	5 (3.0)	18	18 (10.7)	34	24 (14.3)	61	43 (25.6)
	全体	283	21	19 (6.7)	15	15 (5.3)	38	35 (12.4)	34	24 (8.5)	108	86 (30.4)
全体	0 < <=90	160	53	47 (29.4)							53	47 (29.4)
	90< <=180	137	13	12 (8.8)	29	27 (19.7)					42	36 (26.3)
	180< <=360	173	9	9 (5.2)	13	12 (6.9)	83	73 (42.2)			105	87 (50.3)
	360<	875	24	22 (2.5)	26	23 (2.6)	64	57 (6.5)	149	122 (13.9)	263	191 (21.8)
	全体	1345	99	90 (6.7)	68	62 (4.6)	147	130 (9.7)	149	122 (9.1)	463	361 (26.8)

CTD 5.3.5.4-1 表 4.6.1 を引用

表 2.7.6.4-18　副作用の要約（投与期間・発現時期別）（安全性解析対象患者）

			発現時期（日）									
			0 < <=90		90 < <=180		180 < <=360		360 < <=745		0 < <=745	
	投与期間（日）	対象例数	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
BMD	0 < <=90	115	36	32 (27.8)							36	32 (27.8)
	90< <=180	105	4	4 (3.8)	15	13 (12.4)					19	17 (16.2)
	180< <=360	123	1	1 (0.8)	6	5 (4.1)	50	43 (35.0)			57	47 (38.2)
	360<	690	2	2 (0.3)	5	5 (0.7)	11	9 (1.3)	52	48 (7.0)	70	63 (9.1)
	全体	1033	43	39 (3.8)	26	23 (2.2)	61	52 (5.0)	52	48 (4.6)	182	159 (15.4)
B+B併用	0 < <=90	6	0	0 (0.0)							0	0 (0.0)
	90< <=180	1	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)					0	0 (0.0)
	180< <=360	5	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (20.0)			1	1 (20.0)
	360<	17	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	全体	29	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	1	1 (3.4)
B+B	0 < <=90	39	7	6 (15.4)							7	6 (15.4)
+他剤	90< <=180	31	1	1 (3.2)	5	5 (16.1)					6	6 (19.4)
	180< <=360	45	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	11	11 (24.4)			13	13 (28.9)
	360<	168	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	5	5 (3.0)	6	5 (3.0)	12	10 (6.0)
	全体	283	9	8 (2.8)	7	7 (2.5)	16	16 (5.7)	6	5 (1.8)	38	35 (12.4)
全体	0 < <=90	160	43	38 (23.8)							43	38 (23.8)
	90< <=180	137	5	5 (3.6)	20	18 (13.1)					25	23 (16.8)
	180< <=360	173	2	2 (1.2)	7	6 (3.5)	62	55 (31.8)			71	61 (35.3)
	360<	875	2	2 (0.2)	6	6 (0.7)	16	14 (1.6)	58	53 (6.1)	82	73 (8.3)
	全体	1345	52	47 (3.5)	33	30 (2.2)	78	69 (5.1)	58	53 (3.9)	221	195 (14.5)

CTD 5.3.5.4-1 表 4.6.2 を引用

(b) 発現時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の SOC、PT 別有害事象の集計を表 2.7.6.4-19、SOC、PT 別副作用の集計を表 2.7.6.4-20 に示した。

PT 別有害事象を発現時期全体でみた場合、比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）有害事象は、白内障、結膜炎、アレルギー性結膜炎、視野欠損、眼圧上昇であった。これらの事象は投与を続けることによりわずかに増加する傾向が認められたが、いずれも顕著ではなかった。

PT 別副作用を発現時期全体でみた場合も同様に、比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）副作用は、B+B 併用群ではなく、BMD 群及び B+B+他剤群ではアレルギー性結膜炎であり、投与を続けることによりわずかに増加する傾向が認められたが、いずれも顕著ではなかった。

表 2.7.6.4-19　SOC、PT 別有害事象の集計（発現時期別）（安全性解析対象患者）

	発現時期（日）																											
	0 < <=90						90 < <=180						180 < <=360						360 < <=745						0 < <=745			
	BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤	
	N=1033		N=29		N=283		N=918		N=23		N=244		N=813		N=22		N=213		N=690		N=17		N=168		N=1033		N=29		N=283	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	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	52	49 (4.7)	0	0 (0.0)	12	12 (4.2)	42	38 (4.1)	0	0 (0.0)	10	10 (4.1)	88	79 (9.7)	2	2 (9.1)	24	23 (10.8)	90	80 (11.6)	2	2 (11.8)	22	17 (10.1)	272	225 (21.8)	4	4 (13.8)	68	55 (19.4)
眼の異常感	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	3	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	10	9 (0.9)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)
眼精疲労	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼炎	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (0.9)	0	0 (0.0)	3	3 (1.4)	4	4 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	20	18 (1.7)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
アレルギー性眼瞼炎	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
白内障	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	3	3 (1.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.7)	0	0 (0.0)	3	3 (1.8)	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	6	6 (2.1)
霰粒腫	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
脈絡膜剥離	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)
結膜濾胞	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜出血	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	6 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	9	9 (1.1)	1	1 (4.5)	0	0 (0.0)	8	7 (1.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	24	23 (2.2)	1	1 (3.4)	2	2 (0.7)
アレルギー性結膜炎	12	12 (1.2)	0	0 (0.0)	3	3 (1.1)	12	12 (1.3)	0	0 (0.0)	2	2 (0.8)	28	28 (3.4)	0	0 (0.0)	7	7 (3.3)	38	34 (4.9)	1	1 (5.9)	2	2 (1.2)	90	83 (8.0)	1	1 (3.4)	14	13 (4.6)
角膜変性	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
角膜びらん	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
糖尿病網膜症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
ドライアイ	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	12	12 (1.2)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼刺激	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼痛	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	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)	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼下垂	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 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
緑内障	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	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)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
麦粒腫	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
虹彩炎	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
流涙増加	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	3	2 (0.7)
黄斑浮腫	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.5)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
高眼圧症	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
視神経乳頭出血	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 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
羞明	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
後嚢部混濁	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	1	1 (4.5)	0	0 (0.0)	2	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	4	3 (0.3)	1	1 (3.4)	1	1 (0.4)
点状角膜炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	8	8 (0.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
網膜裂孔	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)
ぶどう膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)

	発現時期（日）																											
	0 < <=90						90 < <=180						180 < <=360						360 < <=745						0 < <=745			
	BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤	
	N=1033		N=29		N=283		N=918		N=23		N=244		N=813		N=22		N=213		N=690		N=17		N=168		N=1033		N=29		N=283	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	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 (%)
眼傷害（続き）																												
霧視	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
視力低下	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)
視野欠損	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	8	8 (1.0)	0	0 (0.0)	7	7 (3.3)	6	6 (0.9)	1	1 (5.9)	8	8 (4.8)	18	18 (1.7)	1	1 (3.4)	18	18 (6.4)
季節性アレルギー	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼の異物感	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜充血	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	2	2 (0.8)	8	8 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.9)	3	3 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	18	18 (1.7)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
眼そう痒症	1	1 (0.1)	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)	2	2 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼部不快感	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
角膜障害	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼内反	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)
ヘルペス眼感染	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
網膜血管瘤	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
正常眼圧緑内障	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼溝深化	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)
心臓障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
うっ血性心不全	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)
下痢	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
口内乾燥	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)
感染症および寄生虫症	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	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)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
上咽頭炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
肺炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
大腿骨骨折	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
上腕骨骨折	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
腰椎骨折	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
臨床検査	14	14 (1.4)	1	1 (3.4)	5	5 (1.8)	8	8 (0.9)	0	0 (0.0)	5	5 (2.0)	15	14 (1.7)	1	1 (4.5)	13	12 (5.6)	18	15 (2.2)	1	1 (5.9)	12	11 (6.5)	55	46 (4.5)	3	2 (6.9)	35	33 (11.7)
眼圧上昇	14	14 (1.4)	1	1 (3.4)	5	5 (1.8)	8	8 (0.9)	0	0 (0.0)	5	5 (2.0)	15	14 (1.7)	1	1 (4.5)	13	12 (5.6)	18	15 (2.2)	1	1 (5.9)	11	10 (6.0)	55	46 (4.5)	3	2 (6.9)	34	32 (11.3)
視野検査異常	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格硬直	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

	発現時期（日）																											
	0 < <=90						90 < <=180						180 < <=360						360 < <=745						0 < <=745			
	BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤	
	N=1033		N=29		N=283		N=918		N=23		N=244		N=813		N=22		N=213		N=690		N=17		N=168		N=1033		N=29		N=283	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
小脳腫瘍	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	8	8 (0.8)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	11	10 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)
浮動性めまい	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
頭痛	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
脊髄症	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傾眠	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	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)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.7.1 を改変

表 2.7.6.4-20　SOC、PT 別副作用の集計（発現時期別）（安全性解析対象患者）

	発現時期（日）																											
	0 < <=90						90 < <=180						180 < <=360						360 < <=745						0 < <=745			
	BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤	
	N=1033		N=29		N=283		N=918		N=23		N=244		N=813		N=22		N=213		N=690		N=17		N=168		N=1033		N=29		N=283	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	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	33	30 (2.9)	0	0 (0.0)	5	5 (1.8)	24	22 (2.4)	0	0 (0.0)	6	6 (2.5)	58	50 (6.2)	1	1 (4.5)	14	14 (6.6)	51	47 (6.8)	0	0 (0.0)	6	5 (3.0)	166	146 (14.1)	1	1 (3.4)	31	29 (10.2)
眼の異常感	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	3	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	8	7 (0.7)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)
眼瞼炎	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	6 (0.7)	0	0 (0.0)	3	3 (1.4)	3	3 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	15	14 (1.4)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
アレルギー性眼瞼炎	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜濾胞	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	6 (0.7)	1	1 (4.5)	0	0 (0.0)	5	5 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	14	14 (1.4)	1	1 (3.4)	1	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	10	10 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	9	9 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.8)	24	24 (3.0)	0	0 (0.0)	6	6 (2.8)	31	27 (3.9)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	74	68 (6.6)	0	0 (0.0)	12	12 (4.2)
ドライアイ	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.3)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼刺激	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼痛	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼瞼下垂	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 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
虹彩炎	1	1 (0.1)	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)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
流涙増加	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
羞明	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
点状角膜炎	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)
ぶどう膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)
霧視	5	5 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
視野欠損	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 (0.1)	0	0 (0.0)	2	2 (0.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
眼の異物感	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	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)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
結膜充血	2	2 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	2	2 (0.8)	8	8 (1.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.9)	3	3 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	17	17 (1.6)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼部不快感	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
角膜障害	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
口内乾燥	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	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 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
大腿骨骨折	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
上腕骨骨折	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 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

	発現時期（日）																											
	0 < <=90						90 < <=180						180 < <=360						360 < <=745						0 < <=745			
	BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤		BMD		B+B併用		B+B+他剤	
	N=1033		N=29		N=283		N=918		N=23		N=244		N=813		N=22		N=213		N=690		N=17		N=168		N=1033		N=29		N=283	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	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 (%)
臨床検査	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	2	2 (0.9)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
眼圧上昇	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	2	2 (0.9)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	4	4 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格硬直	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	8	8 (0.8)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)	1	1 (0.1)	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)	9	9 (0.9)	0	0 (0.0)	2	2 (0.7)
浮動性めまい	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
頭痛	1	1 (0.1)	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)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傾眠	3	3 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)	1	1 (0.1)	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)	4	4 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.7.2 を引用

(c) 対象疾患別有害事象及び副作用

対象疾患別の SOC、PT 別有害事象及び副作用として、原発開放隅角緑内障を表 2.7.6.4-21 及び表 2.7.6.4-27、正常眼圧緑内障を表 2.7.6.4-22 及び表 2.7.6.4-28、原発閉塞隅角緑内障を表 2.7.6.4-23 及び表 2.7.6.4-29、続発緑内障を表 2.7.6.4-24 及び表 2.7.6.4-30、その他の緑内障を表 2.7.6.4-25（副作用を発現した患者はなし）、高眼圧症を表 2.7.6.4-26 及び表 2.7.6.4-31 に示した。複数の対象疾患は該当する患者がいなかった。

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

表 2.7.6.4-21　SOC、PT 別有害事象の集計（対象疾患：原発開放隅角緑内障）
（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=284		N=12		N=165		N=461	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	70	60 (21.1)	1	1 (8.3)	34	27 (16.4)	105	88 (19.1)
眼の異常感	2	2 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	3	3 (0.7)
眼精疲労	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼炎	4	4 (1.4)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	6	6 (1.3)
白内障	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	3	3 (0.7)
結膜出血	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
結膜炎	6	5 (1.8)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	7	6 (1.3)
アレルギー性結膜炎	28	28 (9.9)	1	1 (8.3)	8	8 (4.8)	37	37 (8.0)
ドライアイ	2	2 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.4)
眼痛	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼浮腫	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼下垂	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
緑内障	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
麦粒腫	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
虹彩炎	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.4)
流涙増加	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
黄斑浮腫	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.4)
点状角膜炎	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
網膜静脈閉塞	2	2 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	3	3 (0.7)
ぶどう膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
霧視	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
視力低下	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	2	2 (0.4)
視野欠損	6	6 (2.1)	0	0 (0.0)	11	11 (6.7)	17	17 (3.7)
結膜充血	4	4 (1.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	5	5 (1.1)
眼そう痒症	2	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (0.2)
眼瞼内反	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
ヘルペス眼感染	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
網膜血管瘤	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
心臓障害	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
うっ血性心不全	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
臨床検査	25	21 (7.4)	0	0 (0.0)	19	18 (10.9)	44	39 (8.5)
眼圧上昇	25	21 (7.4)	0	0 (0.0)	18	17 (10.3)	43	38 (8.2)
視野検査異常	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
筋骨格硬直	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=284		N=12		N=165		N=461	
	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）	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
小脳腫瘍	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
神経系障害	6	5 (1.8)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	8	7 (1.5)
浮動性めまい	2	2 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	3	3 (0.7)
頭痛	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
脊髄症	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
傾眠	2	2 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	3	3 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.1.1 を改変

表 2.7.6.4-22　SOC、PT 別有害事象の集計（対象疾患：正常眼圧緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=569		N=13		N=71		N=653	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	158	131 (23.0)	3	3 (23.1)	26	22 (31.0)	187	156 (23.9)
眼の異常感	7	6 (1.1)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	8	7 (1.1)
眼精疲労	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)
眼瞼炎	14	12 (2.1)	0	0 (0.0)	2	2 (2.8)	16	14 (2.1)
アレルギー性眼瞼炎	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
白内障	5	5 (0.9)	0	0 (0.0)	4	4 (5.6)	9	9 (1.4)
霰粒腫	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
結膜濾胞	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
結膜炎	17	17 (3.0)	1	1 (7.7)	1	1 (1.4)	19	19 (2.9)
アレルギー性結膜炎	47	43 (7.6)	0	0 (0.0)	6	5 (7.0)	53	48 (7.4)
角膜びらん	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	3	3 (0.5)
ドライアイ	9	9 (1.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	9	9 (1.4)
眼瞼紅斑	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼刺激	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼痛	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)
眼瞼下垂	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	1	1 (0.2)
緑内障	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
麦粒腫	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)
視神経乳頭出血	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	2	2 (0.3)
後嚢部混濁	4	3 (0.5)	1	1 (7.7)	1	1 (1.4)	6	5 (0.8)
点状角膜炎	5	5 (0.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.8)
網膜裂孔	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
霧視	5	5 (0.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.8)
視力低下	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)
視野欠損	10	10 (1.8)	1	1 (7.7)	4	4 (5.6)	15	15 (2.3)
季節性アレルギー	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼の異物感	4	4 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.6)
結膜充血	8	8 (1.4)	0	0 (0.0)	3	3 (4.2)	11	11 (1.7)
眼そう痒症	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼部不快感	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
角膜障害	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
正常眼圧緑内障	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼溝深化	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	1	1 (0.2)
胃腸障害	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	2	2 (0.3)
下痢	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	1	1 (0.2)
口内乾燥	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	3	3 (0.5)
上咽頭炎	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	2	2 (0.3)
肺炎	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
腰椎骨折	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
臨床検査	26	21 (3.7)	2	1 (7.7)	7	6 (8.5)	35	28 (4.3)
眼圧上昇	26	21 (3.7)	2	1 (7.7)	7	6 (8.5)	35	28 (4.3)
神経系障害	4	4 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.6)
浮動性めまい	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)
頭痛	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
傾眠	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.1.2 を引用

表 2.7.6.4-23　SOC、PT 別有害事象の集計（対象疾患：原発閉塞隅角緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=33		N=0		N=13		N=46	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	12	9 (27.3)	0	-	5	3 (23.1)	17	12 (26.1)
結膜炎	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
アレルギー性結膜炎	4	4 (12.1)	0	-	0	0 (0.0)	4	4 (8.7)
眼痛	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
虹彩炎	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
流涙増加	1	1 (3.0)	0	-	2	1 (7.7)	3	2 (4.3)
点状角膜炎	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
網膜静脈閉塞	0	0 (0.0)	0	-	1	1 (7.7)	1	1 (2.2)
視野欠損	0	0 (0.0)	0	-	2	2 (15.4)	2	2 (4.3)
結膜充血	2	2 (6.1)	0	-	0	0 (0.0)	2	2 (4.3)
細菌性結膜炎	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	2	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	2	1 (2.2)
大腿骨骨折	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
上腕骨骨折	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
臨床検査	2	2 (6.1)	0	-	2	2 (15.4)	4	4 (8.7)
眼圧上昇	2	2 (6.1)	0	-	2	2 (15.4)	4	4 (8.7)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.1.3 を引用

表 2.7.6.4-24　SOC、PT 別有害事象の集計（対象疾患：続発緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=41		N=1		N=30		N=72	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	5	3 (7.3)	0	0 (0.0)	3	3 (10.0)	8	6 (8.3)
脈絡膜剥離	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)	1	1 (1.4)
アレルギー性結膜炎	2	1 (2.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (1.4)
角膜変性	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)	1	1 (1.4)
ドライアイ	1	1 (2.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
眼刺激	1	1 (2.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
眼痛	1	1 (2.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
視野欠損	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)	1	1 (1.4)
臨床検査	1	1 (2.4)	0	0 (0.0)	6	6 (20.0)	7	7 (9.7)
眼圧上昇	1	1 (2.4)	0	0 (0.0)	6	6 (20.0)	7	7 (9.7)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.1.4 を引用

表 2.7.6.4-25　SOC、PT 別有害事象の集計（対象疾患：その他の緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=0		N=0		N=1		N=1	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
臨床検査	0	-	0	-	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
眼圧上昇	0	-	0	-	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.1.5 を引用

表 2.7.6.4-26　SOC、PT 別有害事象の集計（対象疾患：高眼圧症）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=104		N=3		N=3		N=110	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	27	22 (21.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	27	22 (20.0)
眼の異常感	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
眼瞼炎	2	2 (1.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.8)
白内障	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
結膜出血	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
アレルギー性結膜炎	9	7 (6.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	9	7 (6.4)
糖尿病網膜症	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
麦粒腫	2	2 (1.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.8)
高眼圧症	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
羞明	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
点状角膜炎	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
霧視	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
視野欠損	2	2 (1.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.8)
結膜充血	4	4 (3.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (3.6)
臨床検査	1	1 (1.0)	1	1 (33.3)	0	0 (0.0)	2	2 (1.8)
眼圧上昇	1	1 (1.0)	1	1 (33.3)	0	0 (0.0)	2	2 (1.8)
神経系障害	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
傾眠	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.1.6 を引用

表 2.7.6.4-27　SOC、PT 別副作用の集計（対象疾患：原発開放隅角緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=284		N=12		N=165		N=461	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	40	40 (14.1)	0	0 (0.0)	16	14 (8.5)	56	54 (11.7)
眼の異常感	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.4)
眼瞼炎	3	3 (1.1)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	5	5 (1.1)
結膜炎	3	3 (1.1)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	4	4 (0.9)
アレルギー性結膜炎	21	21 (7.4)	0	0 (0.0)	8	8 (4.8)	29	29 (6.3)
ドライアイ	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼痛	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼浮腫	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼下垂	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
虹彩炎	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.4)
点状角膜炎	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
ぶどう膜炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
霧視	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
視野欠損	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	2	2 (0.4)
結膜充血	4	4 (1.4)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	5	5 (1.1)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	1	1 (0.2)
臨床検査	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	3	3 (0.7)
眼圧上昇	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	3	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
筋骨格硬直	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
神経系障害	5	5 (1.8)	0	0 (0.0)	2	2 (1.2)	7	7 (1.5)
浮動性めまい	2	2 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	3	3 (0.7)
頭痛	1	1 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
傾眠	2	2 (0.7)	0	0 (0.0)	1	1 (0.6)	3	3 (0.7)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.2.1 を引用

表 2.7.6.4-28　SOC、PT 別副作用の集計（対象疾患：正常眼圧緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=569		N=13		N=71		N=653	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	97	84 (14.8)	1	1 (7.7)	11	11 (15.5)	109	96 (14.7)
眼の異常感	7	6 (1.1)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	8	7 (1.1)
眼瞼炎	10	9 (1.6)	0	0 (0.0)	2	2 (2.8)	12	11 (1.7)
アレルギー性眼瞼炎	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
結膜濾胞	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
結膜炎	11	11 (1.9)	1	1 (7.7)	0	0 (0.0)	12	12 (1.8)
アレルギー性結膜炎	40	37 (6.5)	0	0 (0.0)	4	4 (5.6)	44	41 (6.3)
ドライアイ	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼紅斑	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼刺激	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼痛	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼瞼下垂	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	1	1 (0.2)
点状角膜炎	4	4 (0.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (0.6)
霧視	5	5 (0.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (0.8)
眼の異物感	3	3 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.5)
結膜充血	8	8 (1.4)	0	0 (0.0)	3	3 (4.2)	11	11 (1.7)
眼そう痒症	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
眼部不快感	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
角膜障害	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
胃腸障害	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
口内乾燥	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)
臨床検査	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	3	3 (0.5)
眼圧上昇	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)	3	3 (0.5)
神経系障害	3	3 (0.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (0.5)
浮動性めまい	2	2 (0.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (0.3)
傾眠	1	1 (0.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.2)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.2.2 を引用

表 2.7.6.4-29　SOC、PT 別副作用の集計（対象疾患：原発閉塞隅角緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=33		N=0		N=13		N=46	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	9	7 (21.2)	0	-	3	3 (23.1)	12	10 (21.7)
アレルギー性結膜炎	3	3 (9.1)	0	-	0	0 (0.0)	3	3 (6.5)
眼痛	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
虹彩炎	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
流涙増加	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
点状角膜炎	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
網膜静脈閉塞	0	0 (0.0)	0	-	1	1 (7.7)	1	1 (2.2)
視野欠損	0	0 (0.0)	0	-	2	2 (15.4)	2	2 (4.3)
結膜充血	2	2 (6.1)	0	-	0	0 (0.0)	2	2 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	2	1 (2.2)
大腿骨骨折	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)
上腕骨骨折	1	1 (3.0)	0	-	0	0 (0.0)	1	1 (2.2)

MedDRA/J Version 21.1

CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.2.3 を引用

表 2.7.6.4-30　SOC、PT 別副作用の集計（対象疾患：続発緑内障）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=41		N=1		N=30		N=72	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	4	2 (4.9)	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)	5	3 (4.2)
アレルギー性結膜炎	2	1 (2.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (1.4)
ドライアイ	1	1 (2.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
眼刺激	1	1 (2.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
視野欠損	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)	1	1 (1.4)
臨床検査	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)	1	1 (1.4)
眼圧上昇	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (3.3)	1	1 (1.4)

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.2.4 を引用

表 2.7.6.4-31　SOC、PT 別副作用の集計（対象疾患：高眼圧症）（安全性解析対象患者）

	BMD		B+B併用		B+B+他剤		全体	
	N=104		N=3		N=3		N=110	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
眼障害	16	13 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	16	13 (11.8)
眼瞼炎	2	2 (1.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (1.8)
アレルギー性結膜炎	8	6 (5.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	8	6 (5.5)
羞明	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
点状角膜炎	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
霧視	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
結膜充血	3	3 (2.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (2.7)
神経系障害	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
傾眠	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)

MedDRA/J Version 21.1
CTD 5.3.5.4-1 表 4.3.2.6 を引用

(d) 前治療の実施状況・投与期間別有害事象及び副作用

前治療の実施状況・投与期間別の有害事象の要約を表 2.7.6.4-32、副作用の要約を表 2.7.6.4-33 に示した。

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

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

表 2.7.6.4-32　有害事象の要約（前治療の実施状況・投与期間別）（安全性解析対象患者）

		投与期間（日）											
		0 < <=90			90 < <=180			180 < <=360			360 <		
	前治療の実施状況	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)
BMD	前治療で効果不十分	32	11	10 (31.3)	29	5	4 (13.8)	39	23	19 (48.7)	203	70	46 (22.7)
	前治療を使用できない	15	10	8 (53.3)	16	4	4 (25.0)	22	16	13 (59.1)	121	48	36 (29.8)
	未治療	68	21	19 (27.9)	60	22	17 (28.3)	62	39	31 (50.0)	366	79	62 (16.9)
	全体	115	42	37 (32.2)	105	31	25 (23.8)	123	78	63 (51.2)	690	197	144 (20.9)
B+B併用	前治療で効果不十分	6	1	1 (16.7)	1	0	0 (0.0)	4	1	1 (25.0)	15	5	4 (26.7)
	前治療を使用できない	0	0	-	0	0	-	1	0	0 (0.0)	0	0	-
	未治療	0	0	-	0	0	-	0	0	-	2	0	0 (0.0)
	全体	6	1	1 (16.7)	1	0	0 (0.0)	5	1	1 (20.0)	17	5	4 (23.5)
B+B+他剤	前治療で効果不十分	38	10	9 (23.7)	30	11	11 (36.7)	44	26	23 (52.3)	166	61	43 (25.9)
	前治療を使用できない	0	0	-	0	0	-	1	0	0 (0.0)	2	0	0 (0.0)
	未治療	1	0	0 (0.0)	1	0	0 (0.0)	0	0	-	0	0	-
	全体	39	10	9 (23.1)	31	11	11 (35.5)	45	26	23 (51.1)	168	61	43 (25.6)
全体	前治療で効果不十分	76	22	20 (26.3)	60	16	15 (25.0)	87	50	43 (49.4)	384	136	93 (24.2)
	前治療を使用できない	15	10	8 (53.3)	16	4	4 (25.0)	24	16	13 (54.2)	123	48	36 (29.3)
	未治療	69	21	19 (27.5)	61	22	17 (27.9)	62	39	31 (50.0)	368	79	62 (16.8)
	全体	160	53	47 (29.4)	137	42	36 (26.3)	173	105	87 (50.3)	875	263	191 (21.8)

CTD 5.3.5.4-1 表 4.4.1 を引用

表 2.7.6.4-33　副作用の要約（前治療の実施状況・投与期間別）（安全性解析対象患者）

		投与期間（日）											
		0 < <=90			90 < <=180			180 < <=360			360 <		
	前治療の実施状況	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)	対象例数	件数	例数 (%)
BMD	前治療で効果不十分	32	8	8 (25.0)	29	2	2 (6.9)	39	20	17 (43.6)	203	29	23 (11.3)
	前治療を使用できない	15	8	6 (40.0)	16	2	2 (12.5)	22	10	9 (40.9)	121	13	13 (10.7)
	未治療	68	20	18 (26.5)	60	15	13 (21.7)	62	27	21 (33.9)	366	28	27 (7.4)
	全体	115	36	32 (27.8)	105	19	17 (16.2)	123	57	47 (38.2)	690	70	63 (9.1)
B+B併用	前治療で効果不十分	6	0	0 (0.0)	1	0	0 (0.0)	4	1	1 (25.0)	15	0	0 (0.0)
	前治療を使用できない	0	0	-	0	0	-	1	0	0 (0.0)	0	0	-
	未治療	0	0	-	0	0	-	0	0	-	2	0	0 (0.0)
	全体	6	0	0 (0.0)	1	0	0 (0.0)	5	1	1 (20.0)	17	0	0 (0.0)
B+B+他剤	前治療で効果不十分	38	7	6 (15.8)	30	6	6 (20.0)	44	13	13 (29.5)	166	12	10 (6.0)
	前治療を使用できない	0	0	-	0	0	-	1	0	0 (0.0)	2	0	0 (0.0)
	未治療	1	0	0 (0.0)	1	0	0 (0.0)	0	0	-	0	0	-
	全体	39	7	6 (15.4)	31	6	6 (19.4)	45	13	13 (28.9)	168	12	10 (6.0)
全体	前治療で効果不十分	76	15	14 (18.4)	60	8	8 (13.3)	87	34	31 (35.6)	384	41	33 (8.6)
	前治療を使用できない	15	8	6 (40.0)	16	2	2 (12.5)	24	10	9 (37.5)	123	13	13 (10.6)
	未治療	69	20	18 (26.1)	61	15	13 (21.3)	62	27	21 (33.9)	368	28	27 (7.3)
	全体	160	43	38 (23.8)	137	25	23 (16.8)	173	71	61 (35.3)	875	82	73 (8.3)

CTD 5.3.5.4-1 表 4.4.2 を引用

d) 死亡、その他の重篤な有害事象

(a) 死亡

B+B 併用群及び B+B+他剤群では死亡は認められなかった。BMD 群では死亡に至った有害事象としてうっ血性心不全及び肺炎が各 1 例に認められたが、BMD との因果関係は否定された。いずれの患者も眼障害の有害事象はなかった（CTD 5.3.5.4-1 付表 7.11 及び 7.12 参照）。

(b) その他の重篤な有害事象

B+B 併用群では重篤な有害事象は認められなかった。BMD 群では 7 例 10 件（視野欠損 3 件、白内障、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞、大腿骨骨折、上腕骨骨折、小脳腫瘍及び腰椎骨折各 1 件）、B+B+他剤群では 11 例 13 件（眼圧上昇 7 件、視野欠損 3 件、視野低下、角膜変性及び網膜静脈閉塞各 1 件）に重篤な有害事象が認められた。B+B+他剤群で認めた眼圧上昇 7 件のうち 2 件は BMD との因果関係が否定されず、1 件は BMD 及び BZM との因果関係が否定されなかった。また、BMD 群の大腿骨骨折及び上腕骨骨折は同一の患者に発現したものであり、いずれも BMD との因果関係が否定されなかった（CTD 5.3.5.4-1 付表 7.13 参照）。

(2) 妊娠

投与開始後に妊娠が判明した患者が 1 例（BMD 群）認められたが、安全性に問題となる事象は認められなかった。また、観察期間が 1 年未満であることから、有効性評価の対象とならなかった。分娩及び産後の状況、出生児の状況について追跡調査を行ったが、詳細な情報を得ることはできなかった（CTD 5.3.5.4-1 付表 7.1、7.11、7.15、CTD 5.3.6-1 参照）。

(3) 安全性の結論

安全性解析対象患者 1345 例全体における有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ BMD 群 269 例（26.0%）及び 159 例（15.4%）、B+B 併用群 6 例（20.7%）及び 1 例（3.4%）、B+B+他剤群 86 例（30.4%）及び 35 例（12.4%）であった。有害事象及び副作用ともに、治療グループ間で大きな差はなかった。PT 別の比較的よくみられる（2%以上かつ 2 例以上）有害事象は、BMD 群でアレルギー性結膜炎、眼圧上昇、結膜炎、B+B 併用群で眼圧上昇、B+B+他剤群で眼圧上昇、視野欠損、アレルギー性結膜炎、白内障であり、PT 別の比較的よくみられる（2%以上かつ 2 例以上）副作用は、B+B 併用群ではなく、BMD 群及び B+B+他剤群でアレルギー性結膜炎であった。

PT 別有害事象を発現時期別にみた場合、比較的よくみられる（いずれかの治療グループで 2%以上かつ 2 例以上）有害事象である白内障、結膜炎、アレルギー性結膜炎、視野欠損、眼圧上昇は、投与を続けることによりわずかに増加する傾向が認められたが、いずれも顕著ではなかった。

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

前治療の実施状況別の有害事象を投与期間別にみた場合、BMD 群では、前治療を使用できない患者の発現割合が効果不十分や未治療の患者と比較して高い傾向にあったが、大

きな差ではなかった。B+B 併用群及び B+B+他剤群はほとんどの患者が「前治療で効果不十分」であった。

死亡に至った有害事象として BMD 群 2 例にうっ血性心不全及び肺炎が各 1 件が認められたが、BMD との因果関係は否定された。いずれの患者も眼障害の有害事象はなかった。

その他の重篤な有害事象として、B+B+他剤群 11 例 13 件（眼圧上昇 7 件、視野欠損 3 件、視野低下、角膜変性及び網膜静脈閉塞各 1 件）、BMD 群 7 例 10 件（視野欠損 3 件、白内障、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞、大腿骨骨折、上腕骨骨折、小脳腫瘍及び腰椎骨折各 1 件）を認めた。B+B+他剤群で認めた眼圧上昇 7 件のうち、2 件は BMD との因果関係が否定されず、1 件は BMD 及び BZM との因果関係が否定されなかった。また、BMD 群の大腿骨骨折及び上腕骨骨折（同一の患者）は、いずれも BMD との因果関係が否定されなかった。B+B 併用群では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

使用成績調査のデータを用いた集計解析の結果、BMD 及び BZM を併用することで、長期にわたる安定した眼圧下降効果が得られることを確認した。

長期投与による有害事象又は副作用の発現割合は、BMD と BZM を併用した群と BMD 群で大きな差はなく、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.4.4 付録

該当なし。