グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

2.7

臨床概要

2.7.1

生物薬剤学試験及び関連する分析法

興和株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....3
2.7.1.1 背景及び概観.....3
2.7.1.1.1 製剤開発過程.....3
2.7.1.1.2 分析法の概観.....3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....3
2.7.1.4 付録.....3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液の開発に際し、*in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性、生物学的利用率、生物学的同等性、並びに *in vitro* 溶出特性などの生物薬剤学的な検討は実施していない。

2.7.1.1.2 分析法の概観

健康成人日本人男性を対象として実施した臨床薬理試験（K-232-04 試験）にて、リパスジル未変化体、リパスジルの主代謝物 M1（イソキノリン環 1 位の水酸化体）及びブリモニジン未変化体の血漿中濃度を測定した。測定は、事前に実施した濃度測定法バリデーション試験に基づき、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により実施した。血漿中濃度の定量下限値は、リパスジル未変化体及び代謝物 M1 が 0.100 ng/mL、ブリモニジン未変化体は 2.00 pg/mL であった。（資料 5.3.1.4-1）

また、K-232-04 試験に先立ち、血漿中のリパスジル未変化体、代謝物 M1 及びブリモニジン未変化体の長期保存安定性試験を実施し、- 20˚C 及び- 80˚C 条件下での 3 ヵ月及び 6 ヵ月の保存安定性を認めた。（資料 5.3.1.4-2）

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学的な試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学的な試験は実施していない。

2.7.1.4 付録

該当なし。

グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

2.7

臨床概要

2.7.2

臨床薬理試験

興和株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 臨床薬理試験（K-232-04） 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.2.4 特別な試験 11
2.7.2.5 付録 11

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$AUC_{0-\tau}$	Area Under the Curve up to time τ	時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
M1	1-hydroxy-K-115	リパスジルの代謝物（イソキノリン環 1 位の水酸化体）
PROBE	Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint	-
$t_{1/2}$	Terminal half-life	生物学的半減期
tmax	Time of maximum concentration	最高濃度到達時間
ブリモニジン点眼液	-	ブリモニジン酒石酸塩点眼液
リパスジル点眼液	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

実施した試験の概略を表 2.7.2-1 に示した。リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（以下、本剤）では、臨床薬理試験は 1 試験であった。

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2-1 臨床薬理試験の概略

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	資料番号 (評価/参考)	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与群 投与方法 投与経路	被験者数	健康成人又は患者の診断名	投与期間
臨床薬理試験	K-232-04	5.3.3.1-1 評価資料	薬物動態 安全性 眼圧に対する影響	単施設 無作為化 PROBE 法 3 群 3 期クロスオーバー法	K-232 リパスジル ブリモニジン 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	18 例	健康成人 日本人男性	各投与期 8 日間

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液、 リパスジル: リパスジル点眼液 0.4%、 ブリモニジン: ブリモニジン点眼液 0.1%

資料 5.2 から引用・作成

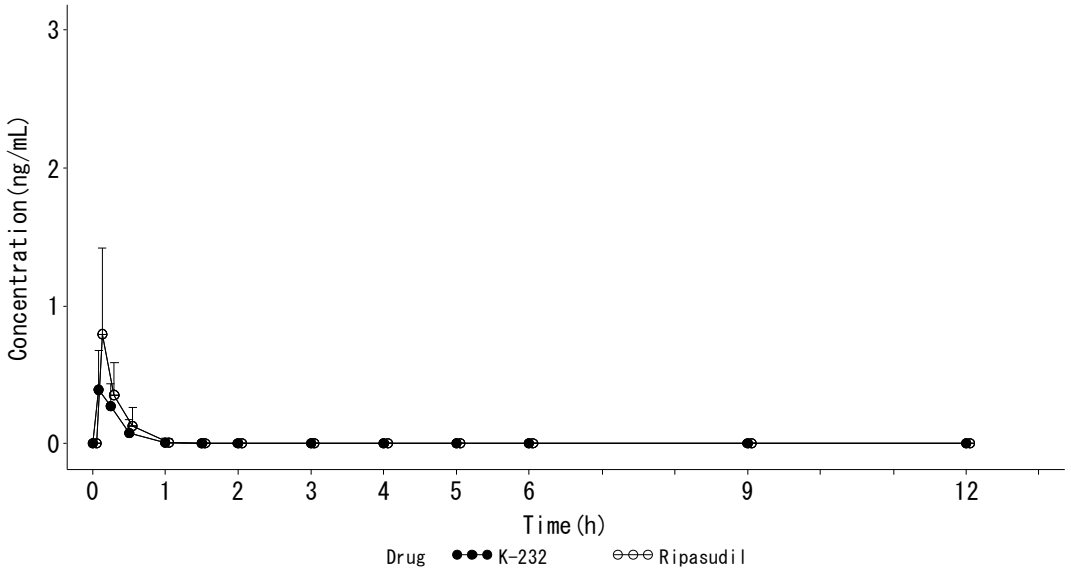
2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬理試験（K-232-04）

健康成人日本人男性に本剤を両眼に 1 滴ずつ 1 日 2 回 8 日間反復投与したときのリパスジル未変化体、リパスジルの主代謝物（M1）及びブリモニジン未変化体の血漿中濃度を測定し、リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の単独投与を対照に薬物動態を検討した。

(1) リパスジル未変化体

Day 8 の本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群のリパスジル未変化体の平均血漿中濃度推移のノーマルスケールを図 2.7.2-1、対数スケールを図 2.7.2-2、薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示した。本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群ともに、リパスジル未変化体は朝点眼 1.5 時間以降で全被験者が定量限界未満であった。

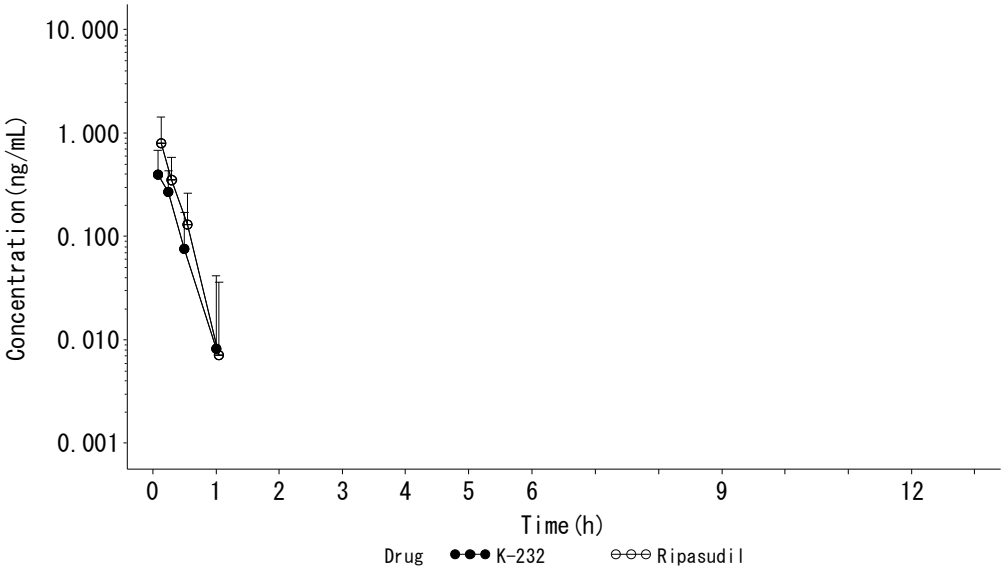


(Mean + SD)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-1 から引用

図 2.7.2-1 リパスジル未変化体の平均血漿中濃度推移（ノーマルスケール）



(Mean + SD)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-2 から引用

図 2.7.2-2 リパスジル未変化体の平均血漿中濃度推移（対数スケール）

表 2.7.2-2 リパスジル未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	n	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng･h/mL)	tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
K-232	17	0.3461	0.1064	0.083	0.325※
Ripasudil	17	0.6093	0.1700	0.083	0.250※

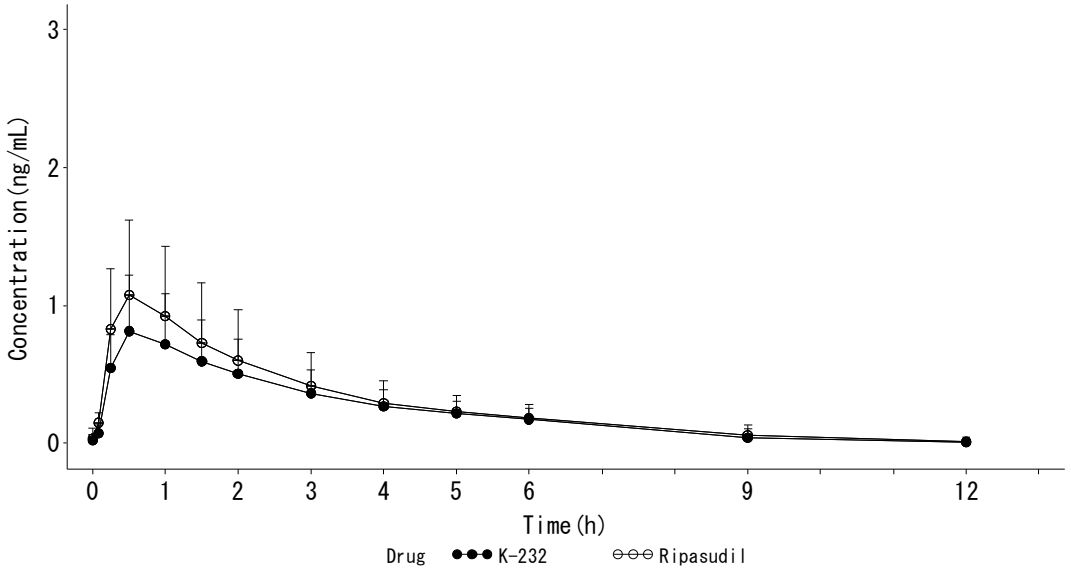
Cmax, $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値、tmax: 中央値、$t_{1/2}$: 算術平均値　※ n=1

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-3、表 11-4、表 11-5、表 11-6 から引用・作成

(2) リパスジル代謝物（M1）

Day 8 の本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群のリパスジル代謝物（M1）の平均血漿中濃度推移のノーマルスケールを図 2.7.2-3、対数スケールを図 2.7.2-4、薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示した。

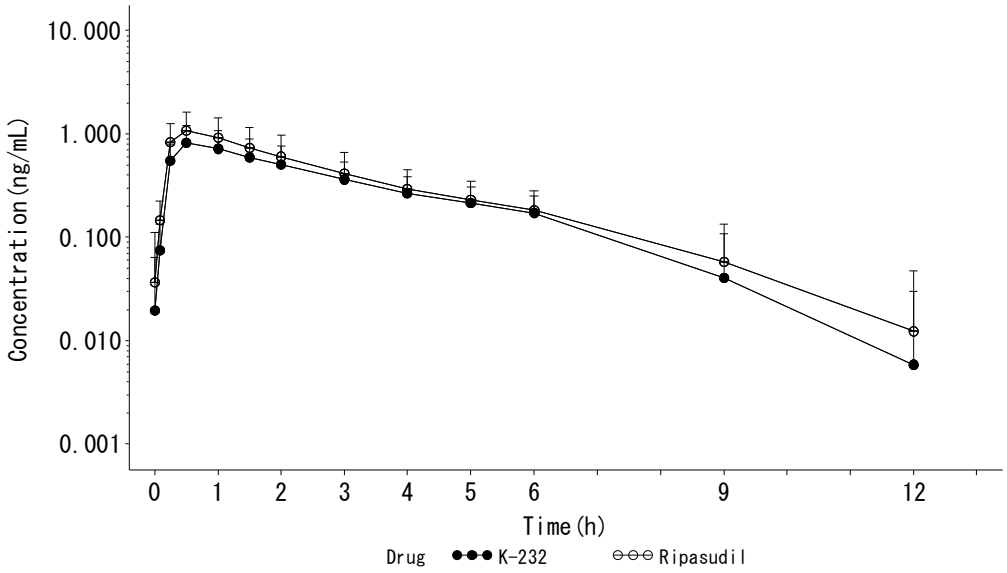


(Mean + SD)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-3 から引用

図 2.7.2-3 リパスジル代謝物（M1）の平均血漿中濃度推移（ノーマルスケール）



(Mean + SD)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-4 から引用

図 2.7.2-4 リパスジル代謝物（M1）の平均血漿中濃度推移（対数スケール）

表 2.7.2-3 リパスジル代謝物（M1）の薬物動態パラメータ

投与群	n	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng･h/mL)	tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
K-232	17	0.7379	2.4998	0.500	3.096
Ripasudil	17	0.9643	2.9351	0.500	3.264

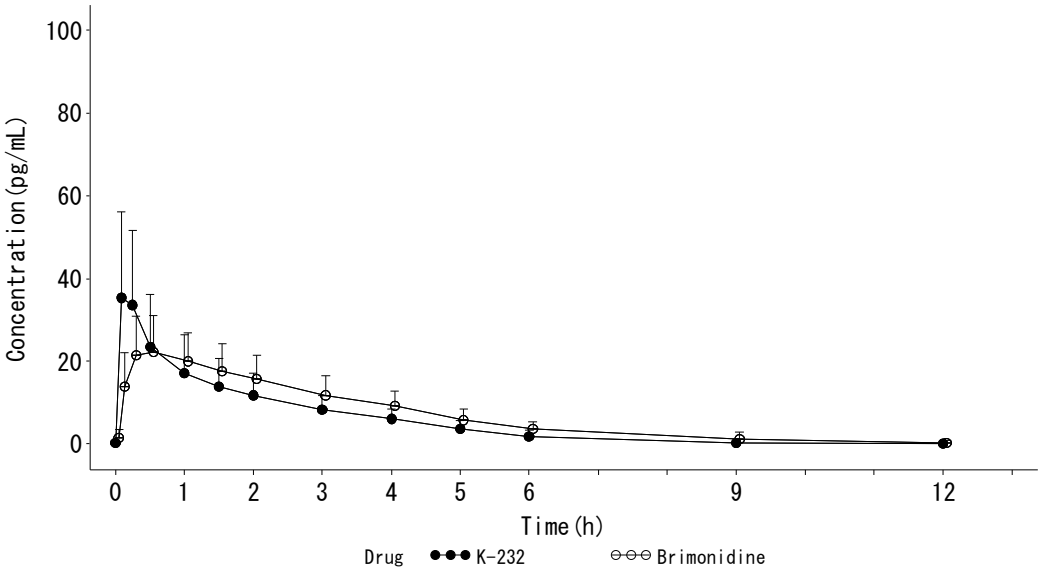
Cmax, $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値、tmax: 中央値、$t_{1/2}$: 算術平均値

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-3、表 11-4、表 11-5、表 11-6 から引用・作成

(3) ブリモニジン未変化体

Day 8 の本剤投与群及びブリモニジン点眼液 0.1%投与群のブリモニジン未変化体の平均血漿中濃度推移のノーマルスケールを図 2.7.2-5、対数スケールを図 2.7.2-6、薬物濃度パラメータを表 2.7.2-4 に示した。本剤投与群の方がブリモニジン点眼液 0.1%投与群よりも早く最高血漿中濃度に到達し、また濃度も高い傾向が認められたが、平均値の傾向とは異なる被験者も散見された。

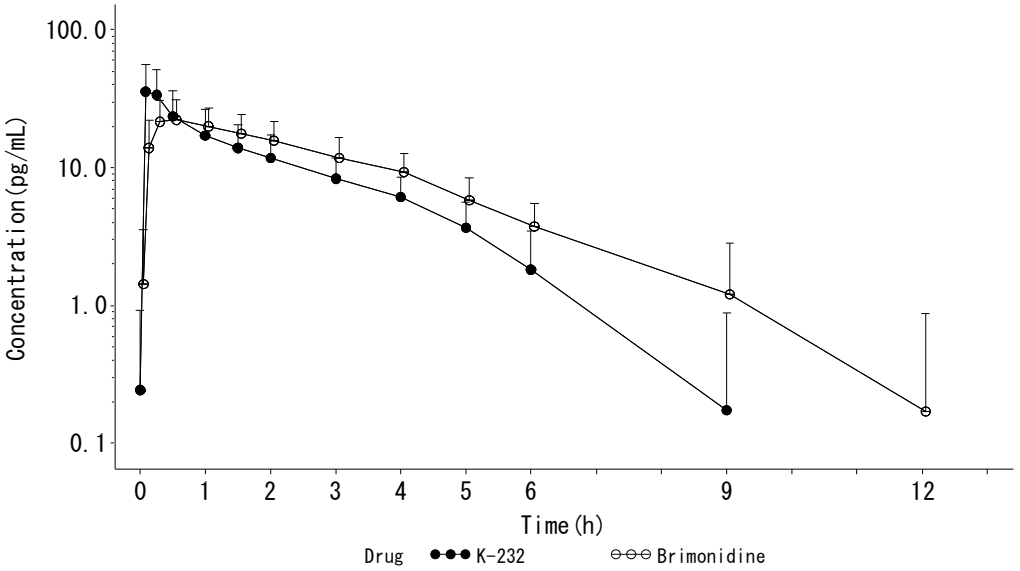


(Mean + SD)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-5 から引用

図 2.7.2-5 ブリモニジン未変化体の平均血漿中濃度推移（ノーマルスケール）



(Mean + SD)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-6 から引用

図 2.7.2-6 ブリモニジン未変化体の平均血漿中濃度推移（対数スケール）

表 2.7.2-4 ブリモニジン未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	n	Cmax (pg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (pg･h/mL)	tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
K-232	17	33.751	59.983	0.083	1.903
Brimonidine	17	22.246	76.967	0.500	2.087

Cmax, $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値、tmax: 中央値、$t_{1/2}$: 算術平均値

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-3、表 11-4、表 11-5、表 11-6 から引用・作成

(4) 本剤と各単剤の薬物動態の比較

Day 8 の本剤と各単剤との Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比と 90%信頼区間を表 2.7.2-5 に示した。

表 2.7.2-5 Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比及び 90%信頼区間

投与群	測定対象成分	Parameter	Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper
K-232/Ripasudil	Ripasudil	Cmax	0.577	0.462	0.721
		$AUC_{0-\tau}$	0.638	0.503	0.809
K-232/Ripasudil	M1	Cmax	0.773	0.694	0.861
		$AUC_{0-\tau}$	0.864	0.768	0.973
K-232/Brimonidine	Brimonidine	Cmax	1.515	1.213	1.892
		$AUC_{0-\tau}$	0.779	0.623	0.974

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-7 から引用・作成

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理試験は 1 試験であるため、該当なし。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

2.7

臨床概要

2.7.3

臨床的有効性

興和株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性.....4
2.7.3.1 背景及び概観.....4
2.7.3.1.1 有効性評価の計画.....6
2.7.3.1.2 有効性の評価方法.....7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....9
2.7.3.2.1 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）.....9
2.7.3.2.2 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）.....10
2.7.3.2.3 第 III 相長期投与試験（K-232-03）.....11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....13
2.7.3.3.1 試験対象集団.....13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....25
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....29
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....30
2.7.3.6 付録.....32
2.7.3.7 引用文献.....32

2.7.3 臨床的有効性

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitor	炭酸脱水酵素阻害薬
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
EP2 作動薬	-	選択的 EP2 受容体作動薬
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
IOP	Intraocular Pressure	眼圧
ΔIOPtime-match	-	ベースラインに対する各時期の同一測定時点の眼圧変化量
OH	Ocular Hypertension	高眼圧症
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
POAG	Primary Open Angle Glaucoma	原発開放隅角緑内障
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
β 遮断薬	-	交感神経 β 受容体遮断薬
ブリモニジン点眼液	-	ブリモニジン酒石酸塩点眼液
リパスジル点眼液	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（以下、本剤）の有効性を評価した臨床試験の概略を表 2.7.3-1 に示した。

本剤の有効性の評価は、リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を対象にリパスジル点眼液 0.4%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性を検証した第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を対象にブリモニジン点眼液 0.1%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性を検証した第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象（色素緑内障は組入れなし）に本剤を 52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用したときの眼圧下降効果を検討した第 III 相長期投与試験（K-232-03）の 3 試験の結果に基づいて行った。

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験の概略

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	資料番号 (評価/参考)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	投与群 投与方法 投与経路	有効性解析対象(FAS) 被験者数	健康成人又は患者の診断名	投与期間
比較対照試験	K-232-01	5.3.5.1-1 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 リパスジル 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	206 例 K-232 103 例 リパスジル 103 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
比較対照試験	K-232-02	5.3.5.1-2 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 単遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 ブリモニジン リパスジル、ブリモニジン併用 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	282 例 K-232 113 例 ブリモニジン 113 例 併用 56 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
長期投与試験	K-232-03	5.3.5.2-1 評価資料	長期投与での安全性及び有効性	多施設共同 オープン 長期投与	K-232 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与 (指定併用薬は各薬剤の用法及び用量に従う)	179 例 PG 併用 48 例 PG、β 併用 44 例 PG、β、CAI 併用 41 例 その他(併用なしを含む) 46 例	POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者	52 週間

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液、リパスジル: リパスジル点眼液 0.4%、ブリモニジン: ブリモニジン点眼液 0.1%

PG: PG 関連薬、β: β 遮断薬

資料 5.2 から引用・作成

2.7.3.1.1 有効性評価の計画

(1) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を対象に、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間投与したときの眼圧下降効果についてリパスジル点眼液 0.4%を比較対照に検証することを目的とした。

治験デザインは、多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は計 200 例（本剤群：100 例、リパスジル群：100 例）とした。

同意取得後、スクリーニング期検査開始時からリパスジル点眼液 0.4%を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間以上投与した。その後、スクリーニング期中の眼圧確認時（Day -14～-1）と治療期開始時（Day 1）にそれぞれ 1 度ずつ、計 2 度の 9 時の眼圧を確認した。スクリーニング期中の検査結果を含めて治療期開始時に選択基準及び除外基準から適格性の確認を行い、適格であった被験者に対し、本剤群、リパスジル群に 1:1 の比率で割り付けた。治療期では、それぞれの群に割り当てられた治験薬を、1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間投与した。有効性の主要評価項目は治療期 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match とした。なお、同意が得られた被験者には点眼 7 時間後の眼圧を測定した。

(2) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対し、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間投与したときの眼圧下降効果について、ブリモニジン点眼液 0.1%を比較対照に検証すること、また、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%併用時の眼圧下降効果を確認することを目的とした。

治験デザインは、多施設共同、無作為化、単遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験とした。計画時被験者数は計 250 例（本剤群：100 例、ブリモニジン群：100 例、併用群：50 例）とした。

同意取得後、スクリーニング期検査開始時からブリモニジン点眼液 0.1%を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間以上投与した。その後、スクリーニング期中の眼圧確認時（Day -14～-1）と治療期開始時（Day 1）にそれぞれ 1 度ずつ、計 2 度の 9 時の眼圧を確認した。スクリーニング期中の検査結果を含めて治療期開始時に選択基準及び除外基準から適格性の確認を行い、適格であった被験者に対し、本剤群、ブリモニジン群又は併用群に 2:2:1 の比率で割り付けた。治療期では、それぞれの群に割り当てられた治験薬を、1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間投与した。有効性の主要評価項目は治療期 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match とした。なお、同意が得られた被験者には点眼 7 時間後の眼圧を測定した。

(3) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者に対し、本剤を 52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用したときの眼圧下降効果を検討することを目的とした。

治験デザインは、多施設共同、オープン、長期投与試験とした。計画時被験者数は計 160 例［コホート 1（PG 関連薬併用）: 40 例、コホート 2（PG 関連薬、β 遮断薬併用）: 40 例、コホート 3（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 併用）: 40 例、コホート 4（その他）: 40 例］とした。

同意取得後、被験者をコホート 1、コホート 2、コホート 3 又はコホート 4 のいずれか任意の 4 つのコホートに割り当て、コホートごとにスクリーニング期検査開始時から 4 週間以上の指定併用薬の投与期間を設定した。なお、コホート 4 では、指定併用薬なしでも良いものとした。いずれのコホートでも指定併用薬に加え、スクリーニング期使用可能薬（リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%のいずれか 1 剤）をスクリーニング期に併用しても良いものとし、その場合は指定併用薬と同様、スクリーニング期検査開始時から 4 週間以上投与した。コホート 4 で指定併用薬及びスクリーニング期使用可能薬を使用しない場合には、対象疾患の前治療に応じた適切なウォッシュアウト期間を設けた。その後、治療期開始時（Day 1）に 9 時の眼圧を確認した。スクリーニング期中の検査結果を含めて治療期開始時に選択基準及び除外基準から適格性の確認を行い、適格であった被験者に対し、治療期では、治療期開始時の夜から指定併用薬による治療に加え、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間投与することとした。有効性の評価項目は各時期の各測定時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）からの有効性評価対象眼の ΔIOPtime-match 及び各時期の各測定時点での有効性評価対象眼の眼圧とした。

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

(1) バイアスを最小にするための方策

被験者選択及び評価に対するバイアスを避ける目的で、K-232-01 及び K-232-02 では実薬を対照とし、無作為化及び遮蔽化を実施した。遮蔽化の水準は K-232-01 を二重遮蔽、K-232-02 を単遮蔽（評価者遮蔽）とした。遮蔽性は、eCRF に入力された全てのデータが固定されるまで維持することとした。K-232-03 は、本剤とその他の治療の比較を目的としていないため、比較対照を設定しなかった。そのため、無作為化及び遮蔽化等のバイアスを最小限にする又は避けるための方法をとらなかった。

(2) 評価項目、解析方法

緑内障診療ガイドライン第 5 版によると緑内障のエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降することとされている [1)]ことから、また、眼圧の日内変動が眼圧下降効果

に与える影響を除外するため、いずれの試験も有効性評価項目としてΔIOPtime-match を選択した。K-232-01 及び K-232-02 の主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目並びに各評価項目の解析方法を表 2.7.3-2 に、K-232-03 の評価項目及び解析方法を表 2.7.3-3 に示した。いずれの解析も、有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。なお、p 値について、$p \leq 0.01$ を**、$p \leq 0.05$ を*と略記することがある。

表 2.7.3-2 K-232-01 及び K-232-02 の主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目並びに各評価項目の解析方法

	評価項目	解析方法
主要	4、6、8 週時(点眼 2 時間後)におけるベースライン(点眼 2 時間後)からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match	点眼 2 時間後について 4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、K-232 群と実薬対照群[a]の最小二乗平均値を比較した。
副次	[有効性評価対象眼に関する評価項目] 4、6、8 週時(朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均)におけるベースライン(朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均)からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match	朝点眼直前及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均について 4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、K-232 群と実薬対照群[a]の最小二乗平均値を比較した。
	[有効性評価非対象眼を含めた評価項目] 有効性評価非対象眼及び有効性評価対象眼と非対象眼の両眼の平均について、上記の各項目	上記の解析を実施した。
その他	4、8 週時(点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均)におけるベースライン(点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均)からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match	点眼 7 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均について 4、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、K-232 群と実薬対照群[a]の最小二乗平均値を比較した。
	2、4、6、8 週時(朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均)におけるベースライン(朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均)からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match	朝点眼直前、点眼 2 時間後及び朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均について 2、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、K-232 群と実薬対照群[a]の最小二乗平均値を比較した。
	2、4、6、8 週時（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）におけるベースライン(朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均)からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match	朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均について 2 標本 t 検定を行い、各時期の K-232 群と実薬対照群[a]の最小二乗平均値を比較した。
	[有効性評価非対象眼を含めた評価項目] 有効性評価非対象眼及び有効性評価対象眼と非対象眼の両眼の平均について、上記の各項目	上記の解析を実施した。

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

a: K-232-01; リパスジル群, K-232-02; ブリモニジン群

表 2.7.3-3 K-232-03 の評価項目及び解析方法

評価項目	解析方法
各時期の各測定時点(朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均)におけるベースライン(朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均)からの有効性評価対象眼の ΔIOPtime-match	各コホート別、スクリーニング期併用可能薬別及び被験者全体について、評価項目の基本統計量を算出し、平均値の推移図を作成した。
各時期の各測定時点での有効性評価対象眼の眼圧	

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を対象に、無作為化二重遮蔽並行群間比較法を用い、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間投与したときの眼圧下降効果についてリパスジル点眼液 0.4%を比較対照に検証した。

主要な有効性解析対象集団である FAS は無作為割付された全ての被験者である 206 例（本剤群 103 例、リパスジル群 103 例）であった。また、治療期開始時に点眼 7 時間後の眼圧を測定した被験者は 196 例（本剤群 101 例、リパスジル群 95 例）であった。

有効性の主要評価項目である 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の比較にて、リパスジル群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認め（$p \leq 0.01$）、本剤のリパスジル点眼液 0.4%に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-1.40（-1.81～-1.00）mmHg であった。

副次評価項目である 4、6、8 週時（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は朝点眼直前で-0.32（-0.72～0.07）mmHg、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-0.86（-1.22～-0.51）mmHg であり、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均でリパスジル群に対して本剤群で有意な眼圧下降を認めた（$p \leq 0.01$）。有効性評価非対象眼及び有効性評価対象眼と非対象眼の両眼の平均での検討結果は、いずれも有効性評価対象眼での検討結果と同様であった。

その他の評価項目として、4、8 週時（点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）におけるベースライン（点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は点眼 7 時間後で-0.76（-1.20～-0.33）mmHg、

朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均で-0.89（-1.23～-0.54）mmHg であり、いずれでもリパスジル群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$）。また、2、4、6、8 週時（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、2、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は朝点眼直前で-0.46（-0.86～-0.06）mmHg、点眼 2 時間後で-1.56（-1.96～-1.16）mmHg、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-1.02（-1.38～-0.65）mmHg であり、いずれでもリパスジル群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（それぞれ、$p \leq 0.05$、$p \leq 0.01$、$p \leq 0.01$）。

以上より、リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対し、リパスジル点眼液 0.4%（1 回 1 滴、1 日 2 回）又は本剤（1 回 1 滴、1 日 2 回）を 8 週間投与した結果、リパスジル点眼液 0.4%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性が検証された。

2.7.3.2.2 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を対象に、無作為化単遮蔽並行群間比較法を用い、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間投与したときの眼圧下降効果についてブリモニジン点眼液 0.1%を比較対照に検証した。

主要な有効性解析対象集団である FAS は無作為割付された全ての被験者である 282 例（本剤群 113 例、ブリモニジン群 113 例、併用群 56 例）であった。また、治療期開始時に点眼 7 時間後の眼圧を測定した被験者は 269 例（本剤群 111 例、ブリモニジン群 105 例、併用群 53 例）であった。

有効性の主要評価項目である 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の比較にて、ブリモニジン群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認め（$p \leq 0.01$）、本剤のブリモニジン点眼液 0.1%に対する眼圧下降効果の優越性が検証された。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-1.83（-2.29～-1.37）mmHg であった。

副次評価項目である 4、6、8 週時（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は朝点眼直前で-0.26（-0.68～0.16）mmHg、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-1.05（-1.43～-0.67）mmHg であり、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均でブリモニジン群に対して本剤群で有意な眼圧下降を認めた（$p \leq 0.01$）。有効性評価非対象眼及び有効性評価

対象眼と非対象眼の両眼の平均での検討結果は、いずれも有効性評価対象眼での検討結果と同様であった。

その他の評価項目として、4、8 週時（点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）におけるベースライン（点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は点眼 7 時間後で-0.92（-1.49～-0.34）mmHg、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均で-1.04（-1.45～-0.63）mmHg であり、いずれでもブリモニジン群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$）。また、2、4、6、8 週時（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、2、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は朝点眼直前で-0.24（-0.62～0.13）mmHg、点眼 2 時間後で-1.80（-2.23～-1.37）mmHg、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-1.02（-1.36～-0.68）mmHg であり、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均でブリモニジン群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$）。

なお、併用群でのΔIOPtime-match の検討では、朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 7 時間後のいずれにおいても、本剤群と同程度であった。

以上より、ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対し、ブリモニジン点眼液 0.1%（1 回 1 滴、1 日 2 回）又は本剤（1 回 1 滴、1 日 2 回）を 8 週間投与した結果、ブリモニジン点眼液 0.1%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性が検証された。また、本剤の眼圧下降効果は、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用時と同程度であることが確認された。

2.7.3.2.3 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象に、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用したときの眼圧下降効果について検討した。なお、本治験では色素緑内障の被験者は 0 例であった。

主要な有効性解析対象集団である FAS は、治療期に移行した全ての被験者である 179 例（コホート 1：48 例、コホート 2：44 例、コホート 3：41 例、コホート 4：46 例）であった。

各測定時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）における有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の平均値は、被験者全体の 8 週ではそれぞれ-1.86 mmHg、-3.70 mmHg、-2.78 mmHg、28 週ではそれぞれ-1.15 mmHg、-3.56 mmHg、-2.35 mmHg、52 週ではそれぞれ-1.39 mmHg、-3.40 mmHg、-2.39 mmHg であった。コホート別では、コホート 1 の 8 週で-1.97 mmHg、-3.84 mmHg、-2.90 mmHg、28 週で-1.00 mmHg、-4.11 mmHg、-2.53 mmHg、

52 週で-0.81 mmHg、-3.47 mmHg、-2.14 mmHg、コホート 2 の 8 週で-1.70 mmHg、-3.48 mmHg、-2.59 mmHg、28 週で-1.46 mmHg、-3.50 mmHg、-2.49 mmHg、52 週で-1.85 mmHg、-3.33 mmHg、-2.59 mmHg、コホート 3 の 8 週で-1.65 mmHg、-3.21 mmHg、-2.43 mmHg、28 週で-0.96 mmHg、-3.03 mmHg、-1.99 mmHg、52 週で-1.00 mmHg、-2.69 mmHg、-1.84 mmHg、コホート 4 の 8 週で-2.09 mmHg、-4.19 mmHg、-3.14 mmHg、28 週で-1.20 mmHg、-3.63 mmHg、-2.41 mmHg、52 週で-1.90 mmHg、-4.13 mmHg、-3.01 mmHg であり、被験者全体及びコホート 1、2 及び 4 では全ての時期及び測定時点で、コホート 3 では朝点眼直前の一部の時期を除く全ての時期及び測定時点でベースラインからの有意な眼圧低下が認められた。ΔIOPtime-match の推移から、被験者全体及びいずれのコホートともに治療期を通じて眼圧下降効果が維持された。

スクリーニング期使用可能薬別では、2 週以降の各時期及び測定時点でのΔIOPtime-match の平均値は、スクリーニング期使用可能薬を使用しなかった群［(以降、SCR-N 群) (157 例)］は全ての時期及び測定時点で、 スクリーニング期使用可能薬にリパスジル点眼液 0.4%を使用した群［(以降、SCR-R 群) (9 例)］及びスクリーニング期使用可能薬にブリモニジン点眼液 0.1%を使用した群［(以降、SCR-B 群) (13 例)］はほとんどの時期及び測定時点で負の値を示し、治療期における眼圧下降効果は維持された。SCR-N 群では、全ての時期及び測定時点でベースラインからの有意な眼圧低下が認められたが、SCR-R 群及び SCR-B 群では、ベースラインからの有意な低下が認められない時期、測定時点が散見された。指定併用薬の有無別、SCR-N 群におけるコホート別及び指定併用薬有無別の眼圧の推移でも、各コホート・各群ともほとんどの時期及び測定時点でベースラインからの有意な眼圧低下が認められ、2 週以降の治療期で眼圧下降効果が維持された。

また、被験者全体の性別、年齢別（< 65、65 ≤）、対象疾患別［POAG（広義）、OH、落屑緑内障］、ベースライン眼圧別（< 17.5 mmHg、17.5 mmHg ≤）、各指定併用薬の有無別（無、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI、EP2 作動薬）でのΔIOPtime-match の検討では、いずれの部分集団でも 2 週以降の治療期を通じて眼圧下降効果が維持され、群間で大きな違いを認めなかった。

以上より、POAG（広義）、落屑緑内障又は OH 患者に対し、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬又は CAI 等と併用又は単独で使用したときにおいて、併用薬なしの本剤単独療法を含めいずれの場合でも眼圧下降効果を認め、投与期間を通じてその効果が維持された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性を評価した試験である第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）及び第 III 相長期投与試験（K-232-03）の 3 試験の成績について比較した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

(1) 選択基準及び除外基準

有効性を評価した臨床試験の選択基準及び除外基準の多くは試験間で共通のものを設定したため、試験間での有効性評価の比較は可能と判断した。試験間で異なる選択基準及び除外基準の比較を表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.3-4 選択基準及び除外基準の試験間での違いの比較

選択/除外基準	K-232-01 及び K-232-02	K-232-03
選択	(1)POAG(広義)又は OH 患者	(1)POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者
選択	(3)リパスジル点眼液 0.4%(ブリモニジン点眼液 0.1%)[a] の単独療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時(Day -14～-1)と治療期開始時(Day 1)の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 1)少なくとも POAG(広義)又は OH と診断された片眼が 2 度共に 18 mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3 mmHg 以下	(3)治療期開始時(Day 1)の 9 時の眼圧が以下の条件を満たす者 1)少なくとも POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は OH と診断された片眼が 15 mmHg 以上
除外	-	(5)いずれかの眼で治験期間中に症状が悪化する恐れのある網膜疾患を有する者
除外	(6)スクリーニング期検査開始時から治療期終了時までの期間に以下の併用禁止療法が予定されている者 2)ステロイド剤の使用(ステロイド外用剤の眼周囲を除く皮膚への局所塗布は可) 3)人工涙液を除く点眼液又は眼軟膏の使用(OTC 医薬品を含む。本治験の眼科的検査に用いる薬剤は可)	-
除外	(8)スクリーニング期に使用するリパスジル点眼液 0.4%(ブリモニジン点眼液 0.1%)[a] の点眼率が 75%未満の者	-
除外	-	(9)被験者を組み入れるコホートで定められた指定併用薬の禁忌となる疾患を有する者

a: K-232-02 では括弧内に読み替え

(2) 被験者の内訳とその取扱い

有効性を評価した臨床試験での本剤を投与された被験者の内訳と解析対象集団を表 2.7.3-5 に示した。

被験者の内訳では、いずれの試験も治療期移行後に一部の被験者が主に有害事象又は有害事象に関連した理由等により中止し、その他の被験者が治験を完了した。K-232-01 と K-232-02 では試験間、投与群間で中止理由及び頻度に大きな偏りは認めなかった。K-232-03 では、K-232-01 及び K-232-02 に比べて治療期中止の頻度が大きい傾向を認めたが、コホート間で中止理由及び頻度に大きな偏りは認めなかった。

解析対象集団では、いずれの試験も治療期に移行した全症例を安全性解析対象集団とした。また、いずれの試験も安全性解析対象集団から FAS として除外すべき症例はなく、全症例を FAS とし、有効性評価のための主要解析対象集団とした。

表 2.7.3-5 有効性を評価した臨床試験での本剤を投与された被験者の内訳と解析対象集団

Clinical trial	K-232-01	K-232-02	K-232-03				
			Total	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Administered the study drug (Entered the treatment period)	103	113	179	48	44	41	46
Discontinued in treatment period	4	3	38	12	8	6	12
Reasons for discontinuation in treatment period							
Adverse event[a]	3	3	36	12	8	6	10
Withdrawal by subject	1	0	2	0	0	0	2
Physician decision	0	0	0	0	0	0	0
Completed	99	110	141	36	36	35	34
Safety Analysis Set	103	113	179	48	44	41	46
FAS	103	113	179	48	44	41	46
PPS	98	111	164	47	40	36	41

a: 有害事象による同意撤回など、中止理由に有害事象以外の理由が含まれる場合を含む

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 10-1、表 11-1、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 10-1、表 11-1、K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 10-1、表 11-1 から引用・作成

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的データ及び他の基準値（以下、人口統計学的データ）の基本統計量又は頻度集計の主なデータを表 2.7.3-6、表 2.7.3-7 に示した。

人口統計学的データは、被験者の選択基準の試験間の違いによるベースライン眼圧及び対象疾患の頻度を除き各試験、各群又は各コホートで大きく異なることはなかった。

表 2.7.3-6 有効性を評価した臨床試験の人口統計学的データの基本統計量（FAS）

Clinical trial Group		K-232-01 K-232	K-232-01 Ripasudil	K-232-02 K-232	K-232-02 Brimonidine	K-232-02 Combination	K-232-03 Total	K-232-03 Cohort 1	K-232-03 Cohort 2	K-232-03 Cohort 3	K-232-03 Cohort 4
Age (years)	N	103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
	Mean(SD)	63.2(13.6)	63.5(12.1)	62.5(13.4)	63.3(13.6)	61.0(12.1)	63.4(11.0)	59.9(13.8)	65.3(9.5)	63.5(10.0)	65.2(9.1)
	Median	66.0	65.0	65.0	66.0	64.5	66.0	59.5	67.0	63.0	67.0
	Q1,Q3	51.0,74.0	54.0,73.0	53.0,72.0	56.0,72.0	51.0,70.0	57.0,72.0	50.0,72.0	59.0,72.5	57.0,71.0	60.0,71.0
	Min,Max	30,91	35,85	29,88	21,90	26,90	31,83	31,81	43,80	40,81	39,83
Baseline IOP, before instillation (mmHg)	N	103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
	Mean(SD)	19.81(1.74)	19.95(1.98)	20.60(2.23)	20.60(2.05)	20.82(1.98)	18.25(2.81)	17.50(1.69)	18.82(3.53)	17.57(1.93)	19.08(3.30)
	Median	19.50	19.50	20.00	20.00	20.38	17.50	17.50	17.75	17.00	18.00
	Q1,Q3	18.50,20.50	18.50,20.50	19.00,21.50	19.00,22.00	19.13,22.13	16.00,20.00	16.00,18.50	16.50,20.75	16.50,18.50	16.00,21.50
	Min,Max	18.0,26.5	18.0,29.3	18.0,30.0	18.0,29.8	18.0,27.0	15.0,34.0	15.0,21.0	15.0,34.0	15.0,23.0	15.0,26.5
Baseline IOP, 2h after instillation (mmHg)	N	103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
	Mean(SD)	17.96(2.03)	18.01(2.24)	18.44(2.51)	18.52(2.31)	18.70(2.27)	16.85(2.73)	16.49(1.97)	17.49(3.33)	15.95(2.12)	17.40(3.03)
	Median	18.00	17.75	18.25	18.50	18.63	16.00	16.00	17.00	16.00	17.00
	Q1,Q3	16.50,19.00	16.50,19.25	17.00,19.75	17.00,20.00	17.50,19.50	15.00,18.00	15.00,18.00	15.00,19.00	15.00,17.50	15.00,19.50
	Min,Max	13.5,26.0	14.0,30.8	12.3,27.5	14.0,26.0	13.3,24.0	10.5,30.5	12.0,21.0	13.0,30.5	10.5,21.0	12.5,26.0
Baseline IOP, 7h after instillation (mmHg)	N	101	95	111	105	53	-	-	-	-	-
	Mean(SD)	18.27(2.07)	18.05(2.27)	18.63(2.76)	18.46(2.55)	19.23(2.49)	-	-	-	-	-
	Median	18.00	18.00	18.00	18.00	19.00	-	-	-	-	-
	Q1,Q3	17.00,19.00	16.50,19.00	17.00,20.00	17.00,20.00	17.50,21.00	-	-	-	-	-
	Min,Max	14.0,25.5	14.5,26.5	13.0,28.0	12.0,25.5	15.0,24.5	-	-	-	-	-

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-3、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-3、K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-4 から引用・作成

表 2.7.3-7 有効性を評価した臨床試験の人口統計学的データの頻度集計（FAS）

Clinical trial		K-232-01	K-232-01	K-232-02	K-232-02	K-232-02	K-232-03	K-232-03	K-232-03	K-232-03	K-232-03
Group		K-232	Ripasudil	K-232	Brimonidine	Combination	Total	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Total		103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
Sex	Male	47(45.6)	47(45.6)	53(46.9)	54(47.8)	22(39.3)	99(55.3)	25(52.1)	26(59.1)	26(63.4)	22(47.8)
	Female	56(54.4)	56(54.4)	60(53.1)	59(52.2)	34(60.7)	80(44.7)	23(47.9)	18(40.9)	15(36.6)	24(52.2)
Target disease, Evaluated eye	POAG (Broad)	64(62.1)	62(60.2)	64(56.6)	67(59.3)	34(60.7)	151(84.4)	42(87.5)	34(77.3)	39(95.1)	36(78.3)
	OH	39(37.9)	41(39.8)	49(43.4)	46(40.7)	22(39.3)	26(14.5)	6(12.5)	8(18.2)	2(4.9)	10(21.7)
	Exfoliative Glaucoma	-	-	-	-	-	2(1.1)	0(0.0)	2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
	Pigmentary Glaucoma	-	-	-	-	-	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Relevant previous treatment for target disease	NO	19(18.4)	20(19.4)	26(23.0)	20(17.7)	12(21.4)	11(6.1)	1(2.1)	1(2.3)	0(0.0)	9(19.6)
	YES	84(81.6)	83(80.6)	87(77.0)	93(82.3)	44(78.6)	168(93.9)	47(97.9)	43(97.7)	41(100.0)	37(80.4)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-4、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-4、K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-5 から引用・作成

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

(1) 検証的試験間の比較

検証的試験である K-232-01 と K-232-02 の有効性評価の結果を比較した。

1) 主要評価項目

4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した点眼 2 時間後のΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群（K-232-01：リパスジル群、K-232-02：ブリモニジン群）との差を表 2.7.3-8 に示した。点眼 2 時間後では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。また、いずれの試験でも本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めた。

表 2.7.3-8 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、点眼 2 時間後）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-2.57	0.144	193.4	-2.85 , -2.29	-17.825	0.000**
	Ripasudil	-1.17	0.147	194.4	-1.46 , -0.88	-7.925	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.40	0.206	194.0	-1.81 , -1.00	-6.799	0.000**
K-232-02	K-232	-3.36	0.166	221.7	-3.69 , -3.04	-20.212	0.000**
	Brimonidine	-1.53	0.165	222.1	-1.86 , -1.21	-9.275	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.83	0.234	221.9	-2.29 , -1.37	-7.817	0.000**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-11、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-11 から引用・作成

2) 副次評価項目

(a) 4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析に基づく検討（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均でのΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差を表 2.7.3-9、表 2.7.3-10 に示した。

朝点眼直前では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。また、いずれの試験でも本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めなかった。

朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。また、本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めた。

表 2.7.3-9 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、朝点眼直前）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-1.88	0.140	197.4	-2.15 , -1.60	-13.391	0.000**
	Ripasudil	-1.55	0.144	196.8	-1.84 , -1.27	-10.769	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.32	0.201	197.1	-0.72 , 0.07	-1.604	0.110
K-232-02	K-232	-1.71	0.152	219.1	-2.01 , -1.41	-11.259	0.000**
	Brimonidine	-1.45	0.150	219.6	-1.74 , -1.15	-9.609	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.26	0.214	219.4	-0.68 , 0.16	-1.226	0.222

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-12、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-12 から引用・作成

表 2.7.3-10 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-2.22	0.127	193.7	-2.47 , -1.97	-17.478	0.000**
	Ripasudil	-1.36	0.130	194.6	-1.61 , -1.10	-10.448	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.86	0.182	194.1	-1.22 , -0.51	-4.755	0.000**
K-232-02	K-232	-2.54	0.137	220.2	-2.80 , -2.27	-18.572	0.000**
	Brimonidine	-1.49	0.135	220.7	-1.75 , -1.22	-10.985	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.05	0.192	220.4	-1.43 , -0.67	-5.449	0.000**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-13、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-13 から引用・作成

(b) 4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析に基づく検討（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、有効性評価非対象眼）

いずれの試験でも、有効性評価非対象眼での検討結果は、有効性評価対象眼での検討結果と同様であった（資料 5.3.5.1-1 11.4.1.2(2)、資料 5.3.5.1-2 11.4.1.2(2)参照）。

(c) 4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析に基づく検討（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、有効性評価対象眼と非対象眼の両眼の平均）

いずれの試験でも、有効性評価対象眼と非対象眼の両眼の平均での検討結果は、有効性評価対象眼での検討結果と同様であった（資料 5.3.5.1-1 11.4.1.2(3)、資料 5.3.5.1-2 11.4.1.2(3)参照）。

3) その他の評価項目

(a) 4、8 週の繰り返し測定型分散分析に基づく検討（点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

4、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した有効性評価対象眼の点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均での ΔIOPtime-match

の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差を表 2.7.3-11、表 2.7.3-12 に示した。

点眼 7 時間後では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。また、いずれの試験でも本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めた。

朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。また、いずれの試験でも本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めた。

表 2.7.3-11 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（4、8 週の繰り返し測定型分散分析、点眼 7 時間後）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-1.67	0.152	185.1	-1.97 , -1.37	-11.000	0.000**
	Ripasudil	-0.91	0.160	184.7	-1.22 , -0.59	-5.672	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.76	0.220	184.9	-1.20 , -0.33	-3.453	0.001**
K-232-02	K-232	-1.68	0.204	211.7	-2.08 , -1.27	-8.219	0.000**
	Brimonidine	-0.76	0.207	210.6	-1.17 , -0.35	-3.663	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.92	0.291	211.1	-1.49 , -0.34	-3.150	0.002**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-20、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-20 から引用・作成

表 2.7.3-12 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（4、8 週の繰り返し測定型分散分析、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-2.05	0.121	185.1	-2.29 , -1.81	-17.026	0.000**
	Ripasudil	-1.16	0.127	184.8	-1.41 , -0.91	-9.158	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.89	0.175	185.0	-1.23 , -0.54	-5.069	0.000**
K-232-02	K-232	-2.18	0.145	213.4	-2.47 , -1.90	-15.014	0.000**
	Brimonidine	-1.15	0.148	212.2	-1.44 , -0.85	-7.749	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.04	0.207	212.8	-1.45 , -0.63	-5.000	0.000**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-21、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-21 から引用・作成

(b) 2、4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析に基づく検討（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

2、4、6、8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析で算出した有効性評価対象眼の朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均でのΔIOPtime-

match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差を表 2.7.3-13、表 2.7.3-14、表 2.7.3-15 に示した。

朝点眼直前では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。K-232-01 では本剤群はリパスジル群に対して有意な眼圧下降を認めたが、K-232-02 では本剤群はブリモニジン群に対して有意な眼圧下降を認めなかった。

点眼 2 時間後では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。また、いずれの試験でも本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めた。

朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降はいずれの試験も有意であった。また、いずれの試験でも本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めた。

表 2.7.3-13 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（2、4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、朝点眼直前）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-1.82	0.143	181.2	-2.10 , -1.53	-12.696	0.000**
	Ripasudil	-1.36	0.144	185.2	-1.64 , -1.07	-9.408	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.46	0.203	183.2	-0.86 , -0.06	-2.270	0.024*
K-232-02	K-232	-1.60	0.134	224.2	-1.86 , -1.33	-11.904	0.000**
	Brimonidine	-1.35	0.134	222.6	-1.61 , -1.09	-10.113	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.24	0.189	223.4	-0.62 , 0.13	-1.291	0.198

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-22、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-22 から引用・作成

表 2.7.3-14 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（2、4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、点眼 2 時間後）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-2.52	0.143	187.7	-2.80 , -2.24	-17.658	0.000**
	Ripasudil	-0.96	0.145	190.0	-1.25 , -0.68	-6.649	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.56	0.203	188.9	-1.96 , -1.16	-7.666	0.000**
K-232-02	K-232	-3.21	0.154	221.6	-3.51 , -2.90	-20.782	0.000**
	Brimonidine	-1.40	0.153	221.9	-1.71 , -1.10	-9.187	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.80	0.217	221.7	-2.23 , -1.37	-8.288	0.000**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-23、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-23 から引用・作成

表 2.7.3-15 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と各実薬対照群との差（2、4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Clinical trial	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
K-232-01	K-232	-2.17	0.131	181.9	-2.43 , -1.91	-16.604	0.000**
	Ripasudil	-1.15	0.132	183.9	-1.41 , -0.89	-8.705	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.02	0.186	182.9	-1.38 , -0.65	-5.467	0.000**
K-232-02	K-232	-2.40	0.124	220.9	-2.64 , -2.15	-19.353	0.000**
	Brimonidine	-1.38	0.123	221.2	-1.62 , -1.14	-11.220	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.02	0.174	221.0	-1.36 , -0.68	-5.843	0.000**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 11-24、K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-24 から引用・作成

(c) 各時期の 2 標本 t 検定に基づく検討（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

2 標本 t 検定に基づき算出した各時期の朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均のΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群と実薬対照群との差を K-232-01 と K-232-02 で検討した。いずれの試験も全ての時期及び測定時点で、本剤群、各実薬対照群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。

朝点眼直前では、K-232-02 の全ての時期で本剤群はブリモニジン群に対して有意な眼圧下降を認めなかった。一方、K-232-01 では、2 週及び 4 週で本剤群はリパスジル群に対して有意な眼圧下降を認めた。朝点眼直前の繰り返し測定型分散分析に基づく各種検討にて、K-232-01 の 2、4、6、8 週の集計で本剤群のリパスジル群に対する有意な眼圧下降を認めたのは、2 週及び 4 週の眼圧下降効果が影響していると考えた。

点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均の各測定時点では、いずれの試験も全ての測定時点で本剤群は各実薬対照群に対して有意な眼圧下降を認めた（資料 5.3.5.1-1 11.4.1.3(3)、資料 5.3.5.1-2 11.4.1.3(3)参照）。

4) 1 日を通じた有効性評価

K-232-01 及び K-232-02 の主要評価項目である 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群と各実薬対照群の最小二乗平均値の差(95%信頼区間)はそれぞれ-1.40（-1.81～-1.00）mmHg 及び-1.83（-2.29～-1.37）mmHg であり、各実薬対照群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$）。

K-232-01 及び K-232-02 の副次評価項目である 4、6、8 週時（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるベースライン（朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間

後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、主要評価項目と同様の解析での本剤群と実薬対照群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は朝点眼直前で-0.32（-0.72～0.07）mmHg 及び-0.26（-0.68～0.16）mmHg、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-0.86（-1.22～-0.51）mmHg 及び-1.05（-1.43～-0.67）mmHg であり、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で各実薬対照群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$）。

K-232-01 及び K-232-02 の有効性のその他の評価項目である 4、8 週時（点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）におけるベースライン（点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、8 週を繰り返し時点とし、主要評価項目と同様の解析での本剤群と各実薬対照群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は点眼 7 時間後で-0.76（-1.20～-0.33）mmHg 及び-0.92（-1.49～-0.34）mmHg、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均で-0.89（-1.23～-0.54）mmHg 及び-1.04（-1.45～-0.63）mmHg であり、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均のいずれでも各実薬対照群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた（いずれも $p \leq 0.01$）。

以上の結果、主要評価項目の点眼 2 時間後に加え、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均及び朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均で、各実薬対照群に対して本剤群の有意な眼圧下降を認めたことから、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の各単剤に対して 1 日を通じた本剤の眼圧下降の追加効果が確認された。

(2) 検証的試験と長期投与試験の比較

治験薬の投与期間が 8 週間である検証的試験（K-232-01 及び K-232-02）と 52 週間である長期投与試験（K-232-03）の有効性評価の結果を比較した。比較には、全試験共通で算出している各時期の各測定時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）におけるΔIOPtime-match の平均値を用いた。

各試験の朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均のΔIOPtime-match の基本統計量を表 2.7.3-16、表 2.7.3-17、表 2.7.3-18 に示した。

いずれの試験でも、2 週以降の全ての時期でΔIOPtime-match の平均値は負の値を示し、その 95%信頼区間の上限も負の値を示した。

表 2.7.3-16 各試験の∆IOPtime-match の基本統計量（朝点眼直前）

		K-232-01	K-232-02	K-232-03
Visit Variable	Statistic	K-232	K-232	All cohorts
Week 2	N	102	113	179
Value	Mean(SD)	-1.62(1.45)	-1.25(1.57)	-1.53(2.26)
Week 4	N	101	111	175
Value	Mean(SD)	-1.85(1.77)	-1.47(1.90)	-1.71(2.34)
Week 6	N	100	111	-
Value	Mean(SD)	-1.73(1.80)	-1.74(1.85)	-
Week 8	N	99	110	174
Value	Mean(SD)	-2.05(1.70)	-1.90(2.02)	-1.86(2.42)
Week 12	N	-	-	173
Value	Mean(SD)	-	-	-1.69(2.71)
Week 16	N	-	-	167
Value	Mean(SD)	-	-	-1.75(2.83)
Week 20	N	-	-	162
Value	Mean(SD)	-	-	-1.76(2.68)
Week 24	N	-	-	156
Value	Mean(SD)	-	-	-1.42(2.66)
Week 28	N	-	-	154
Value	Mean(SD)	-	-	-1.15(2.41)
Week 32	N	-	-	145
Value	Mean(SD)	-	-	-1.39(2.70)
Week 36	N	-	-	145
Value	Mean(SD)	-	-	-1.70(2.77)
Week 40	N	-	-	139
Value	Mean(SD)	-	-	-1.24(2.55)
Week 44	N	-	-	138
Value	Mean(SD)	-	-	-1.64(2.54)
Week 48	N	-	-	140
Value	Mean(SD)	-	-	-1.62(2.73)
Week 52	N	-	-	140
Value	Mean(SD)	-	-	-1.39(2.68)

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.2.1.1.1.6.A、K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.2.1.1.1.6.A、K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 表 11-14 から引用・作成

表 2.7.3-17 各試験のΔIOPtime-match の基本統計量（点眼 2 時間後）

		K-232-01	K-232-02	K-232-03
Visit				
Variable	Statistic	K-232	K-232	All cohorts
Week 2	N	102	111	175
Value	Mean(SD)	-2.33(1.76)	-2.73(2.03)	-3.41(2.71)
Week 4	N	99	111	174
Value	Mean(SD)	-2.48(1.99)	-3.24(2.07)	-3.60(2.85)
Week 6	N	100	111	-
Value	Mean(SD)	-2.51(1.72)	-3.44(2.15)	-
Week 8	N	99	110	174
Value	Mean(SD)	-2.71(1.66)	-3.40(2.25)	-3.70(2.54)
Week 12	N	-	-	172
Value	Mean(SD)	-	-	-3.44(2.65)
Week 16	N	-	-	164
Value	Mean(SD)	-	-	-3.49(2.62)
Week 20	N	-	-	162
Value	Mean(SD)	-	-	-3.51(2.86)
Week 24	N	-	-	155
Value	Mean(SD)	-	-	-3.45(2.50)
Week 28	N	-	-	149
Value	Mean(SD)	-	-	-3.56(2.68)
Week 32	N	-	-	144
Value	Mean(SD)	-	-	-3.56(2.65)
Week 36	N	-	-	141
Value	Mean(SD)	-	-	-3.45(2.89)
Week 40	N	-	-	137
Value	Mean(SD)	-	-	-3.20(2.42)
Week 44	N	-	-	136
Value	Mean(SD)	-	-	-3.51(2.50)
Week 48	N	-	-	139
Value	Mean(SD)	-	-	-3.46(2.92)
Week 52	N	-	-	140
Value	Mean(SD)	-	-	-3.40(3.10)

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.2.1.1.1.7.A、K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.2.1.1.1.7.A、K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 表 11-15 から引用・作成

表 2.7.3-18 各試験のΔIOPtime-match の基本統計量（朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

		K-232-01	K-232-02	K-232-03
Visit Variable	Statistic	K-232	K-232	All cohorts
Week 2	N	102	111	175
Value	Mean(SD)	-1.97(1.42)	-1.99(1.52)	-2.49(2.18)
Week 4	N	99	111	174
Value	Mean(SD)	-2.17(1.70)	-2.35(1.64)	-2.66(2.26)
Week 6	N	100	111	-
Value	Mean(SD)	-2.12(1.54)	-2.59(1.65)	-
Week 8	N	99	110	174
Value	Mean(SD)	-2.38(1.46)	-2.65(1.73)	-2.78(2.15)
Week 12	N	-	-	172
Value	Mean(SD)	-	-	-2.55(2.29)
Week 16	N	-	-	164
Value	Mean(SD)	-	-	-2.63(2.35)
Week 20	N	-	-	162
Value	Mean(SD)	-	-	-2.63(2.38)
Week 24	N	-	-	155
Value	Mean(SD)	-	-	-2.43(2.22)
Week 28	N	-	-	149
Value	Mean(SD)	-	-	-2.35(2.10)
Week 32	N	-	-	144
Value	Mean(SD)	-	-	-2.45(2.33)
Week 36	N	-	-	141
Value	Mean(SD)	-	-	-2.61(2.53)
Week 40	N	-	-	137
Value	Mean(SD)	-	-	-2.23(2.08)
Week 44	N	-	-	136
Value	Mean(SD)	-	-	-2.58(2.15)
Week 48	N	-	-	139
Value	Mean(SD)	-	-	-2.54(2.47)
Week 52	N	-	-	140
Value	Mean(SD)	-	-	-2.39(2.52)

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.2.1.1.1.9.A、K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.2.1.1.1.9.A、K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 表 11-16 から引用・作成

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

検証的試験である K-232-01 と K-232-02、長期投与試験である K-232-03 の 3 試験の成績について部分集団における結果を比較した。

K-232-01 及び K-232-02 では、主要評価項目である FAS の 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match について、年齢別、性別、対象疾患別、ベースライン眼圧別で差異を検討し、それぞれ表 2.7.3-19、表 2.7.3-20 に示した。

2.7.3 臨床的有効性

K-232-01 では、ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とリパスジル群との差は、それぞれの部分集団で大きな違いを認めなかった。

K-232-02 では、65 歳以上の部分集団に比べ 65 歳未満の部分集団では、本剤群のΔIOPtime-match 及び本剤群とブリモニジン群とのΔIOPtime-match の差がやや低かったが、いずれの部分集団でもブリモニジン群に対して低値を示した。また、ベースライン眼圧が低い部分集団（≤ 20 mmHg）に比べ高い部分集団（20 mmHg <）では、本剤群のΔIOPtime-match 及び本剤群とブリモニジン群とのΔIOPtime-match の差がやや低かったが、いずれの部分集団でもブリモニジン群に対して低値を示した。その他の部分集団では大きな違いを認めなかった。

表 2.7.3-19 K-232-01 試験の部分集団におけるΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とリパスジル群との差（4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、点眼 2 時間後）

Subgroup	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Age<65	K-232	-2.68	0.205	90.3	-3.08 , -2.27	-13.058	0.000**
	Ripasudil	-1.24	0.201	90.5	-1.64 , -0.84	-6.184	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.43	0.287	90.4	-2.00 , -0.86	-5.002	0.000**
Age 65<=	K-232	-2.48	0.203	101.2	-2.89 , -2.08	-12.214	0.000**
	Ripasudil	-1.10	0.216	102.0	-1.53 , -0.67	-5.086	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.39	0.296	101.6	-1.97 , -0.80	-4.672	0.000**
Male	K-232	-2.70	0.202	83.9	-3.10 , -2.30	-13.344	0.000**
	Ripasudil	-1.01	0.205	84.2	-1.42 , -0.60	-4.917	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.69	0.288	84.0	-2.27 , -1.12	-5.878	0.000**
Female	K-232	-2.47	0.203	107.2	-2.87 , -2.07	-12.170	0.000**
	Ripasudil	-1.30	0.209	107.9	-1.71 , -0.88	-6.212	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.17	0.291	107.5	-1.75 , -0.59	-4.021	0.000**
POAG (Broad)	K-232	-2.68	0.177	117.1	-3.03 , -2.33	-15.107	0.000**
	Ripasudil	-1.24	0.185	117.5	-1.60 , -0.87	-6.675	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.44	0.256	117.3	-1.95 , -0.94	-5.632	0.000**
OH	K-232	-2.39	0.246	74.4	-2.88 , -1.90	-9.733	0.000**
	Ripasudil	-1.07	0.243	75.0	-1.55 , -0.58	-4.392	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.32	0.346	74.7	-2.01 , -0.63	-3.828	0.000**
Baseline IOP 19.5 mmHg<=	K-232	-2.65	0.219	100.6	-3.08 , -2.22	-12.121	0.000**
	Ripasudil	-0.98	0.226	101.1	-1.43 , -0.54	-4.363	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.67	0.314	100.8	-2.29 , -1.04	-5.306	0.000**
Baseline IOP <19.5 mmHg	K-232	-2.48	0.183	90.9	-2.84 , -2.12	-13.550	0.000**
	Ripasudil	-1.37	0.185	91.5	-1.74 , -1.00	-7.390	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.11	0.260	91.2	-1.63 , -0.59	-4.264	0.000**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.2.1.12 から引用・作成

表 2.7.3-20 K-232-02 試験の部分集団におけるΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とブリモニジン群との差（4、6、8 週の繰り返し測定型分散分析、点眼 2 時間後）

Subgroup	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Age<65	K-232	-3.72	0.242	103.2	-4.20 , -3.24	-15.385	0.000**
	Brimonidine	-1.42	0.249	102.9	-1.91 , -0.92	-5.693	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-2.30	0.347	103.1	-2.99 , -1.62	-6.646	0.000**
Age 65<=	K-232	-3.03	0.227	116.4	-3.48 , -2.58	-13.356	0.000**
	Brimonidine	-1.63	0.218	117.2	-2.06 , -1.20	-7.475	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.40	0.314	116.8	-2.02 , -0.78	-4.449	0.000**
Male	K-232	-3.28	0.237	105.0	-3.75 , -2.81	-13.810	0.000**
	Brimonidine	-1.55	0.235	105.0	-2.02 , -1.09	-6.598	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.73	0.334	105.0	-2.39 , -1.06	-5.167	0.000**
Female	K-232	-3.44	0.235	114.7	-3.91 , -2.98	-14.650	0.000**
	Brimonidine	-1.51	0.233	115.2	-1.97 , -1.05	-6.483	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.93	0.331	115.0	-2.58 , -1.27	-5.826	0.000**
POAG (Broad)	K-232	-3.37	0.214	127.6	-3.79 , -2.95	-15.736	0.000**
	Brimonidine	-1.68	0.208	128.0	-2.09 , -1.27	-8.089	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.69	0.298	127.8	-2.28 , -1.10	-5.653	0.000**
OH	K-232	-3.36	0.265	92.0	-3.88 , -2.83	-12.692	0.000**
	Brimonidine	-1.31	0.270	92.0	-1.85 , -0.78	-4.860	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-2.04	0.378	92.0	-2.80 , -1.29	-5.406	0.000**
Baseline IOP 20 mmHg<	K-232	-3.84	0.236	103.7	-4.30 , -3.37	-16.247	0.000**
	Brimonidine	-1.57	0.237	104.2	-2.04 , -1.10	-6.622	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-2.27	0.334	103.9	-2.93 , -1.61	-6.789	0.000**
Baseline IOP <=20 mmHg	K-232	-2.93	0.229	116.0	-3.39 , -2.48	-12.811	0.000**
	Brimonidine	-1.50	0.225	116.0	-1.95 , -1.06	-6.668	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.43	0.321	116.0	-2.07 , -0.80	-4.460	0.000**

(mmHg)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.2.1.12 から引用・作成

K-232-03 では、各時期（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match について、年齢別、性別、対象疾患別、ベースライン眼圧別、指定併用薬の有無別及び作用機序ごとの指定併用薬の有無別で差異を検討し、8 週時、28 週時及び 52 週時の結果を表 2.7.3-21 に示した。

その結果、いずれの部分集団でも 2 週以降の治療期を通じて眼圧下降効果が維持され、各部分集団で大きな違いを認めなかった。

表 2.7.3-21 K-232-03 試験の部分集団における∆IOPtime-match（8 週時、28 週時及び 52 週時、点眼 2 時間後）

Subgroup	Visit	n	Mean(SD)
Age<65	Week 8	85	-3.54(2.32)
	Week 28	71	-3.82(2.63)
	Week 52	69	-3.36(2.86)
Age 65<=	Week 8	89	-3.85(2.74)
	Week 28	78	-3.33(2.73)
	Week 52	71	-3.44(3.34)
Male	Week 8	98	-3.72(2.65)
	Week 28	84	-3.52(2.86)
	Week 52	82	-3.06(3.29)
Female	Week 8	76	-3.66(2.40)
	Week 28	65	-3.62(2.45)
	Week 52	58	-3.88(2.78)
POAG (Broad)	Week 8	146	-3.60(2.36)
	Week 28	124	-3.51(2.50)
	Week 52	117	-3.38(3.10)
Exfoliative Glaucoma	Week 8	2	-3.75(2.47)
	Week 28	2	-4.25(1.06)
	Week 52	2	-3.25(1.77)
OH	Week 8	26	-4.25(3.41)
	Week 28	23	-3.78(3.65)
	Week 52	21	-3.50(3.32)
Baseline IOP	Week 8	81	-3.39(2.33)
<17.5 mmHg	Week 28	66	-3.37(2.28)
	Week 52	64	-3.17(2.76)
Baseline IOP	Week 8	93	-3.96(2.69)
17.5 mmHg<=	Week 28	83	-3.72(2.97)
	Week 52	76	-3.59(3.37)

表 2.7.3-21 K-232-03 試験の部分集団における∆IOPtime-match（8 週時、28 週時及び 52 週時、点眼 2 時間後）（続き）

Subgroup		Visit	n	Mean(SD)
Use of designated concomitant drugs	No	Week 8	25	-4.30(2.36)
		Week 28	22	-3.68(3.33)
		Week 52	19	-4.71(2.99)
	Yes	Week 8	149	-3.59(2.56)
		Week 28	127	-3.54(2.57)
		Week 52	121	-3.19(3.08)
Use of PG analogue as a designated concomitant drugs	No	Week 8	44	-4.15(2.53)
		Week 28	37	-3.65(2.96)
		Week 52	33	-4.05(2.97)
	Yes	Week 8	130	-3.54(2.53)
		Week 28	112	-3.54(2.60)
		Week 52	107	-3.20(3.13)
Use of beta-blocker as a designated concomitant drugs	No	Week 8	74	-4.02(2.17)
		Week 28	62	-3.92(2.74)
		Week 52	56	-3.88(2.96)
	Yes	Week 8	100	-3.46(2.76)
		Week 28	87	-3.31(2.63)
		Week 52	84	-3.08(3.17)
Use of CAI as a designated concomitant drugs	No	Week 8	123	-3.85(2.66)
		Week 28	102	-3.73(2.73)
		Week 52	97	-3.61(3.07)
	Yes	Week 8	51	-3.33(2.19)
		Week 28	47	-3.20(2.56)
		Week 52	43	-2.92(3.15)
Use of EP2 agonist as a designated concomitant drugs	No	Week 8	172	-3.70(2.55)
		Week 28	147	-3.55(2.68)
		Week 52	138	-3.42(3.11)
	Yes	Week 8	2	-3.50(1.41)
		Week 28	2	-4.50(3.54)
		Week 52	2	-1.75(3.18)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 表 11-41、表 11-42、表 11-43、表 11-44、表 11-27、表 11-45、表 11-46、表 11-47、表 11-48 から引用・作成

以上から、K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 のいずれの試験においても、各部分集団で本剤の眼圧下降効果に大きな違いを認めず、いずれの部分集団においても本剤は有効であることを示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は、緑内障・高眼圧症治療薬として 2014 年 9 月に興和株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているグラナテック点眼液 0.4%の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物と、同じ効能・効果で 2012 年 1 月に千寿製薬株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているアイファガン点眼液 0.1%の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液であり、配合する各薬剤（リパスジル及びブリモニジン酒石酸塩）の濃度はそれぞれの承認濃度と同一（リ

パスジル : 0.4%、ブリモニジン酒石酸塩 : 0.1%）に設定した。各単剤（リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%）の承認された用法及び用量はいずれも 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼であることから、本剤の臨床試験は全て同一の用法及び用量で実施した。

POAG（広義）又は OH 患者を対象に、リパスジル点眼液 0.4%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性を検証した K-232-01 及びブリモニジン点眼液 0.1%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性を検証した K-232-02 の結果、各単剤に対する本剤の眼圧下降効果の優越性が検証され、本剤は各単剤に対し 1 日を通じて眼圧下降の追加効果を示すことが確認された。また、K-232-02 の結果、本剤の眼圧下降効果は、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用時と同程度であることが確認された。更に、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象（色素緑内障は組入れなし）に、本剤を 52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用したときの眼圧下降効果を検討した第 III 相長期投与試験（K-232-03）の結果、併用薬なしの本剤単独療法を含め本剤は長期にわたり安定した眼圧下降を示した。

以上の結果から、本剤は 1 回 1 滴、1 日 2 回の用法及び用量で各単剤に比較して優れた眼圧下降効果を示し、緑内障・高眼圧症に対する新たな配合剤として、新たな選択肢を治療の現場に提供できると考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

K-232-03 の結果をもとに眼圧下降効果の持続性及び耐薬性を検討した。

K-232-03 では、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象（色素緑内障は組入れなし）に、本剤を 52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用したときの眼圧下降効果を検討した。

8 週、28 週及び 52 週の朝点眼直前、点眼 2 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均におけるΔIOPtime-match について、各コホート、指定併用薬の有無の部分集団、被験者全体別に表 2.7.3-22、表 2.7.3-23、表 2.7.3-24 に示した。

指定併用薬なしの部分集団の朝点眼直前の 28 週を除き、いずれの集団、いずれの測定時点でも本剤投与により長期にわたり眼圧下降効果を示した。

表 2.7.3-22 K-232-03 試験の各コホート、指定併用薬の有無の部分集団及び被験者全体の ΔIOPtime-match の推移（8 週時、28 週時及び 52 週時、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	No use of designated concomitant drugs	Use of designated concomitant drugs	Total
Week 8	n	46	43	40	45	25	149	174
Value	Mean(SD)	-1.97(1.84)	-1.70(3.25)	-1.65(2.11)	-2.09(2.31)	-2.18(1.74)	-1.81(2.51)	-1.86(2.42)
	95%CI	-2.51,-1.42	-2.70,-0.70	-2.33,-0.97	-2.78,-1.39	-2.90,-1.46	-2.21,-1.40	-2.22,-1.50
Week 28	n	40	38	38	38	22	132	154
Value	Mean(SD)	-1.00(1.85)	-1.46(2.68)	-0.96(2.54)	-1.20(2.58)	-0.89(2.77)	-1.20(2.36)	-1.15(2.41)
	95%CI	-1.59,-0.41	-2.34,-0.58	-1.80,-0.13	-2.05,-0.35	-2.11,0.34	-1.60,-0.79	-1.54,-0.77
Week 52	n	35	36	35	34	19	121	140
Value	Mean(SD)	-0.81(2.24)	-1.85(2.43)	-1.00(2.87)	-1.90(3.04)	-1.95(2.73)	-1.30(2.67)	-1.39(2.68)
	95%CI	-1.58,-0.04	-2.67,-1.02	-1.99,-0.01	-2.96,-0.84	-3.26,-0.63	-1.78,-0.82	-1.84,-0.94

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 表 11-14、表 11-26 から引用・作成

表 2.7.3-23 K-232-03 試験の各コホート、指定併用薬の有無の部分集団及び被験者全体の ΔIOPtime-match の推移（8 週時、28 週時及び 52 週時、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	No use of designated concomitant drugs	Use of designated concomitant drugs	Total
Week 8	n	46	43	40	45	25	149	174
Value	Mean(SD)	-3.84(2.11)	-3.48(3.13)	-3.21(2.28)	-4.19(2.51)	-4.30(2.36)	-3.59(2.56)	-3.70(2.54)
	95%CI	-4.46,-3.21	-4.44,-2.51	-3.94,-2.48	-4.94,-3.43	-5.27,-3.33	-4.01,-3.18	-4.08,-3.32
Week 28	n	37	36	38	38	22	127	149
Value	Mean(SD)	-4.11(2.45)	-3.50(2.78)	-3.03(2.54)	-3.63(2.92)	-3.68(3.33)	-3.54(2.57)	-3.56(2.68)
	95%CI	-4.93,-3.29	-4.44,-2.56	-3.86,-2.19	-4.59,-2.67	-5.16,-2.21	-3.99,-3.09	-4.00,-3.13
Week 52	n	35	36	35	34	19	121	140
Value	Mean(SD)	-3.47(2.84)	-3.33(3.37)	-2.69(3.15)	-4.13(2.97)	-4.71(2.99)	-3.19(3.08)	-3.40(3.10)
	95%CI	-4.45,-2.50	-4.47,-2.19	-3.77,-1.60	-5.17,-3.10	-6.15,-3.27	-3.75,-2.64	-3.92,-2.88

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 表 11-15、表 11-27 から引用・作成

表 2.7.3-24 K-232-03 試験の各コホート、指定併用薬の有無の部分集団及び被験者全体の ΔIOPtime-match の推移（8 週時、28 週時及び 52 週時、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	No use of designated concomitant drugs	Use of designated concomitant drugs	Total
Week 8	n	46	43	40	45	25	149	174
Value	Mean(SD)	-2.90(1.48)	-2.59(2.95)	-2.43(1.88)	-3.14(2.05)	-3.24(1.77)	-2.70(2.20)	-2.78(2.15)
	95%CI	-3.34,-2.46	-3.49,-1.68	-3.03,-1.83	-3.75,-2.52	-3.97,-2.51	-3.06,-2.34	-3.10,-2.46
Week 28	n	37	36	38	38	22	127	149
Value	Mean(SD)	-2.53(1.55)	-2.49(2.45)	-1.99(2.14)	-2.41(2.21)	-2.28(2.57)	-2.37(2.02)	-2.35(2.10)
	95%CI	-3.04,-2.01	-3.32,-1.66	-2.70,-1.29	-3.14,-1.69	-3.42,-1.14	-2.72,-2.01	-2.69,-2.01
Week 52	n	35	36	35	34	19	121	140
Value	Mean(SD)	-2.14(2.13)	-2.59(2.63)	-1.84(2.73)	-3.01(2.50)	-3.33(2.29)	-2.25(2.53)	-2.39(2.52)
	95%CI	-2.87,-1.41	-3.48,-1.70	-2.78,-0.91	-3.89,-2.14	-4.43,-2.22	-2.70,-1.79	-2.82,-1.97

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 表 11-16、表 11-28 から引用・作成

2.7.3.6 付録

該当なし。

2.7.3.7 引用文献

1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第 5 版). 日眼会誌. 2022;126(2):85-177.

グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

2.7

臨床概要

2.7.4

臨床的安全性

興和株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性.....4
2.7.4.1 医薬品への曝露.....4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....9
2.7.4.2 有害事象.....12
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象.....33
2.7.4.2.1.2 死亡.....37
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....37
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....45
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....70
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....79
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....79
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....79
2.7.4.4.1 バイタルサイン.....79
2.7.4.4.2 眼科的検査.....80
2.7.4.4.3 妊娠検査.....90
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....91
2.7.4.5.1 内因性要因.....91
2.7.4.5.2 外因性要因.....94
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....98
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....99
2.7.4.5.5 過量投与.....99
2.7.4.5.6 薬物乱用.....99
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....99
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....99
2.7.4.6 市販後データ.....99
2.7.4.7 付録.....100

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitor	炭酸脱水酵素阻害薬
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
EP2 作動薬	-	選択的 EP2 受容体作動薬
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IOP	Intraocular Pressure	眼圧
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OH	Ocular Hypertension	高眼圧症
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
POAG	Primary Open Angle Glaucoma	原発開放隅角緑内障
PROBE	Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint	-
PT	Preferred Terms	基本語
ROCK	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase	Rho キナーゼ
SOC	System Organ Class	器官別大分類
β 遮断薬	-	交感神経 β 受容体遮断薬
ブリモニジン点眼液	-	ブリモニジン酒石酸塩点眼液
リパスジル点眼液	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性試験の概要

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸配合点眼液（以下、本剤）の安全性評価は、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（K-232-04）、POAG（広義）又はOH患者を対象とした第III相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、第III相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又はOH患者を対象（色素緑内障は組入れなし）とした第III相長期投与試験（K-232-03）の4試験の結果に基づいて行った。

安全性を評価した臨床試験の要約を表 2.7.4-1 に、各試験の安全性の検査項目を表2.7.4-2に示した。

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4-1 安全性を評価した臨床試験の要約

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	資料番号 (評価/参考)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	投与群 投与方法 投与経路	安全性解析対象 被験者数	健康成人又は 患者の診断名	投与期間
臨床薬理試験	K-232-04	5.3.3.1-1 評価資料	薬物動態 安全性 眼圧に対する影響	単施設 無作為化 PROBE 法 3 群 3 期クロスオーバー法	K-232 リパスジル ブリモニジン 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	18 例	健康成人 日本人男性	各投与期 8 日間
比較対照試験	K-232-01	5.3.5.1-1 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 リパスジル 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	206 例 K-232 103 例 リパスジル 103 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
比較対照試験	K-232-02	5.3.5.1-2 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 単遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 ブリモニジン リパスジル、ブリモニジン併用 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	282 例 K-232 113 例 ブリモニジン 113 例 併用 56 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
長期投与試験	K-232-03	5.3.5.2-1 評価資料	長期投与での安全性及び有効性	多施設共同 オープン 長期投与	K-232 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与 (指定併用薬は各薬剤の用法及び用量に従う)	179 例 PG 併用 48 例 PG、β 併用 44 例 PG、β、CAI 併用 41 例 その他(併用なしを含む) 46 例	POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者	52 週間

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液、 リパスジル: リパスジル点眼液 0.4%、 ブリモニジン: ブリモニジン点眼液 0.1%

PG: PG 関連薬、 β: β 遮断薬

資料 5.2 から引用・作成

表 2.7.4-2 各試験の安全性の検査項目

治験実施計画書の識別コード	K-232-04	K-232-01	K-232-02	K-232-03
眼科的検査	細隙灯顕微鏡検査[a] 視力検査 眼底検査 瞳孔検査 角膜厚測定 角膜内皮細胞形態観察[b] 角膜内皮細胞密度測定	細隙灯顕微鏡検査[a] 視力検査 眼底検査 視野検査	細隙灯顕微鏡検査[a] 視力検査 眼底検査 視野検査	細隙灯顕微鏡検査[a] 視力検査 眼底検査 視野検査 角膜厚測定 角膜内皮細胞形態観察[b] 角膜内皮細胞密度測定
生理学的検査	収縮期血圧 拡張期血圧 脈拍数 体重 体温	収縮期血圧 拡張期血圧 脈拍数	収縮期血圧 拡張期血圧 脈拍数	収縮期血圧 拡張期血圧 脈拍数
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査	-	-	血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査
妊娠検査	-	実施	実施	実施

-：設定せず

a：細隙灯顕微鏡検査のうち結膜充血に関しては、付録 図 2.7.4-6 に示す基準に従って評価

b：付録 図 2.7.4-7 に示す基準に従って評価

(2) 臨床的安全性の評価方法

1) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、K-232-04 では無作為割付され、少なくとも 1 回は治験薬を投与された被験者の集団とした。K-232-01 及び K-232-02 では、無作為割付され、少なくとも治験薬を 1 回投与し、眼圧確認時及び治療期開始時と、それ以降の安全性データを有する被験者の集団とした。K-232-03 では、少なくとも治験薬を 1 回投与し、治療期開始時と、それ以降の安全性データを有する被験者の集団とした。

2) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候をいい、治験薬との因果関係は問わないこととした。

K-232-04 では、臨床検査値の変動については、治験薬投与開始前に認められず治験薬投与後に医学的に注目すべき検査値の異常であると医師が判断した場合に有害事象とした。

3) 有害事象名のコーディング

症例報告書で収集した有害事象名は、K-232-04 では ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J^{TM}）の Version 23.0、K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 では Version 24.0 を用いてコーディングし、SOC 及び PT で集計した。

4) 治験薬との関連性の評価

治験薬との関連性の評価は、「関連なし」、「関連あるとは言えない」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 5 段階で判定し、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判定されたものを副作用とした。

5) 結膜充血の発現パターンの収集方法

結膜充血の有害事象の発現パターンは、結膜充血が点眼ごとに発現と消失を繰り返す場合に「点眼後一過性」、それ以外は「その他」とした。

6) 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準

細隙灯顕微鏡検査での結膜充血の所見の程度は、付録 図 2.7.4-6 に示した基準に従って、「-」、「+」、「2+」、「3+」の 4 段階で評価した。

7) 角膜内皮細胞形態の評価基準

所見の程度は、付録 図 2.7.4-7 に示した基準に従って、「Grade 0」、「Grade 1」、「Grade 2」、「Grade 3」、「判定不能」の 5 段階で評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

K-232-04 は、無作為割付された 18 例のうち 17 例が規定した各投与期の 8 日間の投与を完了し、1 例が投与期 1（リパスジル点眼液 0.4%投与）2 日目で中止した。

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 の治験薬投与期間別の被験者数を表 2.7.4-3 に示した。

K-232-01 は治療期に移行した 206 例（本剤群 103 例、リパスジル群 103 例）のうち中止例は 13 例（本剤群 4 例、リパスジル群 9 例）、K-232-02 は 282 例（本剤群 113 例、ブリモニジン群 113 例、併用群 56 例）のうち中止例は 6 例（本剤群 3 例、ブリモニジン群 1 例、併用群 2 例）といずれも少なく、ほとんどの症例が規定した 8 週間の投与を完了した。

K-232-03 は、治療期に移行した 179 例［コホート 1（PG 関連薬併用）: 48 例、コホート 2（PG 関連薬、β 遮断薬併用）: 44 例、コホート 3（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 併用）: 41 例、コホート 4（その他）: 46 例］のうち 38 例（コホート 1 : 12 例、コホート 2 : 8 例、コホート 3 : 6 例、コホート 4 : 12 例］が中止し 141 例が規定した 52 週間の投与を完了した。

表 2.7.4-3 各試験の治験薬投与期間別の被験者数

	K-232-01 K-232	K-232-01 Ripasudil	K-232-02 K-232	K-232-02 Brimonidine	K-232-02 Combination	K-232-03 Total	K-232-03 Cohort 1	K-232-03 Cohort 2	K-232-03 Cohort 3	K-232-03 Cohort 4
N	103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
Mean(SD) (Days)	56.1(4.8)	54.1(11.0)	55.9(6.8)	56.7(2.4)	56.1(3.7)	323.3(92.2)	313.8(102.6)	331.3(78.0)	336.9(80.9)	313.6(102.8)
Min. (Days)	28	11	1	34	34	4	4	25	59	5
Med.(Days)	57.0	57.0	57.0	57.0	57.0	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0
Max.(Days)	60	64	60	62	59	379	379	379	379	379
<=4W	2(1.9)	7(6.8)	2(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)	2(4.2)	1(2.3)	0(0.0)	1(2.2)
4W < <=8W	13(12.6)	11(10.7)	13(11.5)	18(15.9)	11(19.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
8W < <=12W	88(85.4)	85(82.5)	98(86.7)	95(84.1)	45(80.4)	4(2.2)	1(2.1)	0(0.0)	2(4.9)	1(2.2)
12W < <=16W	-	-	-	-	-	6(3.4)	1(2.1)	0(0.0)	1(2.4)	4(8.7)
16W < <=20W	-	-	-	-	-	1(0.6)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
20W < <=24W	-	-	-	-	-	4(2.2)	2(4.2)	1(2.3)	0(0.0)	1(2.2)
24W < <=28W	-	-	-	-	-	3(1.7)	1(2.1)	2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
28W < <=32W	-	-	-	-	-	4(2.2)	3(6.3)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
32W < <=36W	-	-	-	-	-	5(2.8)	0(0.0)	2(4.5)	1(2.4)	2(4.3)
36W < <=40W	-	-	-	-	-	4(2.2)	1(2.1)	0(0.0)	1(2.4)	2(4.3)
40W < <=44W	-	-	-	-	-	2(1.1)	1(2.1)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
44W < <=48W	-	-	-	-	-	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)
48W < <=52W	-	-	-	-	-	31(17.3)	3(6.3)	13(29.5)	6(14.6)	9(19.6)
52W <	-	-	-	-	-	110(61.5)	33(68.8)	23(52.3)	29(70.7)	25(54.3)

N: 被験者数

数字: カテゴリの項目は n (%)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.1.3.6、K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.1.3.6、K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.1.7.1 から引用・作成

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

健康成人男性を対象とした K-232-04 での安全性解析対象集団は 18 例で、年齢は 21～32 歳、平均値及び標準偏差は 26.2±3.3 歳であった。

(2) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）、第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1）

患者を対象とした K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 での安全性解析対象集団の人口統計学的データ及び他の基準値（以下、人口統計学的データ）の基本統計量又は頻度集計の主なデータを表 2.7.4-4、表 2.7.4-5 に示した。

人口統計学的データは、被験者の選択基準の試験間の違いによるベースライン眼圧及び対象疾患の頻度を除き、各試験、各群又は各コホートで大きく異なることはなかった。

表 2.7.4-4 K-232-01、K-232-02、K-232-03 の人口統計学的データの基本統計量（安全性解析対象集団）

Clinical trial		K-232-01	K-232-01	K-232-02	K-232-02	K-232-02	K-232-03	K-232-03	K-232-03	K-232-03	K-232-03
Group		K-232	Ripasudil	K-232	Brimonidine	Combination	Total	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Age (years)	N	103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
	Mean(SD)	63.2(13.6)	63.5(12.1)	62.5(13.4)	63.3(13.6)	61.0(12.1)	63.4(11.0)	59.9(13.8)	65.3(9.5)	63.5(10.0)	65.2(9.1)
	Median	66.0	65.0	65.0	66.0	64.5	66.0	59.5	67.0	63.0	67.0
	Q1,Q3	51.0,74.0	54.0,73.0	53.0,72.0	56.0,72.0	51.0,70.0	57.0,72.0	50.0,72.0	59.0,72.5	57.0,71.0	60.0,71.0
	Min,Max	30,91	35,85	29,88	21,90	26,90	31,83	31,81	43,80	40,81	39,83
Baseline IOP, before instillation (mmHg)	N	103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
	Mean(SD)	19.81(1.74)	19.95(1.98)	20.60(2.23)	20.60(2.05)	20.82(1.98)	18.25(2.81)	17.50(1.69)	18.82(3.53)	17.57(1.93)	19.08(3.30)
	Median	19.50	19.50	20.00	20.00	20.38	17.50	17.50	17.75	17.00	18.00
	Q1,Q3	18.50,20.50	18.50,20.50	19.00,21.50	19.00,22.00	19.13,22.13	16.00,20.00	16.00,18.50	16.50,20.75	16.50,18.50	16.00,21.50
	Min,Max	18.0,26.5	18.0,29.3	18.0,30.0	18.0,29.8	18.0,27.0	15.0,34.0	15.0,21.0	15.0,34.0	15.0,23.0	15.0,26.5
Baseline IOP, 2h after instillation (mmHg)	N	103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
	Mean(SD)	17.96(2.03)	18.01(2.24)	18.44(2.51)	18.52(2.31)	18.70(2.27)	16.85(2.73)	16.49(1.97)	17.49(3.33)	15.95(2.12)	17.40(3.03)
	Median	18.00	17.75	18.25	18.50	18.63	16.00	16.00	17.00	16.00	17.00
	Q1,Q3	16.50,19.00	16.50,19.25	17.00,19.75	17.00,20.00	17.50,19.50	15.00,18.00	15.00,18.00	15.00,19.00	15.00,17.50	15.00,19.50
	Min,Max	13.5,26.0	14.0,30.8	12.3,27.5	14.0,26.0	13.3,24.0	10.5,30.5	12.0,21.0	13.0,30.5	10.5,21.0	12.5,26.0
Baseline IOP, 7h after instillation (mmHg)	N	101	95	111	105	53	-	-	-	-	-
	Mean(SD)	18.27(2.07)	18.05(2.27)	18.63(2.76)	18.46(2.55)	19.23(2.49)	-	-	-	-	-
	Median	18.00	18.00	18.00	18.00	19.00	-	-	-	-	-
	Q1,Q3	17.00,19.00	16.50,19.00	17.00,20.00	17.00,20.00	17.50,21.00	-	-	-	-	-
	Min,Max	14.0,25.5	14.5,26.5	13.0,28.0	12.0,25.5	15.0,24.5	-	-	-	-	-

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.1.1.3.1、K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.1.1.3.1、K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.1.1.1.3.1 から引用・作成

表 2.7.4-5 K-232-01、K-232-02、K-232-03 の人口統計学的データの頻度集計（安全性解析対象集団）

Clinical trial		K-232-01	K-232-01	K-232-02	K-232-02	K-232-02	K-232-03	K-232-03	K-232-03	K-232-03	K-232-03
Group	_	K-232	Ripasudil	K-232	Brimonidine	Combination	Total	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Total		103	103	113	113	56	179	48	44	41	46
Sex	Male	47(45.6)	47(45.6)	53(46.9)	54(47.8)	22(39.3)	99(55.3)	25(52.1)	26(59.1)	26(63.4)	22(47.8)
	Female	56(54.4)	56(54.4)	60(53.1)	59(52.2)	34(60.7)	80(44.7)	23(47.9)	18(40.9)	15(36.6)	24(52.2)
Target disease, Evaluated eye	POAG (Broad)	64(62.1)	62(60.2)	64(56.6)	67(59.3)	34(60.7)	151(84.4)	42(87.5)	34(77.3)	39(95.1)	36(78.3)
	OH	39(37.9)	41(39.8)	49(43.4)	46(40.7)	22(39.3)	26(14.5)	6(12.5)	8(18.2)	2(4.9)	10(21.7)
	Exfoliative Glaucoma	-	-	-	-	-	2(1.1)	0(0.0)	2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)
	Pigmentary Glaucoma	-	-	-	-	-	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Relevant previous treatment for target disease	NO	19(18.4)	20(19.4)	26(23.0)	20(17.7)	12(21.4)	11(6.1)	1(2.1)	1(2.3)	0(0.0)	9(19.6)
	YES	84(81.6)	83(80.6)	87(77.0)	93(82.3)	44(78.6)	168(93.9)	47(97.9)	43(97.7)	41(100.0)	37(80.4)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.1.1.3.2、K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.1.1.3.2、K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.1.1.1.3.2 から引用・作成

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象及び副作用の発現状況を試験ごとに以下に示した。

(1) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

SOC、PT 別の有害事象及び副作用の一覧表を表 2.7.4-6、表 2.7.4-7 に示した。

有害事象の発現率は、本剤群で 17 例 26 件（100.0%）、リパスジル群で 18 例 32 件（100.0%）、ブリモニジン群で 12 例 17 件（70.6%）であった。副作用の発現率は、本剤群で 17 例 22 件（100.0%）、リパスジル群で 18 例 21 件（100.0%）、ブリモニジン群で 10 例 12 件（58.8%）であった。

表 2.7.4-6 SOC、PT 別の有害事象一覧（K-232-04）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=17)	Ripasudil ophthalmic solution 0.4% (N=18)	Brimonidine ophthalmic solution 0.1% (N=17)
Total Events	17(100.0) [26]	18(100.0) [32]	12(70.6) [17]
【眼障害】	17(100.0) [24]	18(100.0) [26]	12(70.6) [17]
眼刺激	1(5.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	5(29.4) [6]	3(16.7) [5]	4(23.5) [5]
結膜充血	17(100.0) [17]	18(100.0) [21]	10(58.8) [12]
【胃腸障害】	1(5.9) [1]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
下痢	1(5.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
軟便	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	0(0.0) [0]	1(5.6) [2]	0(0.0) [0]
熱感	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
発熱	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
頭痛	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	1(5.9) [1]	1(5.6) [2]	0(0.0) [0]
湿疹	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
汗疹	0(0.0) [0]	1(5.6) [1]	0(0.0) [0]
ばら色粃糠疹	1(5.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 23.0

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 12-2 から引用

表 2.7.4-7 SOC、PT 別の副作用一覧（K-232-04）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=17)	Ripasudil ophthalmic solution 0.4% (N=18)	Brimonidine ophthalmic solution 0.1% (N=17)
Total Events	17(100.0) [22]	18(100.0) [21]	10(58.8) [12]
【眼障害】	17(100.0) [22]	18(100.0) [21]	10(58.8) [12]
眼刺激	1(5.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	4(23.5) [4]	2(11.1) [2]	3(17.6) [3]
結膜充血	17(100.0) [17]	18(100.0) [19]	8(47.1) [9]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 23.0

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 12-3 から引用

(2) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

1) 有害事象及び副作用の発現状況

SOC、PT 別の有害事象及び副作用の一覧表を表 2.7.4-8、表 2.7.4-9 に示した。

有害事象の発現率は、本剤群で 65 例 96 件（63.1%）、リパスジル群で 66 例 103 件（64.1%）であった。副作用の発現率は、本剤群で 55 例 74 件（53.4%）、リパスジル群で 60 例 84 件（58.3%）であった。

いずれの群でも最も頻度が高かった有害事象及び副作用は結膜充血であり、本剤群で 45 例 48 件（43.7%）及び 45 例 48 件（43.7%）、リパスジル群で 58 例 61 件（56.3%）及び 58 例 60 件（56.3%）と、本剤群とリパスジル群の発現頻度は同程度であった。結膜充血以外でいずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、眼刺激［本剤群 9 例 9 件（8.7%）、リパスジル群 5 例 5 件（4.9%）］、関節痛［本剤群 3 例 3 件（2.9%）］、眼瞼炎［本剤群 2 例 2 件（1.9%）、リパスジル群 6 例 6 件（5.8%）］、アレルギー性結膜炎［本剤群 1 例 1 件（1.0%）、リパスジル群 4 例 4 件（3.9%）］、眼の異常感［リパスジル群 3 例 3 件（2.9%）］であり、群間で大きく異なることはなかった。

程度別では、高度の有害事象は、本剤群で 1 例（1.0%）1 件（蜂巣炎）、リパスジル群で 1 例（1.0%）1 件（心不全）であり、高度の副作用は発現しなかった。中等度の有害事象は、本剤群で 2 例（1.9%）4 件（心房細動、足部白癬、関節腫脹、急性腎障害）、リパスジル群で 2 例（1.9%）2 件（眼瞼炎、結膜充血）であった。中等度の副作用は、リパスジル群で 2 例（1.9%）2 件（眼瞼炎、結膜充血）であった。有害事象及び副作用の程度の分布は群間で大きく異なることはなかった。

表 2.7.4-8 SOC、PT 別の有害事象集計（K-232-01）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Total Events	65(63.1) [96]	66(64.1) [103]
【心臓障害】	2(1.9) [2]	1(1.0) [1]
心房細動	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
心不全	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
動悸	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【眼障害】	53(51.5) [72]	64(62.1) [94]
眼の異常感	0(0.0) [0]	3(2.9) [3]
眼瞼炎	2(1.9) [2]	6(5.8) [6]
結膜濾胞	1(1.0) [1]	1(1.0) [1]
結膜出血	1(1.0) [1]	1(1.0) [1]
アレルギー性結膜炎	1(1.0) [1]	4(3.9) [4]
ドライアイ	1(1.0) [2]	0(0.0) [0]
眼脂	2(1.9) [2]	2(1.9) [2]
眼刺激	9(8.7) [9]	5(4.9) [5]
流涙増加	0(0.0) [0]	1(1.0) [2]
視神経乳頭出血	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
後嚢部混濁	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
網膜出血	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
眼瞼腫脹	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
硝子体浮遊物	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
眼の異物感	0(0.0) [0]	1(1.0) [2]
結膜充血	45(43.7) [48]	58(56.3) [61]
眼瞼そう痒症	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	1(1.0) [1]	2(1.9) [2]
アレルギー性角膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
瞼裂斑炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
マイボーム腺機能不全	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	2(1.9) [2]	1(1.0) [1]
腹痛	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
口内乾燥	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
胃食道逆流性疾患	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	4(3.9) [4]	0(0.0) [0]
無力症	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
倦怠感	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
口渇	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
異物感	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-1 から引用

表 2.7.4-8 SOC、PT 別の有害事象集計（K-232-01）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
【感染症および寄生虫症】	3(2.9) [4]	6(5.8) [6]
アデノウイルス結膜炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
蜂巣炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
結膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
帯状疱疹	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
麦粒腫	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
上咽頭炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
副鼻腔炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
足部白癬	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
扁桃炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	1(1.0) [1]	1(1.0) [1]
靭帯捻挫	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
刺創	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	5(4.9) [5]	0(0.0) [0]
関節痛	3(2.9) [3]	0(0.0) [0]
関節腫脹	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
腱鞘炎	1(1.0) [1]	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）】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
皮膚乳頭腫	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]
傾眠	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]
【腎および尿路障害】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
急性腎障害	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]
皮膚炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
汗疹	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-1 から引用

表 2.7.4-9 SOC、PT 別の副作用集計（K-232-01）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Total Events	55(53.4) [74]	60(58.3) [84]
【心臓障害】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
動悸	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【眼障害】	51(49.5) [66]	60(58.3) [84]
眼の異常感	0(0.0) [0]	3(2.9) [3]
眼瞼炎	1(1.0) [1]	5(4.9) [5]
結膜濾胞	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(1.0) [1]	3(2.9) [3]
眼脂	2(1.9) [2]	2(1.9) [2]
眼刺激	9(8.7) [9]	5(4.9) [5]
流涙増加	0(0.0) [0]	1(1.0) [2]
眼瞼腫脹	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
眼の異物感	0(0.0) [0]	1(1.0) [2]
結膜充血	45(43.7) [48]	58(56.3) [60]
眼瞼そう痒症	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	1(1.0) [1]	2(1.9) [2]
アレルギー性角膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
口内乾燥	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	3(2.9) [3]	0(0.0) [0]
無力症	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
倦怠感	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
異物感	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
結膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]
傾眠	2(1.9) [2]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-2 から引用

2) 有害事象及び副作用の発現率の群間比較

本剤群とリパスジル群の有害事象及び副作用の有無について、有害事象発現率及び群間差を表 2.7.4-10 に、副作用発現率及び群間差を表 2.7.4-11 に示した。

有害事象発現率は本剤群で 63.1%、リパスジル群で 64.1%、副作用発現率は本剤群で 53.4%、リパスジル群で 58.3%であった。本剤群とリパスジル群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、本剤群はいずれもリパスジル群と比べて有意な差はなかった（Fisher の直接確率検定）。

表 2.7.4-10 有害事象の発現率（K-232-01）

	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Events[*]	65(63.1) [96]	66(64.1) [103]
95%CI	53.0,72.4	54.0,73.3
vs K-232		
Dif. of %		1.0
95%CI		-12.2,14.1
P		1.000

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*] Number of subjects (%) [Number of occurrences], Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-3 から引用

表 2.7.4-11 副作用の発現率（K-232-01）

	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Events[*]	55(53.4) [74]	60(58.3) [84]
95%CI	43.3,63.3	48.1,67.9
vs K-232		
Dif. of %		4.9
95%CI		-8.7,18.4
P		0.575

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*] Number of subjects (%) [Number of occurrences], Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-4 から引用

(3) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

1) 有害事象及び副作用の発現状況

SOC、PT 別の有害事象及び副作用の一覧表を表 2.7.4-12、表 2.7.4-13 に示した。

有害事象の発現率は、本剤群で 65 例 94 件（57.5%）、ブリモニジン群で 33 例 43 件（29.2%）、併用群で 32 例 46 件（57.1%）であった。副作用の発現率は、本剤群で 63 例 79 件（55.8%）、ブリモニジン群で 15 例 19 件（13.3%）、併用群で 32 例 43 件（57.1%）であった。

いずれの群でも最も頻度が高かった有害事象及び副作用は結膜充血であり、本剤群で 63 例 65 件（55.8%）及び 61 例 63 件（54.0%）、ブリモニジン群でいずれも 8 例 8 件（7.1%）、併用群でいずれも 32 例 34 件（57.1%）と、ブリモニジン群と比べて本剤群及び併用群で発現頻度が高かった。結膜充血以外でいずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、眼刺激［本剤群 6 例 6 件（5.3%）、ブリモニジン群 6 例 6 件（5.3%）、併用群 5 例 5 件（8.9%）］、結膜出血［本剤群 2 例 2 件（1.8%）、ブリモニジン群 3 例 3 件（2.7%）］、アレルギー性結膜炎［本剤群 1 例 1 件（0.9%）、ブリモニジン群 1 例 1 件（0.9%）、併用群 3 例 3 件（5.4%）］であり、群間で大きく異なることはなかった。

程度別では、高度の有害事象及び副作用は発現しなかった。中等度の有害事象は、本剤群で 1 例（0.9%）1 件（結膜充血）、ブリモニジン群で 3 例（2.7%）4 件（黄斑浮腫、歯周炎、尿路感染、良性前立腺肥大症）、併用群で 3 例（5.4%）3 件（アレルギー性結膜炎 2 件、上咽頭炎）であった。中等度の副作用は、本剤群で 1 例（0.9%）1 件（結膜充血）、ブリモニジン群で 1 例（0.9%）1 件（黄斑浮腫）、併用群で 2 例（3.6%）2 件（アレルギー性結膜炎 2 件）であった。有害事象及び副作用の程度の分布は群間で大きく異なることはなかった。

表 2.7.4-12 SOC、PT 別の有害事象集計（K-232-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Total Events	65(57.5) [94]	33(29.2) [43]	32(57.1) [46]
【心臓障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
動悸	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
回転性めまい	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	64(56.6) [81]	21(18.6) [24]	32(57.1) [44]
眼の異常感	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼精疲労	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
眼瞼炎	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
眼瞼痙攣	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜出血	2(1.8) [2]	3(2.7) [3]	0(0.0) [0]
結膜浮腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	3(5.4) [3]
眼脂	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼刺激	6(5.3) [6]	6(5.3) [6]	5(8.9) [5]
黄斑浮腫	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	1(0.9) [1]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
霧視	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
結膜充血	63(55.8) [65]	8(7.1) [8]	32(57.1) [34]
眼瞼そう痒症	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【胃腸障害】	3(2.7) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
齲歯	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
悪心	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
歯痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	3(2.7) [3]	7(6.2) [8]	2(3.6) [2]
結膜炎	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
膀胱炎	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
歯肉炎	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
麦粒腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	1(1.8) [1]
中耳炎	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
歯周炎	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
尿路感染	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
細菌性結膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-1 から引用

表 2.7.4-12 SOC、PT 別の有害事象集計（K-232-02）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
【傷害、中毒および処置合併症】	0(0.0) [0]	4(3.5) [5]	0(0.0) [0]
節足動物刺傷	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
眼内異物	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
損傷	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
挫傷	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
心拍数増加	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】	1(0.9) [1]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
関節痛	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
中足骨痛	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
変形性脊椎症	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
浮動性めまい	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
味覚不全	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【生殖系および乳房障害】	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
良性前立腺肥大症	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
湿疹	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
そう痒症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【血管障害】	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
白衣性高血圧	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-1 から引用

表 2.7.4-13 SOC、PT 別の副作用集計（K-232-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Total Events	63(55.8) [79]	15(13.3) [19]	32(57.1) [43]
【心臓障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
動悸	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【耳および迷路障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
回転性めまい	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	62(54.9) [74]	14(12.4) [17]	32(57.1) [43]
眼瞼炎	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
結膜浮腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	3(5.4) [3]
眼脂	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼刺激	6(5.3) [6]	5(4.4) [5]	5(8.9) [5]
黄斑浮腫	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
霧視	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
結膜充血	61(54.0) [63]	8(7.1) [8]	32(57.1) [34]
眼瞼そう痒症	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
結膜炎	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
味覚不全	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
湿疹	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
そう痒症	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-2 から引用

2) 有害事象及び副作用の発現率の群間比較

本剤群とブリモニジン群及び併用群の有害事象及び副作用の有無について、有害事象発現率及び群間差を表 2.7.4-14 に、副作用発現率及び群間差を表 2.7.4-15 に示した。

有害事象発現率は本剤群で 57.5%、ブリモニジン群で 29.2%、副作用発現率は本剤群で 55.8%、ブリモニジン群で 13.3%であった。本剤群とブリモニジン群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、本剤群はいずれもブリモニジン群と比べて有意に高かった（Fisher の直接確率検定）。

併用群の有害事象及び副作用の有無について、併用群の有害事象発現率は 57.1%、副作用発現率は 57.1%であり、本剤群での有害事象、副作用発現率と同程度であった。

表 2.7.4-14 有害事象の発現率（K-232-02）

	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Events[*]	65(57.5) [94]	33(29.2) [43]	32(57.1) [46]
95%CI	47.9,66.8	21.0,38.5	43.2,70.3
vs K-232			
Dif. of %		-28.3	-0.4
95%CI		-40.7,-15.9	-16.2,15.5
P		0.000**	1.000

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*] Number of subjects (%) [Number of occurrences], Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-3 から引用

表 2.7.4-15 副作用の発現率（K-232-02）

	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Events[*]	63(55.8) [79]	15(13.3) [19]	32(57.1) [43]
95%CI	46.1,65.1	7.6,20.9	43.2,70.3
vs K-232			
Dif. of %		-42.5	1.4
95%CI		-53.6,-31.4	-14.5,17.3
P		0.000**	1.000

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*] Number of subjects (%) [Number of occurrences], Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-4 から引用

(4) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

被験者全体及びコホート別における SOC、PT 別の有害事象及び副作用の一覧表を表 2.7.4-16、表 2.7.4-17 に示した。有害事象の発現率は、被験者全体で 165 例 516 件（92.2%）であり、コホート 1 で 44 例 155 件（91.7%）、コホート 2 で 39 例 113 件（88.6%）、コホート 3 で 38 例 128 件（92.7%）、コホート 4 で 44 例 120 件（95.7%）であった。副作用の発現率は、被験者全体で 136 例 279 件（76.0%）であり、コホート 1 で 40 例 96 件（83.3%）、コホート 2 で 33 例 61 件（75.0%）、コホート 3 で 27 例 56 件（65.9%）、コホート 4 で 36 例 66 件（78.3%）であった。

最も頻度が高かった有害事象は結膜充血であり、被験者全体で 104 例 115 件（58.1%）であり、副作用と判断された結膜充血は、104 例 113 件（58.1%）であった。結膜充血以外で 2%以上発現した有害事象は、眼瞼炎 46 例 51 件（25.7%）、アレルギー性結膜炎 38 例 47 件（21.2%）、点状角膜炎 17 例 25 件（9.5%）、結膜炎 13 例 15 件（7.3%）、眼刺激 13 例 13 件（7.3%）、眼そう痒症 11 例 12 件（6.1%）、上咽頭炎 10 例 12 件（5.6%）、結膜出血 9 例 11 件（5.0%）、発熱 8 例 8 件（4.5%）、背部痛 7 例 7 件（3.9%）、注射部位疼痛 6 例 10 件（3.4%）、

白内障 6 例 6 件（3.4%）、眼内異物 4 例 5 件（2.2%）、眼脂 4 例 4 件（2.2%）、霧視 4 例 4 件（2.2%）、下痢 4 例 4 件（2.2%）であった。コホート別の有害事象及び副作用の発現頻度は、コホート間で大きく異なることはなかった。

程度別では、被験者全体で高度の有害事象は 1 例（0.6%）1 件（膝蓋骨骨折 1 件）であり、治験薬との関連性は否定された。中等度の有害事象は、21 例（11.7%）24 件（アレルギー性結膜炎 7 件、結膜充血 4 件、眼瞼炎 3 件、ドライアイ 1 件、点状角膜炎 1 件、白内障 1 件、大動脈弁狭窄 1 件、心不全 1 件、鼡径ヘルニア 1 件、腓骨骨折 1 件、橈骨骨折 1 件、前立腺癌 1 件、血栓性脳梗塞 1 件）であった。中等度の副作用は、15 例（8.4%）16 件（アレルギー性結膜炎 7 件、結膜充血 4 件、眼瞼炎 3 件、ドライアイ 1 件、点状角膜炎 1 件）であった。また、コホート別の有害事象及び副作用の程度の分布は、コホート間で大きく異なることはなかった。

被験者全体の有害事象及び副作用の発現時期別発現率は、それぞれ 0～12 週で 124 例 215 件（69.3%）及び 106 例 157 件（59.2%）、12～24 週で 62 例 90 件（35.8%）及び 37 例 50 件（21.4%）、24～36 週で 65 例 95 件（39.9%）及び 29 例 41 件（17.8%）、36～48 週で 46 例 80 件（30.5%）及び 20 例 24 件（13.2%）、48 週以降で 26 例 36 件（18.3%）及び 6 例 7 件（4.2%）であり、12 週までの発現率が高く、12 週以降、有害事象は概ね一定の発現率で推移し、副作用は減少傾向を認めた。被験者全体で発現率 2%以上であった有害事象は、表 2.7.4-18 に示す通り、眼刺激、霧視、結膜充血では 12 週までの発現率が高かった。一方、その他の発現率 2%以上の PT 別の有害事象では時期別の発現率に大きな違いはなかったが、発現率の高い眼瞼炎では 24 週から 36 週の発現率が最も高く、アレルギー性結膜炎では 12 週から 24 週の発現率が最も高かった。副作用も、表 2.7.4-19 に示す通り同様の傾向であった。また、コホート別の有害事象及び副作用の発現時期の傾向は、コホート間で大きく異なることはなかった。

表 2.7.4-16 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（K-232-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=44)	Cohort 3 (N=41)	Cohort 4 (N=46)	Total (N=179)
Total Events	44(91.7) [155]	39(88.6) [113]	38(92.7) [128]	44(95.7) [120]	165(92.2) [516]
【心臓障害】	1(2.1) [1]	2(4.5) [3]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	4(2.2) [5]
大動脈弁狭窄	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
心房細動	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
心不全	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
心室性期外収縮	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
頻脈性不整脈	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【先天性、家族性および遺伝性障害】	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
先天性足奇形	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【耳および迷路障害】	2(4.2) [2]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	4(2.2) [4]
メニエール病	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
耳鳴	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
回転性めまい	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-3 から引用

表 2.7.4-16 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（K-232-03）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=44)	Cohort 3 (N=41)	Cohort 4 (N=46)	Total (N=179)
【眼障害】	42(87.5) [104]	33(75.0) [76]	34(82.9) [71]	39(84.8) [77]	148(82.7) [328]
眼の異常感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
眼精疲労	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
眼瞼炎	14(29.2) [15]	11(25.0) [14]	9(22.0) [9]	12(26.1) [13]	46(25.7) [51]
アレルギー性眼瞼炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
眼瞼痙攣	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
白内障	2(4.2) [2]	2(4.5) [2]	1(2.4) [1]	1(2.2) [1]	6(3.4) [6]
結膜沈着物	1(2.1) [1]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
結膜濾胞	0(0.0) [0]	1(2.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [2]
結膜出血	3(6.3) [3]	1(2.3) [1]	2(4.9) [2]	3(6.5) [5]	9(5.0) [11]
結膜浮腫	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
アレルギー性結膜炎	9(18.8) [9]	8(18.2) [9]	11(26.8) [14]	10(21.7) [15]	38(21.2) [47]
角膜浸潤	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
ドライアイ	2(4.2) [2]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(1.7) [3]
眼瞼紅斑	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
眼脂	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	2(4.9) [2]	0(0.0) [0]	4(2.2) [4]
眼刺激	6(12.5) [6]	2(4.5) [2]	2(4.9) [2]	3(6.5) [3]	13(7.3) [13]
眼痛	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(1.1) [2]
眼瞼下垂	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
角膜炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
流涙増加	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
視神経乳頭出血	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
光視症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
後嚢部混濁	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
点状角膜炎	7(14.6) [11]	5(11.4) [6]	3(7.3) [4]	2(4.3) [4]	17(9.5) [25]
網膜滲出物	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
睫毛乱生	1(2.1) [2]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	3(1.7) [4]
霧視	3(6.3) [3]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	4(2.2) [4]
視野欠損	0(0.0) [0]	1(2.3) [2]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [3]
硝子体浮遊物	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
睫毛の成長	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
虹彩色素過剰	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
結膜充血	33(68.8) [35]	22(50.0) [25]	21(51.2) [26]	28(60.9) [29]	104(58.1) [115]
眼瞼そう痒症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	1(2.2) [1]	2(1.1) [2]
眼そう痒症	4(8.3) [4]	3(6.8) [4]	3(7.3) [3]	1(2.2) [1]	11(6.1) [12]
網膜色素上皮剥離	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
角膜後面沈着物	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(1.1) [2]
【胃腸障害】	2(4.2) [4]	0(0.0) [0]	6(14.6) [7]	5(10.9) [6]	13(7.3) [17]
腹痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
便秘	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
下痢	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	1(2.2) [1]	4(2.2) [4]
胃食道逆流性疾患	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	1(2.2) [1]	2(1.1) [2]
鼠径ヘルニア	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
悪心	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
歯周病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [2]	1(2.2) [1]	2(1.1) [3]
歯痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [2]	1(0.6) [2]
嘔吐	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-3 から引用

表 2.7.4-16 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（K-232-03）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=44)	Cohort 3 (N=41)	Cohort 4 (N=46)	Total (N=179)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	4(8.3) [7]	6(13.6) [10]	3(7.3) [7]	5(10.9) [5]	18(10.1) [29]
注射部位紅斑	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
注射部位疼痛	1(2.1) [1]	3(6.8) [6]	1(2.4) [2]	1(2.2) [1]	6(3.4) [10]
倦怠感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
発熱	3(6.3) [3]	2(4.5) [2]	1(2.4) [1]	2(4.3) [2]	8(4.5) [8]
腫脹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
口渇	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
ワクチン接種部位疼痛	1(2.1) [2]	1(2.3) [2]	1(2.4) [2]	0(0.0) [0]	3(1.7) [6]
【免疫系障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
季節性アレルギー	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【感染症および寄生虫症】	9(18.8) [13]	7(15.9) [8]	7(17.1) [11]	11(23.9) [13]	34(19.0) [45]
結膜炎	4(8.3) [5]	4(9.1) [4]	2(4.9) [3]	3(6.5) [3]	13(7.3) [15]
膀胱炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
帯状疱疹	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
上咽頭炎	2(4.2) [2]	2(4.5) [2]	3(7.3) [5]	3(6.5) [3]	10(5.6) [12]
外耳炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
中耳炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
耳下腺膿瘍	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
歯周炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
咽頭炎	1(2.1) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [2]
鼻炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
中咽頭カンジダ症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
β溶血性レンサ球菌感染	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
ヘリコバクター感染	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
細菌性結膜炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	3(1.7) [3]
ノロウイルス性胃腸炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
根管感染	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
細菌性外陰腟炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
【傷害、中毒および処置合併症】	4(8.3) [4]	1(2.3) [1]	5(12.2) [11]	4(8.7) [5]	14(7.8) [21]
角膜擦過傷	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
腓骨骨折	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
眼内異物	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	2(4.9) [3]	1(2.2) [1]	4(2.2) [5]
関節脱臼	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
膝蓋骨骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
橈骨骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
ワクチン接種合併症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
挫傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.9) [2]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
創傷	1(2.1) [1]	1(2.3) [1]	1(2.4) [2]	0(0.0) [0]	3(1.7) [4]
下肢骨折	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
皮膚擦過傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [2]	0(0.0) [0]	1(0.6) [2]
眼挫傷	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-3 から引用

表 2.7.4-16 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（K-232-03）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=44)	Cohort 3 (N=41)	Cohort 4 (N=46)	Total (N=179)
【臨床検査】	1(2.1) [1]	2(4.5) [2]	3(7.3) [5]	1(2.2) [1]	7(3.9) [9]
血中ブドウ糖増加	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
血圧低下	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
血中トリグリセリド増加	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
尿蛋白	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
尿潜血陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.9) [2]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
尿中蛋白陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
腎機能検査異常	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【代謝および栄養障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.9) [2]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
糖尿病	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
高コレステロール血症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	3(6.3) [4]	1(2.3) [1]	5(12.2) [5]	6(13.0) [7]	15(8.4) [17]
関節痛	1(2.1) [1]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	3(1.7) [3]
背部痛	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	3(7.3) [3]	3(6.5) [3]	7(3.9) [7]
腰部脊柱管狭窄症	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
筋痙縮	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	2(1.1) [2]
筋肉痛	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
骨粗鬆症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
椎間板突出	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(4.9) [2]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
【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]	1(2.3) [1]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
良性腺腫	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
前立腺癌	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【神経系障害】	5(10.4) [5]	2(4.5) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]	9(5.0) [9]
脳出血	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
頚腕症候群	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
頭痛	1(2.1) [1]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	3(1.7) [3]
感覚鈍麻	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
傾眠	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
血栓性脳梗塞	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【精神障害】	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
レム睡眠行動障害	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【腎および尿路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
血尿	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-3 から引用

表 2.7.4-16 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（K-232-03）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=44)	Cohort 3 (N=41)	Cohort 4 (N=46)	Total (N=179)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	2(4.2) [2]	1(2.3) [1]	2(4.9) [2]	2(4.3) [2]	7(3.9) [7]
喘息	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
咳嗽	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
アレルギー性鼻炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(1.1) [2]
上気道の炎症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
口腔咽頭痛	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
【皮膚および皮下組織障害】	5(10.4) [5]	5(11.4) [5]	2(4.9) [3]	1(2.2) [1]	13(7.3) [14]
皮膚嚢腫	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
皮膚炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
接触皮膚炎	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
異汗性湿疹	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
湿疹	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
皮脂欠乏性湿疹	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
爪甲剥離症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
そう痒症	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
脂漏性皮膚炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
皮膚亀裂	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
蕁麻疹	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【血管障害】	2(4.2) [2]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(1.7) [3]
高血圧	1(2.1) [1]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
低血圧	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-3 から引用

表 2.7.4-17 SOC、PT 別の副作用集計（被験者全体及びコホート別）（K-232-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=44)	Cohort 3 (N=41)	Cohort 4 (N=46)	Total (N=179)
Total Events	40(83.3) [96]	33(75.0) [61]	27(65.9) [56]	36(78.3) [66]	136(76.0) [279]
【耳および迷路障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
回転性めまい	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
【眼障害】	39(81.3) [84]	32(72.7) [57]	27(65.9) [50]	34(73.9) [62]	132(73.7) [253]
眼の異常感	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
眼精疲労	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
眼瞼炎	8(16.7) [9]	9(20.5) [12]	8(19.5) [8]	6(13.0) [7]	31(17.3) [36]
アレルギー性眼瞼炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
結膜濾胞	0(0.0) [0]	1(2.3) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [2]
結膜出血	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
結膜浮腫	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
アレルギー性結膜炎	8(16.7) [8]	8(18.2) [9]	8(19.5) [10]	9(19.6) [14]	33(18.4) [41]
ドライアイ	1(2.1) [1]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
眼瞼紅斑	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
眼脂	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
眼刺激	6(12.5) [6]	2(4.5) [2]	2(4.9) [2]	3(6.5) [3]	13(7.3) [13]
眼痛	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
眼瞼下垂	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
角膜炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
流涙増加	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
点状角膜炎	6(12.5) [10]	3(6.8) [3]	3(7.3) [3]	2(4.3) [4]	14(7.8) [20]
霧視	3(6.3) [3]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	4(2.2) [4]
結膜充血	33(68.8) [35]	22(50.0) [25]	21(51.2) [24]	28(60.9) [29]	104(58.1) [113]
眼瞼そう痒症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	1(0.6) [1]
眼そう痒症	3(6.3) [3]	1(2.3) [1]	2(4.9) [2]	1(2.2) [1]	7(3.9) [7]
角膜後面沈着物	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.2) [1]	2(1.1) [2]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
口渇	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
【感染症および寄生虫症】	3(6.3) [4]	3(6.8) [3]	2(4.9) [3]	3(6.5) [3]	11(6.1) [13]
結膜炎	3(6.3) [4]	3(6.8) [3]	2(4.9) [3]	3(6.5) [3]	11(6.1) [13]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
尿潜血陽性	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
腰部脊柱管狭窄症	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【神経系障害】	3(6.3) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	3(1.7) [3]
頚腕症候群	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
傾眠	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
咳嗽	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(2.4) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-4 から引用

表 2.7.4-17 SOC、PT 別の副作用集計（被験者全体及びコホート別）（K-232-03）（続き）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Cohort 1 (N=48)	Cohort 2 (N=44)	Cohort 3 (N=41)	Cohort 4 (N=46)	Total (N=179)
【皮膚および皮下組織障害】	2(4.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
皮膚炎	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
そう痒症	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
【血管障害】	1(2.1) [1]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.1) [2]
高血圧	0(0.0) [0]	1(2.3) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]
低血圧	1(2.1) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-4 から引用

表 2.7.4-18 時期別の有害事象の集計（被験者全体、発現率 2%以上の有害事象）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)	<=12w (N=179)	12w< <=24w (N=173)	24w< <=36w (N=163)	36w< <=48w (N=151)	48w< (N=142)
【眼障害】						
眼瞼炎	46(25.7) [51]	8(4.5) [9]	10(5.8) [11]	14(8.6) [15]	11(7.3) [12]	4(2.8) [4]
白内障	6(3.4) [6]	2(1.1) [2]	1(0.6) [1]	2(1.2) [2]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]
結膜出血	9(5.0) [11]	4(2.2) [4]	4(2.3) [4]	2(1.2) [2]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	38(21.2) [47]	12(6.7) [15]	15(8.7) [15]	8(4.9) [8]	7(4.6) [7]	2(1.4) [2]
眼脂	4(2.2) [4]	2(1.1) [2]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]
眼刺激	13(7.3) [13]	13(7.3) [13]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	17(9.5) [25]	7(3.9) [7]	6(3.5) [7]	5(3.1) [6]	4(2.6) [4]	1(0.7) [1]
霧視	4(2.2) [4]	4(2.2) [4]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜充血	104(58.1) [115]	91(50.8) [91]	14(8.1) [14]	7(4.3) [7]	1(0.7) [1]	2(1.4) [2]
眼そう痒症	11(6.1) [12]	6(3.4) [6]	3(1.7) [3]	3(1.8) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【胃腸障害】						
下痢	4(2.2) [4]	1(0.6) [1]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.7) [1]	1(0.7) [1]
【一般・全身障害および投与部位の状態】						
注射部位疼痛	6(3.4) [10]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	5(3.3) [6]	2(1.4) [2]
発熱	8(4.5) [8]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	5(3.3) [5]	3(2.1) [3]
【感染症および寄生虫症】						
結膜炎	13(7.3) [15]	4(2.2) [4]	6(3.5) [6]	3(1.8) [3]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	10(5.6) [12]	4(2.2) [4]	2(1.2) [2]	4(2.5) [5]	1(0.7) [1]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】						
眼内異物	4(2.2) [5]	1(0.6) [1]	2(1.2) [2]	2(1.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【筋骨格系および結合組織障害】						
背部痛	7(3.9) [7]	2(1.1) [2]	0(0.0) [0]	3(1.8) [3]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-7 から引用

表 2.7.4-19 時期別の副作用の集計（被験者全体、発現率 2%以上の副作用）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)	<=12w (N=179)	12w< <=24w (N=173)	24w< <=36w (N=163)	36w< <=48w (N=151)	48w< (N=142)
【眼障害】						
眼瞼炎	31(17.3) [36]	5(2.8) [6]	8(4.6) [9]	10(6.1) [11]	8(5.3) [9]	1(0.7) [1]
アレルギー性結膜炎	33(18.4) [41]	11(6.1) [14]	12(6.9) [12]	7(4.3) [7]	6(4.0) [6]	2(1.4) [2]
眼刺激	13(7.3) [13]	13(7.3) [13]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	14(7.8) [20]	6(3.4) [6]	5(2.9) [6]	3(1.8) [4]	3(2.0) [3]	1(0.7) [1]
霧視	4(2.2) [4]	4(2.2) [4]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜充血	104(58.1) [113]	91(50.8) [91]	12(6.9) [12]	7(4.3) [7]	1(0.7) [1]	2(1.4) [2]
眼そう痒症	7(3.9) [7]	5(2.8) [5]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】						
結膜炎	11(6.1) [13]	3(1.7) [3]	6(3.5) [6]	2(1.2) [2]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]

Number of subjects (%) [number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-8 から引用

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

いずれの試験でも最も発現頻度の高い有害事象及び副作用であった結膜充血の発現状況を、試験ごとに以下に示した。

結膜充血以外で各試験の本剤群で比較的よく見られた有害事象（K-232-04 は 2 例以上、K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 は 2%以上）は、点状角膜炎（K-232-04 で 29.4%、K-232-03 で 9.5%）、眼刺激（K-232-01 で 8.7%、K-232-02 で 5.3%、K-232-03 で 7.3%）、関節痛（K-232-01 で 2.9%）、眼瞼炎（K-232-03 で 25.7%）、アレルギー性結膜炎（K-232-03 で 21.2%）、結膜炎（K-232-03 で 7.3%）、眼そう痒症（K-232-03 で 6.1%）、上咽頭炎（K-232-03 で 5.6%）、結膜出血（K-232-03 で 5.0%）、発熱（K-232-03 で 4.5%）、背部痛（K-232-03 で 3.9%）、白内障（K-232-03 で 3.4%）、注射部位疼痛（K-232-03 で 3.4%）、眼内異物（K-232-03 で 2.2%）、霧視（K-232-03 で 2.2%）、眼脂（K-232-03 で 2.2%）、下痢（K-232-03 で 2.2%）であった。これらの有害事象のうち、点状角膜炎、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、結膜炎、眼そう痒症は、アレルギー・炎症関連の眼障害として 2.7.4.2.1.5(1) に示した。白内障は 2.7.4.2.1.5(2)に示した。眼刺激、関節痛、上咽頭炎、結膜出血、発熱、背部痛、注射部位疼痛、眼内異物、霧視、眼脂、下痢の程度は全て軽度であり臨床的に問題にはならないと判断した。

(1) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

結膜充血は、本剤群で 17 例 17 件（100%）、リパスジル群で 18 例 21 件（100%）、ブリモニジン群で 10 例 12 件（58.8%）発現し、そのうち副作用と判断された結膜充血は、それぞれ 17 例 17 件（100%）、18 例 19 件（100%）、8 例 9 件（47.1%）であった。副作用と判断された結膜充血は、本剤群では全て点眼後一過性であり、リパスジル群及びブリモニジ

ン群では 1 件及び 2 件以外が点眼後一過性であった。また、いずれの結膜充血も程度は軽度であり、無処置にて回復した。

(2) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

結膜充血の有害事象及び副作用は、本剤群で 45 例 48 件（43.7%）及び 45 例 48 件（43.7%）、リパスジル群で 58 例 61 件（56.3%）及び 58 例 60 件（56.3%）と、本剤群とリパスジル群の発現頻度は同程度であった。

結膜充血の程度別集計を表 2.7.4-20 に、結膜充血の発現パターン別集計を表 2.7.4-21 に示した。結膜充血の程度はほとんどの事象が軽度であり、発現パターンはほとんどが点眼ごとに一過性に発現し、無処置で回復する事象であった。結膜充血のみが原因で治験中止となったのは、リパスジル群の 1 例 1 件（1.0%）のみであった。

表 2.7.4-20 結膜充血の程度別集計（有害事象、副作用）（K-232-01）

MedDRA Preferred Term	Severity	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
【有害事象】			
結膜充血	Mild	45(43.7) [48]	57(55.3) [60]
	Moderate	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【副作用】			
結膜充血	Mild	45(43.7) [48]	57(55.3) [59]
	Moderate	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-6 から引用

表 2.7.4-21 結膜充血のパターン別集計（有害事象、副作用）（K-232-01）

MedDRA Preferred Term	Expression Pattern of Conjunctival Hyperemia	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
【有害事象】			
結膜充血	Transient After Instillation	34(33.0) [36]	48(46.6) [51]
	Other	11(10.7) [12]	10(9.7) [10]
【副作用】			
結膜充血	Transient After Instillation	34(33.0) [36]	49(47.6) [51]
	Other	11(10.7) [12]	9(8.7) [9]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-7 から引用

(3) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

結膜充血の有害事象及び副作用は、本剤群で 63 例 65 件（55.8%）及び 61 例 63 件（54.0%）、ブリモニジン群でいずれも 8 例 8 件（7.1%）、併用群でいずれも 32 例 34 件（57.1%）と、ブリモニジン群と比べて本剤群及び併用群で発現頻度が高かった。

結膜充血の程度別集計を表 2.7.4-22 に、結膜充血の発現パターン別集計を表 2.7.4-23 に示した。

結膜充血の程度はほとんどの事象が軽度であり、本剤群の結膜充血の発現パターンは、ほとんどが点眼ごとに一過性に発現し、無処置で回復する事象であり、併用群と同様であった。結膜充血のみが原因で治験中止となった被験者はいなかった。

表 2.7.4-22 結膜充血の程度別集計（有害事象、副作用）（K-232-02）

MedDRA Preferred Term	Severity	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
【有害事象】				
結膜充血	Mild	62(54.9) [64]	8(7.1) [8]	32(57.1) [34]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【副作用】				
結膜充血	Mild	60(53.1) [62]	8(7.1) [8]	32(57.1) [34]
	Moderate	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
	Severe	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-6 から引用

表 2.7.4-23 結膜充血のパターン別集計（有害事象、副作用）（K-232-02）

MedDRA Preferred Term	Expression Pattern of Conjunctival Hyperemia	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
【有害事象】				
結膜充血	Transient After Instillation	56(49.6) [58]	5(4.4) [5]	30(53.6) [32]
	Other	7(6.2) [7]	3(2.7) [3]	2(3.6) [2]
【副作用】				
結膜充血	Transient After Instillation	55(48.7) [57]	5(4.4) [5]	30(53.6) [32]
	Other	6(5.3) [6]	3(2.7) [3]	2(3.6) [2]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-7 から引用

(4) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

結膜充血の有害事象及び副作用は、被験者全体で 104 例 115 件（58.1%）及び 104 例 113 件（58.1%）発現した。

被験者全体の結膜充血の程度別集計を表 2.7.4-24 に、結膜充血の発現パターン別集計を表 2.7.4-25 に、時期別集計を表 2.7.4-26 に示した。結膜充血の程度は有害事象及び副作用共に中等度 4 例 4 件を除き全て軽度であり、発現パターンは多くの事例が点眼後一過性であった。有害事象の発現時期は 12 週までの発現率が高く、副作用も同様の傾向であった。発現後の処置では、7 例 8 件（併発した他の有害事象と一緒に処置された 3 例 3 件を含む）を除いて全て無処置であり、無処置での回復例が多かった。また、結膜充血のみが治験中止の原因となった有害事象は 5 例 5 件であり、転帰は全て回復であった。

表 2.7.4-24 結膜充血の程度別集計（被験者全体、有害事象及び副作用）（K-232-03）

MedDRA Preferred Term	Severity	Total (N=179)
【有害事象】		
結膜充血	Mild	100(55.9) [111]
	Moderate	4(2.2) [4]
	Severe	0(0.0) [0]
【副作用】		
結膜充血	Mild	100(55.9) [109]
	Moderate	4(2.2) [4]
	Severe	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-11 から引用

表 2.7.4-25 結膜充血のパターン別集計（被験者全体、有害事象及び副作用）（K-232-03）

MedDRA Preferred Term	Expression Pattern of Conjunctival Hyperemia	Total (N=179)
【有害事象】		
結膜充血	Transient After Instillation	81(45.3) [88]
	Other	23(12.8) [27]
【副作用】		
結膜充血	Transient After Instillation	82(45.8) [87]
	Other	22(12.3) [26]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-12 から引用

表 2.7.4-26 結膜充血の時期別集計（被験者全体、有害事象及び副作用）（K-232-03）

MedDRA Preferred Term		Total
【有害事象】		
結膜充血	<=12w (N=179)	91(50.8) [91]
	12w< <=24w (N=173)	14(8.1) [14]
	24w< <=36w (N=163)	7(4.3) [7]
	36w< <=48w (N=151)	1(0.7) [1]
	48w< (N=142)	2(1.4) [2]
【副作用】		
結膜充血	<=12w (N=179)	91(50.8) [91]
	12w< <=24w (N=173)	12(6.9) [12]
	24w< <=36w (N=163)	7(4.3) [7]
	36w< <=48w (N=151)	1(0.7) [1]
	48w< (N=142)	2(1.4) [2]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-13 から引用

2.7.4.2.1.2 死亡

いずれの試験でも、死亡に至った被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

各試験の重篤な有害事象を表 2.7.4-27～表 2.7.4-30 に示した。

K-232-04 及び K-232-02 では、重篤な有害事象は認められなかった。

K-232-01 では、重篤な有害事象が 3 例 3 件認められた。その内訳は、本剤群で 2 例 2 件（心房細動、蜂巣炎）、リパスジル群で 1 例 1 件（心不全）であり、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。これらの重篤な有害事象に関する詳細な経過は、2.7.6.2.7(2)に示した。

K-232-03 では、重篤な有害事象が 4 例 5 件認められた。その内訳は、コホート 1 で 1 例 1 件（血栓性脳梗塞）、コホート 3 で 1 例 2 件（鼡径ヘルニア、前立腺癌）、コホート 4 で 2 例 2 件（橈骨骨折、膝蓋骨骨折）であり、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。これらの重篤な有害事象に関する詳細な経過は、2.7.6.4.7(2)に示した。

表 2.7.4-27 重篤な有害事象の一覧 その 1（K-232-01）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Serious Event Reason	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
K-232	[redacted] (7[redacted], M)	心房細動	心房細動	心臓障害	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (10)	ONGONG	RECOVERING /RESOLVING
K-232	[redacted] (4[redacted], F)	左下腿蜂窩織炎	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (21)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
Ripasudil	[redacted] (6[redacted], M)	心不全	心不全	心臓障害	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (36)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (58)	RECOVERED/ RESOLVED

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.2.1 から引用・作成

表 2.7.4-28 重篤な有害事象一覧 その 2（K-232-01）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
K-232	[redacted]	心房細動	Y	Y	Y	NOT RELATED	偶発的な事故（交通事故）によるもの	ジコキシン 0.125 mg、アピキサバン 2.5 mg	軽快のため今後は他院にて経過観察とする
K-232	[redacted]	蜂巣炎	Y	N	Y	NOT RELATED	突発的な事象であり、ネコにひっかかれた事が原因である事から治験薬との因果関係はないと判断した	スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム、ミノサイクリン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、コルヒチン	Day 21*からDay 41*朝まで治験薬を使用しておらず、Day 41*夜より治験薬投与再開した今後も他院で加療を継続する予定因果関係はないため追跡不要と判断した
Ripasudil	[redacted]	心不全	Y	N	Y	NOT RELATED	当患者被験者は以前より心房細動を合併しており、治験薬の薬理作用からも治験薬との因果関係は否定できると判断した。	併用薬: 塩化カリウム錠、バルヒディオ配合錠 EX、ベニジピン塩酸塩錠中止 バルサルタン錠、トルバプタン OD 錠、スピロノラクトン錠、ビソプロロールフマル酸塩錠、フロセミド錠、フロセミド注追加	

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED

実施国: 日本

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.2.2 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-29 重篤な有害事象一覧 その 1（K-232-03）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Serious Event Reason	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
Cohort 1	[redacted] (7[redacted],M)	アテローム血栓性脳梗塞	血栓性脳梗塞	神経系障害	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (71)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
Cohort 3	[redacted] (6[redacted], M)	単径ヘルニア	単径ヘルニア	胃腸障害	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (197)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (287)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 3	[redacted] (6[redacted], M)	前立腺癌	前立腺癌	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)	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization/ Other Medically Important Serious Event	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (246)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
Cohort 4	[redacted] (7[redacted],F)	右橈骨遠位端骨折	橈骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization	MODERATE	DRUG INTERRUPTED	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (82)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (204)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (7[redacted], M)	右膝蓋骨骨折	膝蓋骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	NOT EYE	Y	Requires or Prolongs Hospitalization	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (260)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.1 から引用・作成

表 2.7.4-30 重篤な有害事象一覧 その 2（K-232-03）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 1	[redacted]	血栓性脳梗塞	Y	N	Y	NOT RELATED	基礎疾患によるものと考え、治験薬との因果関係はないものと考える	薬物治療 併用薬（アルガトロバン水和物 10 mg、ソルデム 1 輸液、エダラボン、アスピリン錠、クロピドグレル硫酸塩 75 mg）	Day 92* の退院時に治癒に近い状態であり、その後、変化のない事から Day 218* で追跡終了とした。

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.2 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-30 重篤な有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 3	[redacted]	鼠径ヘルニア	Y	N	Y	NOT RELATED	治験参加前から鼠径部に違和感があったと被験者より聴取したため	腹腔鏡下鼠径ヘルニア根治術、併用薬（アセトアミノフェン錠 500 mg、セファゾリンナトリウム注射用 1 g、塩化ナトリウム、ビカーボン輸液 500 mL、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液 3.3 mg、塩酸メトクロプラミド注射液 10 mg、デスフルラン吸入麻酔液 72 mL、フェンタニルクエン酸塩注射液 0.1 mg、レミフェンタニル塩酸塩静注用 2 mg、ロクロニウム臭化物静注液 50 mg、ロピバカイン塩酸塩水和物注 7.5 mg、ミダゾラム注射液 10 mg、スガマデクスナトリウム静注 200 mg、クラブラン酸カリウム 125 mg・アモキシシリン水和物 250 mg、アモキシシリン水和物カプセル 250 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg、アセトアミノフェン静注液 1000 mg、ソルデム 3A 輸液、ソルアセト F 輸液 500 mL、フルルビプロフェンアキセチル静注 50 mg）	Day 211* 腹腔鏡下鼠径ヘルニア根治術実施 Day 271* 大腸内視鏡検査実施。結果問題なし。 Day 287* 経過観察終了

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.2 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-30 重篤な有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 3	[redacted]	前立腺癌	Y	N	Y	NOT RELATED	作用機序より考えにくい。治験開始前より PSA 高値を指摘されていた。	前立腺悪性腫瘍手術、併用薬（セファゾリンナトリウム注射用 1 g、アルブミナー5%静注 12.5 g/250 mL、ビカーボン輸液 500 mL、ヒドロキシエチルデンプン 130000　500 mL、ラクテック G 輸液 500 mL、アミパレン輸液 300 mL、塩化ナトリウム、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液 3.3 mg、フェニレフリン塩酸塩注 1 mg、塩酸メトクロプラミド注射液 10 mg、フロセミド注 20 mg、ロピバカイン塩酸塩水和物注 7.5 mg/mL、ドロペリドール注射液 25 mg、フェンタニルクエン酸塩注射液 0.5 mg、ロクロニウム臭化物静注液 50 mg/5.0 mL、スガマデクスナトリウム静注 200 mg、ナロキソン塩酸塩静注 0.2 mg、プロポフォール静注 2% 50 mL、リドカインポンプスプレー8%、リドカイン塩酸塩水和物注ポリアンプ 1%、センノシド A・B カルシウム錠 12 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg、ソルデム 3A 輸液 500 mL、ファモチジン静注液 20 mg、アセトアミノフェン静注液 1000 mg、イオパミドール 150 注 50 mL、イオパミドール 370 注シリンジ 100 mL）	他院にてフォロー予定であり、治験での今後の経過観察は不要である

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.2 から引用・作成

表 2.7.4-30 重篤な有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 4	[redacted]	橈骨骨折	Y	N	Y	NOT RELATED	イスから落ちたため	セレコックス錠 手術	Day 82* 夜イスから落ちて、右腕を骨折した。 Day 91* 入院予定 Day 92* 手術予定
Cohort 4	[redacted]	膝蓋骨骨折	Y	Y	Y	NOT RELATED	めまいやふらつき等はなく、段差につまずいて転倒したことによる骨折のため	セファゾリンナトリウム、ブピバカイン塩酸塩水和物 0.5%等比重、骨折観血的手術	転帰: 軽快であるが、他院にて今後フォロー予定であり、治験での今後の経過観察は不要であると判断した

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.2 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験中止の原因となった有害事象を「その他の重要な有害事象」として試験ごとに以下に示した。K-232-04 では、治験中止の原因となった有害事象は認められなかった。

(1) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

治験中止の原因となった有害事象は、本剤群で 3 例 3 件（2.9%）、リパスジル群で 7 例 11 件（6.8%）発現し、そのうち本剤群の 1 例 1 件（1.0%）、リパスジル群の 6 例 10 件（5.8%）が副作用と判断された。発現頻度、事象、程度は群間で大きく異なることはなかった。治験中止の原因となった有害事象及び副作用の集計を表 2.7.4-31、表 2.7.4-32 に、有害事象の一覧表を表 2.7.4-33、表 2.7.4-34 に示した。

表 2.7.4-31 治験中止の原因となった有害事象の集計（SOC、PT）（K-232-01）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Total Events	3(2.9) [3]	7(6.8) [11]
【心臓障害】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
心房細動	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【眼障害】	1(1.0) [1]	6(5.8) [10]
眼瞼炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
アレルギー性結膜炎	0(0.0) [0]	3(2.9) [3]
流涙増加	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
眼の異物感	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
結膜充血	0(0.0) [0]	3(2.9) [3]
眼そう痒症	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
アレルギー性角膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	1(1.0) [1]	1(1.0) [1]
アデノウイルス結膜炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
ＣＯＶＩＤ－１９	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-10 から引用

表 2.7.4-32 治験中止の原因となった副作用の集計（SOC、PT）（K-232-01）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Total Events	1(1.0) [1]	6(5.8) [10]
【眼障害】	1(1.0) [1]	6(5.8) [10]
眼瞼炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
アレルギー性結膜炎	0(0.0) [0]	3(2.9) [3]
流涙増加	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
眼の異物感	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
結膜充血	0(0.0) [0]	3(2.9) [3]
眼そう痒症	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
アレルギー性角膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-11 から引用

表 2.7.4-33 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 1（K-232-01）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
K-232	[redacted] (3, M)	COVID-19	COVID-19	感染症および寄生虫症	NOT EYE	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (28)	20[redacted] (65)	RECOVERED/ RESOLVED
K-232	[redacted] (7, M)	心房細動	心房細動	心臓障害	NOT EYE	Y	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (10)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
K-232	[redacted] (5, M)	アレルギー性角結膜炎	アレルギー性角膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (22)	20[redacted] (37)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (7, F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (50)	20[redacted] (61)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (7, F)	眼瞼皮膚炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (50)	20[redacted] (61)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (5, M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (7)	20[redacted] (19)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (4, F)	アレルギー性結膜炎の悪化	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (18)	20[redacted] (36)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (5, F)	流涙	流涙増加	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (11)	20[redacted] (18)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (5, F)	眼掻痒感	眼そう痒症	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (11)	20[redacted] (18)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (5, F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (10)	20[redacted] (18)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (5, F)	眼の異物感	眼の異物感	眼障害	BILATERAL	N	MILD	NOT APPLICABLE	20[redacted] (13)	20[redacted] (18)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (7, M)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (1)	20[redacted] (15)	RECOVERED/ RESOLVED

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.2.3 から引用・作成

表 2.7.4-33 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 1（K-232-01）（続き）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
Ripasudil	[redacted] (5[redacted], F)	流行性角結膜炎	アデノウイルス結膜炎	感染症および寄生虫症	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (33)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (59)	RECOVERED/ RESOLVED
Ripasudil	[redacted] (6[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (7)	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (26)	RECOVERED/ RESOLVED

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.2.3 から引用・作成

表 2.7.4-34 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-01）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
K-232	[redacted]	COVID-19	Y	Y		Y	NOT RELATED	ウイルスによる感染症のため薬理作用に関係ない	併用薬 No1～4*3	Day 29* 体調不良のため病院受診し PCR 検査実施 Day 30*COVID-19 陽性 Day 65* 中止時来院にて回復確認
K-232	[redacted]	心房細動	Y	Y		Y	NOT RELATED	偶発的な事故（交通事故）によるもの	ジコキシン 0.125 mg、アピキサバン 2.5 mg	軽快のため今後は他院にて経過観察とする
K-232	[redacted]	アレルギー性角膜炎	Y	Y		Y	RELATED	治験薬投与後に発現しており、グラナテック点眼液または治験薬による既報の所見と一致しているため。	エピナスチン塩酸塩、フルオロメトロン 0.1%	
Ripasudil	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	Y	RELATED	治験薬継続投与による事象のため	フルオロメトロン 0.1%	
Ripasudil	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	RELATED	治験薬継続投与による事象のため	プレドニゾロン酢酸エステル 0.25%	
Ripasudil	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	POSSIBLY RELATED	点眼以外のアレルギー原因が見あたらないため	フルメトロン 0.1%	

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED

*3: 1_デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、2_L-カルボシステイン、3_トラネキサム酸、4_アセトアミノフェン

実施国: 日本

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.2.4 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-34 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-01）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Ripasudil	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	POSSIBLY RELATED	これまでにもアレルギー性結膜炎はあったが、今回が最も症状が強いため。	クロモグリク酸ナトリウム、レボカバスチン	
Ripasudil	[redacted]	流涙増加	Y	Y		N	RELATED	再投与後、症状が再現しているため。		
Ripasudil	[redacted]	眼そう痒症	Y	Y		N	RELATED	既知の副作用であり、点眼再開後、発現しているため。		
Ripasudil	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	N	RELATED	再投与後、症状が発現しており、治験薬の既知の副作用であるため。		
Ripasudil	[redacted]	眼の異物感	Y	Y		N	RELATED	再投与後、症状が再現しているため。		前回の AENo.3*3 と同じ症状であることから、治験薬による遅発性の反応と考える。
Ripasudil	[redacted]	結膜充血	Y	Y	Y	N	RELATED	治験薬を点眼直後のため		

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED、*3: 3_眼の異物感

実施国: 日本

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.2.4 から引用・作成

表 2.7.4-34 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-01）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Ripasudil	[redacted]	アデノウイルス結膜炎	Y	Y		Y	NOT RELATED	ウイルス性結膜炎の発症のため	レボフロキサシン水和物液 0.5%、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム液	ウイルス性結膜炎の発症により Day 38* に治験中止した。 Day 33* より充血、眼脂がありかゆみもある。改善しないため（悪化なし） Day 38* 当院受診。EKC と診断。同日治療開始。 Day 59* 回復を確認
Ripasudil	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	発症時期と薬剤特性より類推	エピナスチン塩酸塩液、フルオロメトロン液、プレドニゾロン酢酸エステル軟こう	Day 7* 朝、両眼に眼脂とそう痒感を自覚 Day 11* 症状悪化ないが、改善しないため、当院受診アレジオン点眼開始 Day 15* 症状改善ないため、治験薬点眼中止とし、フルメトロン、プレドニン眼軟こう投薬追加。 Day 26* 症状消失認める

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATED

実施国: 日本

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.2.4 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

(2) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

治験中止の原因となった有害事象は、本剤群で 3 例 5 件（2.7%）、ブリモニジン群で 1 例 1 件（0.9%）、併用群で 2 例 3 件（3.6%）発現し、そのうち本剤群及びブリモニジン群では全てが副作用と判断され、併用群では 2 例 2 件（3.6%）が副作用と判断された。発現頻度、事象、程度は群間で大きく異なることはなかった。治験中止の原因となった有害事象及び副作用の集計を表 2.7.4-35、表 2.7.4-36 に、有害事象の一覧表を表 2.7.4-37、表 2.7.4-38 に示した。

表 2.7.4-35 治験中止の原因となった有害事象の集計（SOC、PT）（K-232-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Total Events	3(2.7) [5]	1(0.9) [1]	2(3.6) [3]
【心臓障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
動悸	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	3(2.7) [4]	1(0.9) [1]	2(3.6) [2]
眼瞼炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(1.8) [1]
結膜充血	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
細菌性結膜炎	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-10 から引用

表 2.7.4-36 治験中止の原因となった副作用の集計（SOC、PT）（K-232-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Total Events	3(2.7) [5]	1(0.9) [1]	2(3.6) [2]
【心臓障害】	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
動悸	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【眼障害】	3(2.7) [4]	1(0.9) [1]	2(3.6) [2]
眼瞼炎	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(1.8) [1]
結膜充血	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-11 から引用

表 2.7.4-37 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 1（K-232-02）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
K-232	[redacted] (5[redacted], F)	動悸	動悸	心臓障害	NOT EYE	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (1)	20[redacted] (2)	RECOVERED/ RESOLVED
K-232	[redacted] (5[redacted], F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (1)	20[redacted] (2)	RECOVERED/ RESOLVED
K-232	[redacted] (7[redacted], F)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (2)	20[redacted] (22)	RECOVERED/ RESOLVED
K-232	[redacted] (4[redacted], F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (36)	20[redacted] (64)	RECOVERED/ RESOLVED
K-232	[redacted] (4[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	NOT APPLICABLE	20[redacted] (44)	20[redacted] (64)	RECOVERED/ RESOLVED
Brimonidine	[redacted] (6[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (33)	20[redacted] (43)	RECOVERED/ RESOLVED
Combination	[redacted] (4[redacted], F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (1)	20[redacted] (41)	RECOVERED/ RESOLVED
Combination	[redacted] (4[redacted], F)	細菌性結膜炎	細菌性結膜炎	感染症および寄生虫症	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (31)	20[redacted] (41)	RECOVERED/ RESOLVED
Combination	[redacted] (4[redacted], M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (38)	20[redacted] (52)	RECOVERED/ RESOLVED

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.2.1 から引用・作成

表 2.7.4-38 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-02）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
K-232	[redacted]	動悸	Y	Y		N	POSSIBLY RELATED	点眼後に症状が出現したため		点眼後動悸出現したが、翌 Day 2*には改善した
K-232	[redacted]	結膜充血	Y	Y	Y	N	PROBABLY RELATED	点眼後出現した。充血が出現することが知られている（ブリモニジン・リパスジル）薬剤である。		Day 2* 受診時充血見られなかった
K-232	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	RELATED	治験薬点眼後に発現したため	プロペト、ネオメドロール EE 軟膏	
K-232	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	N	RELATED	治験薬点眼開始時後に発現しており、リパスジルとブリモニジンの既知の事象であるため。		Day 64* B）結膜充血（－）自覚症状なし
K-232	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	PROBABLY RELATED	ブリモニジン点眼液およびリパスジル点眼液の既知の事象のため		Day 64* B）結膜充血（－）自覚症状なし
Brimonidine	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	治験薬開始後出現した為	オロパタジン塩酸塩、フルオロメトロン	
Combination	[redacted]	結膜充血	Y	Y	Y	N	RELATED	治験薬投与後に発現するため		
Combination	[redacted]	細菌性結膜炎	Y	Y		Y	NOT RELATED	細菌感染によるもの	レボフロキサシン水和物 0.5%	
Combination	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	RELATED	所見より薬剤性と考えられるため	フルメトロン、クラビット	

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

*1: MedDRA Version 24.0 *2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.2.2 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

(3) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治験中止の原因となった有害事象は、被験者全体で 36 例 47 件（20.1%）であり、そのうち 34 例 44 件（19.0%）が副作用と判断された。発現頻度、事象、程度はコホート間で大きく異なることはなかった。治験中止の原因となった有害事象及び副作用の集計を表 2.7.4-39、表 2.7.4-40 に、有害事象の一覧表を表 2.7.4-41、表 2.7.4-42 に示した。

表 2.7.4-39 治験中止の原因となった有害事象の集計（SOC、PT）（K-232-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)
Total Events	36(20.1) [47]
【心臓障害】	1(0.6) [1]
心房細動	1(0.6) [1]
【耳および迷路障害】	1(0.6) [1]
回転性めまい	1(0.6) [1]
【眼障害】	31(17.3) [37]
眼瞼炎	9(5.0) [9]
結膜濾胞	1(0.6) [1]
結膜出血	1(0.6) [1]
アレルギー性結膜炎	16(8.9) [16]
ドライアイ	1(0.6) [1]
結膜充血	8(4.5) [8]
眼そう痒症	1(0.6) [1]
【感染症および寄生虫症】	3(1.7) [3]
結膜炎	3(1.7) [3]
【傷害、中毒および処置合併症】	1(0.6) [1]
膝蓋骨骨折	1(0.6) [1]
【神経系障害】	1(0.6) [1]
脳出血	1(0.6) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	1(0.6) [1]
そう痒症	1(0.6) [1]
【血管障害】	2(1.1) [2]
高血圧	1(0.6) [1]
低血圧	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-9 から引用

表 2.7.4-40 治験中止の原因となった副作用の集計（SOC、PT）（K-232-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)
Total Events	34(19.0) [44]
【耳および迷路障害】	1(0.6) [1]
回転性めまい	1(0.6) [1]
【眼障害】	31(17.3) [37]
眼瞼炎	9(5.0) [9]
結膜濾胞	1(0.6) [1]
結膜出血	1(0.6) [1]
アレルギー性結膜炎	16(8.9) [16]
ドライアイ	1(0.6) [1]
結膜充血	8(4.5) [8]
眼そう痒症	1(0.6) [1]
【感染症および寄生虫症】	3(1.7) [3]
結膜炎	3(1.7) [3]
【皮膚および皮下組織障害】	1(0.6) [1]
そう痒症	1(0.6) [1]
【血管障害】	2(1.1) [2]
高血圧	1(0.6) [1]
低血圧	1(0.6) [1]

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-10 から引用

表 2.7.4-41 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 1（K-232-03）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
Cohort 1	[redacted] (7[redacted], F)	アレルギー性眼瞼結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (271)	20[redacted] (309)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (7[redacted], M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	LEFT	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (195)	20[redacted] (218)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (6[redacted], F)	ろ胞性結膜炎	結膜炎	感染症および寄生虫症	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (141)	20[redacted] (152)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (6[redacted], F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (141)	20[redacted] (169)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (6[redacted], F)	掻痒感	そう痒症	皮膚および皮下組織障害	NOT EYE	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (141)	20[redacted] (169)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (6[redacted], F)	結膜下出血	結膜出血	眼障害	LEFT	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (144)	20[redacted] (152)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (7[redacted], F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (8)	20[redacted] (21)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (5[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (74)	20[redacted] (100)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (5[redacted], M)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (1)	20[redacted] (99)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (5[redacted], F)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	NOT APPLICABLE	20[redacted] (169)	20[redacted] (190)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (8[redacted], F)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (293)	20[redacted] (300)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (6[redacted], F)	乾性角結膜炎の悪化	ドライアイ	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (15)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
Cohort 1	[redacted] (6[redacted], F)	アレルギー性結膜炎の悪化	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	NOT APPLICABLE	20[redacted] (200)	20[redacted] (214)	RECOVERED/ RESOLVED

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.3 から引用・作成

表 2.7.4-41 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 1（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
Cohort 1	[redacted] (4[redacted], F)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (176)	20[redacted] (190)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (5[redacted], F)	低血圧	低血圧	血管障害	NOT EYE	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (3)	20[redacted] (11)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 1	[redacted] (5[redacted], M)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (1)	20[redacted] (206)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (6[redacted], M)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (160)	20[redacted] (200)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (5[redacted], M)	高血圧	高血圧	血管障害	NOT EYE	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (275)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
Cohort 2	[redacted] (5[redacted], M)	脳出血	脳出血	神経系障害	NOT EYE	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (283)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
Cohort 2	[redacted] (8[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (22)	20[redacted] (34)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (8[redacted], F)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (23)	20[redacted] (34)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (7[redacted], M)	ろ胞性結膜炎	結膜炎	感染症および寄生虫症	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (138)	20[redacted] (267)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (7[redacted], M)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (138)	20[redacted] (267)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (7[redacted], M)	眼のかゆみ	眼そう痒症	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (252)	20[redacted] (267)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (7[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (106)	20[redacted] (211)	RECOVERED/ RESOLVED

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.3 から引用・作成

表 2.7.4-41 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 1（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
Cohort 2	[redacted] (5[redacted], M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (181)	20[redacted] (218)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (7[redacted], F)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (107)	20[redacted] (135)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (7[redacted], F)	結膜炎	結膜炎	感染症および寄生虫症	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (114)	20[redacted] (163)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (6[redacted], F)	結膜濾胞	結膜濾胞	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (250)	20[redacted] (295)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 2	[redacted] (6[redacted], F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (250)	20[redacted] (295)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 3	[redacted] (7[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (267)	20[redacted] (288)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 3	[redacted] (7[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (95)	20[redacted] (113)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 3	[redacted] (7[redacted], M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (169)	20[redacted] (218)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 3	[redacted] (5[redacted], M)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (169)	20[redacted] (242)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 3	[redacted] (8[redacted], M)	心房細動	心房細動	心臓障害	NOT EYE	N	MILD	NOT APPLICABLE	20[redacted] (60)	ONGOING	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Cohort 3	[redacted] (6[redacted], F)	結膜充血	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (1)	20[redacted] (90)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (6[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (85)	20[redacted] (92)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (6[redacted], M)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (236)	20[redacted] (260)	RECOVERED/ RESOLVED

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.3 から引用・作成

表 2.7.4-41 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 1（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier (age, sex)	Reported Term for the Adverse Event	Dictionary-Derived Term/ J*1	Body System or Organ Class/ J*1	Location of Event	Serious Event	Severity /Intensity	Action Taken with Study Treatment	Start Date of Adverse Event (days)*2	End Date of Adverse Event (days)*2	Outcome of Adverse Event
Cohort 4	[redacted] (5[redacted], F)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (235)	20[redacted] (246)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (5[redacted], F)	眼瞼炎	眼瞼炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (235)	20[redacted] (246)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (5[redacted], M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (101)	20[redacted] (120)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (5[redacted], M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (138)	20[redacted] (176)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (7[redacted], F)	アレルギー性結膜炎悪化	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (253)	20[redacted] (344)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (7[redacted], M)	右膝蓋骨骨折	膝蓋骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	NOT EYE	Y	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (260)	ONGOING	RECOVERING /RESOLVING
Cohort 4	[redacted] (7[redacted], M)	回転性めまい	回転性めまい	耳および迷路障害	NOT EYE	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (4)	20[redacted] (4)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (6[redacted], F)	結膜充血の悪化	結膜充血	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (95)	20[redacted] (123)	RECOVERED/ RESOLVED
Cohort 4	[redacted] (6[redacted], M)	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	眼障害	BILATERAL	N	MILD	DRUG WITHDRAWN	20[redacted] (71)	20[redacted] (78)	RECOVERED/ RESOLVED

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Day 1: Start Date of Treatment

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.3 から引用・作成

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 1	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	RELATED	治験薬点眼後病状が悪化してきたため。	プロペト、ルパフィン、ビラノア錠	
Cohort 1	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	RELATED	中止により自覚症状の回復と結膜ろ胞の消失がみられたため		
Cohort 1	[redacted]	結膜炎	Y	Y		N	PROBABLY RELATED	治験開始前には認められなかったため		
Cohort 1	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	Y	RELATED	治験薬投与開始後に発現したため	オドメール点眼液	
Cohort 1	[redacted]	そう痒症	Y	Y		Y	RELATED	治験薬投与開始後に発現したため	オドメール点眼液	
Cohort 1	[redacted]	結膜出血	Y	Y		N	RELATED	治験薬投与開始後に発現したため		
Cohort 1	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	Y	RELATED	初回投与後、顕著に発現したため	パタノール点眼液	Day 21* 診察時に回復を確認
Cohort 1	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	RELATED	所見より判断	フルメトロン	
Cohort 1	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	N	RELATED	時間的関連		休薬 3日目* (夜)点眼再開し、充血再燃あり。中止と判断。
Cohort 1	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	RELATED	治験薬中止後　直ちに回復した	リンデンロン VG クリーム	

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 1	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	POSSIBLY RELATED	細菌感染による可能性も考えられるが治験薬投与中に発現した事象であるので。	オフロキサシン眼軟膏 0.3%	
Cohort 1	[redacted]	ドライアイ	Y	Y		Y	POSSIBLY RELATED	治験薬投与後に発症した為。	フルオロメトロン 0.02%,レバミピド点眼液 2%,ジクアホソルナトリウム 3%点眼液,精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液 0.1%	治験薬中止後、フルオロメトロン、ジクアホソルナトリウム継続にて症状が軽快したことから、転帰を軽快と判断、通常診療でフォローとする。
Cohort 1	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	PROBABLY RELATED	治験薬投与中止後に症状が改善した為		
Cohort 1	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	治験薬成分のリパスジルにおいて発現の報告があり、治験薬との関連性が疑われる。	プレドニゾロン酢酸エステル	

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 1	[redacted]	低血圧	Y	Y		N	POSSIBLY RELATED	治験薬投与後の発現であり、時間的経過から考えて、治験薬との因果関係は否定できないと考える。		Day 3* 被験者が自宅測定で血圧低下(収縮期血圧 80～90mmHg 台)を確認。 Day 4* 夜被験者より自宅血圧測定で血圧が低下した旨の連絡あり。翌日担当医が被験者へ治験薬投与中止を指示。治験参加前に血圧低下の症状はなく治験薬投与終了から中止時検査日まで再発もなし。症状発現から中止時検査日まで他院受診もなし。
Cohort 1	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	Y	RELATED	点眼後毎回生じているため	フルオロメトロン	Day 176* より、結膜充血の発現パターンが一過性から持続に変化したことを確認した。

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 2	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	治験薬投与再開後、症状が悪化したため	フラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン	
Cohort 2	[redacted]	高血圧	Y	Y		Y	POSSIBLY RELATED	既知の副作用情報と時間的関連から関連を否定できないため	アダラート CR 錠 10mg、アダラート CR 錠 20mg、アダラート CR 錠 40mg	他院にて今後も適切に治療を続けていくことを確認したため追跡不要とする
Cohort 2	[redacted]	脳出血	Y	Y		N	NOT RELATED	被験者より主治医より高血圧で出血する部位ではないと説明を受けた旨を聞き取ったため偶発的なものと考える		出血は止まっており、出血痕も小さくなり新しい出血もなし。現在急変することはなく自覚症状も消失し安定していると主治医より言われたことを聞き取っていることから非重篤と判断する 他院にて今後も適切に治療を続けていくことを確認したため追跡不要とする
Cohort 2	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	RELATED	治験薬再開後に再発したため		

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 2	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		N	RELATED	治験薬再開後に再発したため		
Cohort 2	[redacted]	結膜炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	治験前には認められなかったため	オドメール点眼液 0.1%	
Cohort 2	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	Y	PROBABLY RELATED	治験開始前には認められなかったため	オドメール点眼液 0.1%	
Cohort 2	[redacted]	眼そう痒症	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	治験薬と関連性があると思われるろ胞性結膜炎に付随するものと考えられるため。治験開始前には認められなかったため。	オドメール点眼液 0.1%	
Cohort 2	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	治験薬投与後に発現していることおよび症状の経過より判断	フルオロメトロン 0.1%、エピナスチン塩酸塩 0.05%	
Cohort 2	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	RELATED	所見より薬剤性と判断	フルメトロン点眼液 0.1%	
Cohort 2	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		N	POSSIBLY RELATED	治験薬以外の有害事象の発現の原因が考えられないため		
Cohort 2	[redacted]	結膜炎	Y	Y		N	PROBABLY RELATED	治験薬以外の有害事象の発現の原因が考えられず、治験薬の薬理作用において発現するという報告があるため		
Cohort 2	[redacted]	結膜濾胞	Y	Y		N	POSSIBLY RELATED	既知の副作用の為		

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 2	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	N	POSSIBLY RELATED	既知の副作用の為		
Cohort 3	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	点眼再開後に症状出現したため	エピナスチン塩酸塩 0.1%、フルオロメトロン 0.1%	
Cohort 3	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	RELATED	治験薬投与後に発現し、再開後に再発したため		
Cohort 3	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	所見より薬剤性と判断	フルメトロン	
Cohort 3	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	PROBABLY RELATED	所見より薬剤性と判断	ネオメドロール	
Cohort 3	[redacted]	心房細動	Y	Y		Y	NOT RELATED	治験薬投与時期と発現の間に時間的関連が認められないため。治験薬投与後 8 週以降で発現を確認したが、治験薬との関連があるならば投与直後に発現が認められるはずであるが、発現は認められなかった。	ピルシカイニド塩酸塩水和物カプセル 50mg	本事象の薬物治療での完治は期待できないため治験としての追跡は不要と考える。今後は当院及び他院にて通常診療にてフォローしていくため安全性に問題はないと考える。
Cohort 3	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	N	RELATED	投与開始時より発現したため		

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 4	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	RELATED	治験薬投与後に発現し再開後に再発したため		
Cohort 4	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		N	RELATED	治験薬中止後に消失したため		Day 260* の診察にて回復を確認
Cohort 4	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	RELATED	再投与により症状の再発が認められたため	フルオロメトロン 0.1%	
Cohort 4	[redacted]	眼瞼炎	Y	Y		Y	RELATED	再投与により症状の再発認められたため	フラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン	
Cohort 4	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	RELATED	点眼再開により、同様の症状が発現したため		
Cohort 4	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	POSSIBLY RELATED	治験薬投与后に発現したため。	点眼アレジオン、0.1%フルメトロン＋内服薬ビラノアを処方した。	
Cohort 4	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		N	POSSIBLY RELATED	治験開始より増悪しているため。		
Cohort 4	[redacted]	膝蓋骨骨折	Y	Y		Y	NOT RELATED	めまいやふらつき等はなく、段差につまずいて転倒したことによる骨折のため	セファゾリンナトリウム、ブピバカイン塩酸塩水和物 0.5%等比重、骨折観血的手術	転帰：軽快であるが、他院にて今後フォロー予定であり、治験での今後の経過観察は不要であると判断した

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-42 治験中止の原因となった有害事象一覧 その 2（K-232-03）（続き）

Treatment	Subject Identifier	Dictionary-Derived Term/ J*1	Treatment Emergent Flag	Cause of the Clinical Trial Cancellation	Is It Transient After Instillation?	Concomitant or Additional Treatment Given	Causality*2	Causality Judgement Reason	Details of Treatment	Followup Comment
Cohort 4	[redacted]	回転性めまい	Y	Y		N	POSSIBLY RELATED	治験薬以外の原因も考えられるが、治験薬投与後の発現であり、時間的経過から考えて、治験薬との因果関係は否定できないと考える。		
Cohort 4	[redacted]	結膜充血	Y	Y	N	Y	RELATED	治験薬以外の AE 発現の原因が考えられず治験薬の薬理作用においても発現するという報告があるため。	人工涙液マイティア点眼液	
Cohort 4	[redacted]	アレルギー性結膜炎	Y	Y		Y	RELATED	治験薬再開後、同様のアレルギー症状が出たため	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	

*1: MedDRA Version 24.0、*2: Adverse Drug Reaction: POSSIBLY RELATED, PROBABLY RELATED, RELATE

実施国: 日本

K-232-03(資料 5.3.5.2-1) 14.3.2.4 から引用・作成

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩のうち、リパスジル塩酸塩水和物を有効成分とするグラナテック点眼液 0.4%の医薬品リスク管理計画書（令和 3 年 12 月 1 日提出）で重要な特定されたリスクとされている「アレルギー・炎症関連の眼障害」の有害事象及び重要な潜在的リスクとされている「白内障」及び「角膜への影響」に関する有害事象について以下に示した。

(1) アレルギー・炎症関連の眼障害

1) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、本剤群で 5 例（29.4%）6 件（点状角膜炎が 6 件)、リパスジル群で 3 例（16.7%）5 件（点状角膜炎が 5 件)、ブリモニジン群で 4 例（23.5%）5 件（点状角膜炎が 5 件）であった。

アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用は、本剤群で 4 例（23.5%）4 件（点状角膜炎が 4 件)、リパスジル群で 2 例（11.1%）2 件（点状角膜炎が 2 件)、ブリモニジン群で 3 例（17.6%）3 件（点状角膜炎が 3 件）であった。

程度は、全て軽度であった。

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現頻度、事象、程度は投与群間で大きく異なることはなかった。

治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用は認められなかった。

2) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

アレルギー・炎症関連の眼障害について、SOC、PT 別の有害事象及び副作用の一覧表を表 2.7.4-43 及び表 2.7.4-44 に示した。

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、本剤群で 8 例（7.8%）9 件（眼瞼炎が 2 件、結膜濾胞、アレルギー性結膜炎、眼瞼腫脹、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、アレルギー性角膜炎、結膜炎が各 1 件)、リパスジル群で 15 例（14.6%）15 件（眼瞼炎が 6 件、アレルギー性結膜炎が 4 件、眼そう痒症が 2 件、結膜濾胞、点状角膜炎、瞼裂斑炎が各 1 件）であった。

アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用は、本剤群で 7 例（6.8%）8 件（眼瞼炎、結膜濾胞、アレルギー性結膜炎、眼瞼腫脹、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、アレルギー性角膜炎、結膜炎が各 1 件)、リパスジル群で 10 例（9.7%）10 件（眼瞼炎が 5 件、アレルギー性結膜炎が 3 件、眼そう痒症が 2 件）であった。

程度は、リパスジル群の眼瞼炎 1 例 1 件（1.0%）が中等度と判定された以外は全て軽度であった。

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現頻度、事象、程度は群間で大きく異なることはなかった。

治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、本剤群で 1 例（1.0%）1 件（アレルギー性角膜炎が 1 件）、リパスジル群で 5 例（4.9%）5 件（アレルギー性結膜炎が 3 件、眼瞼炎、眼そう痒症が各 1 件）であり、全て副作用と判断されたが、全て回復し可逆性の事象であった。

表 2.7.4-43 アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の集計（SOC、PT）（K-232-01）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Total Events	8(7.8) [9]	15(14.6) [15]
【眼障害】	7(6.8) [8]	15(14.6) [15]
眼瞼炎	2(1.9) [2]	6(5.8) [6]
結膜濾胞	1(1.0) [1]	1(1.0) [1]
アレルギー性結膜炎	1(1.0) [1]	4(3.9) [4]
点状角膜炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
眼瞼腫脹	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
眼瞼そう痒症	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	1(1.0) [1]	2(1.9) [2]
アレルギー性角膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
瞼裂斑炎	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]
【感染症および寄生虫症】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
結膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-8 から引用

表 2.7.4-44 アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用の集計（SOC、PT）（K-232-01）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=103)	Ripasudil (N=103)
Total Events	7(6.8) [8]	10(9.7) [10]
【眼障害】	6(5.8) [7]	10(9.7) [10]
眼瞼炎	1(1.0) [1]	5(4.9) [5]
結膜濾胞	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(1.0) [1]	3(2.9) [3]
眼瞼腫脹	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
眼瞼そう痒症	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	1(1.0) [1]	2(1.9) [2]
アレルギー性角膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
結膜炎	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 12-9 から引用

3) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

アレルギー・炎症関連の眼障害について、SOC、PT 別の有害事象及び副作用の一覧表を表 2.7.4-45 及び表 2.7.4-46 に示した。

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、本剤群で 5 例（4.4%）5 件（眼瞼炎が 2 件、結膜浮腫、アレルギー性結膜炎、点状角膜炎が各 1 件）、ブリモニジン群で 5 例（4.4%）7 件（点状角膜炎、結膜炎が各 2 件、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼そう痒症が各 1 件）、併用群で 4 例（7.1%）4 件（アレルギー性結膜炎が 3 件、眼そう痒症が 1 件）であった。

アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用は、本剤群で 4 例（3.5%）4 件（眼瞼炎が 2 件、結膜浮腫、アレルギー性結膜炎が各 1 件）、ブリモニジン群で 3 例（2.7%）5 件（結膜炎が 2 件、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、眼瞼そう痒症が各 1 件）、併用群で 3 例（5.4%）3 件（アレルギー性結膜炎 3 件）であった。

程度は、併用群のアレルギー性結膜炎 2 例 2 件（3.6%）が中等度と判定された以外は全て軽度であった。

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現頻度、事象、程度は群間で大きく異なることはなかった。

治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、本剤群で 2 例（1.8%）2 件（眼瞼炎、アレルギー性結膜炎が各 1 件）、ブリモニジン群で 1 例（0.9%）

1 件（アレルギー性結膜炎が 1 件)、併用群で 1 例（1.8%）1 件（アレルギー性結膜炎が 1 件）であり、全て副作用と判断されたが、全て回復し可逆性の事象であった。

表 2.7.4-45 アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の集計（SOC、PT）（K-232-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Total Events	5(4.4) [5]	5(4.4) [7]	4(7.1) [4]
【眼障害】	5(4.4) [5]	4(3.5) [5]	4(7.1) [4]
眼瞼炎	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
結膜浮腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	3(5.4) [3]
点状角膜炎	1(0.9) [1]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
眼瞼そう痒症	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.8) [1]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
結膜炎	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-8 から引用

表 2.7.4-46 アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用の集計（SOC、PT）（K-232-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	K-232 (N=113)	Brimonidine (N=113)	Combination (N=56)
Total Events	4(3.5) [4]	3(2.7) [5]	3(5.4) [3]
【眼障害】	4(3.5) [4]	2(1.8) [3]	3(5.4) [3]
眼瞼炎	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
結膜浮腫	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	3(5.4) [3]
眼瞼そう痒症	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]
結膜炎	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 12-9 から引用

4) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用について、SOC、PT 別の時期別集計を表 2.7.4-47 及び表 2.7.4-48 に、アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の累積発現率の推移（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4-1 に示した。さらに、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の集計を表 2.7.4-49 及び表 2.7.4-50、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の発現の累積発現率の推移（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.4-2 に示した。

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、被験者全体で 99 例（55.3%）161 件（眼瞼炎が 51 件、アレルギー性結膜炎が 47 件、点状角膜炎が 25 件、結膜炎が 15 件、眼そう痒症が 12 件、眼瞼そう痒症、角膜後面沈着物、結膜濾胞が各 2 件、アレルギー性眼瞼炎、結膜浮腫、角膜浸潤、眼瞼紅斑、角膜炎が各 1 件）発現し、そのうち 80 例（44.7%）の 126 件（アレルギー性結膜炎が 41 件、眼瞼炎が 36 件、点状角膜炎が 20 件、結膜炎が 13 件、眼そう痒症が 7 件、角膜後面沈着物、結膜濾胞が 2 件、アレルギー性眼瞼炎、結膜浮腫、眼瞼紅斑、角膜炎、眼瞼そう痒症が各 1 件）が副作用と判断された。コホート別のアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現頻度及び事象は、コホート間で大きく異なることはなかった。

被験者全体の時期別の有害事象発現率は、0～12 週、12～24 週、24～36 週、36～48 週、48～52 週の各々の期間で概ね一定の発現率で推移した。PT 別では、発現率の高い眼瞼炎は 24 週から 36 週の発現率が最も高く、アレルギー性結膜炎は 12 週から 24 週の発現率が最も高かった。副作用も同様の傾向であった。また、被験者全体の有害事象の累積発現率を示す Kaplan-Meier プロットより、治験薬投与開始からアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の発現までの期間に一定の傾向は認められなかった。

程度は、多くが軽度であり高度の有害事象は認められず、中等度の有害事象はアレルギー性結膜炎［0～12 週：1 例 1 件（0.6%）、12～24 週：3 例 3 件（1.7%）、24～36 週：2 例 2 件（1.2%）、36～48 週で 1 例 1 件（0.7%）］、眼瞼炎［24～36 週：2 例 2 件（1.2%）、36～48 週で 1 例 1 件（0.7%）］及び点状角膜炎［12～24 週：1 例 1 件（0.6%）］であり、発現時期と程度に一定の傾向は認められなかった。副作用も同様の傾向であった。

コホート別のアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現時期・程度は、コホート間で大きく異なることはなかった。

被験者全体で治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は 26 例（14.5%）30 件（アレルギー性結膜炎が 16 件、眼瞼炎が 9 件、結膜炎が 3 件、結膜濾胞、眼そう痒症が各 1 件）であり、全て副作用と判断された。治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の累積発現率を示す Kaplan-Meier プロットより、治験中止の原因となった有害事象のほとんどは治験薬投与開始から概ね 10 週間後以降に発現し、その後は発現までの期間に一定の傾向は認められなかった。また、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害は全て回復し、可逆性の事象であった。

表 2.7.4-47 アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の時期別集計 ［SOC、PT（被験者全体）］（K-232-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)	<=12w (N=179)	12w< <=24w (N=173)	24w< <=36w (N=163)	36w< <=48w (N=151)	48w< (N=142)
Total Events	99(55.3) [161]	36(20.1) [45]	37(21.4) [45]	30(18.4) [39]	23(15.2) [25]	6(4.2) [7]
【眼障害】	95(53.1) [146]	33(18.4) [41]	33(19.1) [39]	28(17.2) [36]	21(13.9) [23]	6(4.2) [7]
眼瞼炎	46(25.7) [51]	8(4.5) [9]	10(5.8) [11]	14(8.6) [15]	11(7.3) [12]	4(2.8) [4]
アレルギー性眼瞼炎	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜濾胞	1(0.6) [2]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜浮腫	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	38(21.2) [47]	12(6.7) [15]	15(8.7) [15]	8(4.9) [8]	7(4.6) [7]	2(1.4) [2]
角膜浸潤	1(0.6) [1]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼瞼紅斑	1(0.6) [1]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
角膜炎	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	17(9.5) [25]	7(3.9) [7]	6(3.5) [7]	5(3.1) [6]	4(2.6) [4]	1(0.7) [1]
眼瞼そう痒症	2(1.1) [2]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	11(6.1) [12]	6(3.4) [6]	3(1.7) [3]	3(1.8) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
角膜後面沈着物	2(1.1) [2]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	13(7.3) [15]	4(2.2) [4]	6(3.5) [6]	3(1.8) [3]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]
結膜炎	13(7.3) [15]	4(2.2) [4]	6(3.5) [6]	3(1.8) [3]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

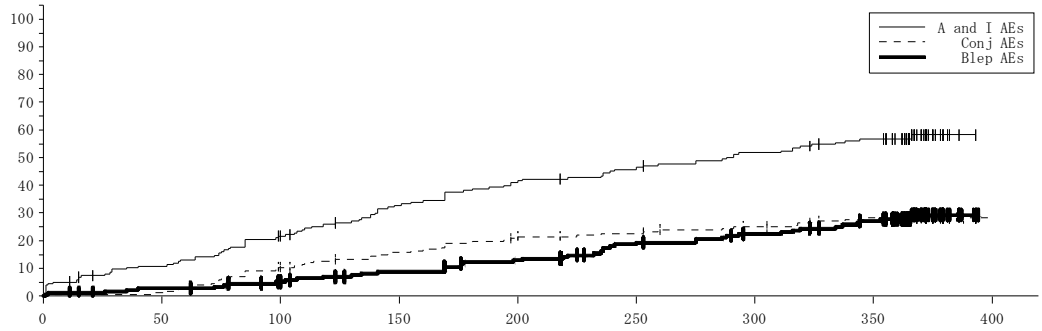
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-16 から引用

表 2.7.4-48 アレルギー・炎症関連の眼障害の副作用の時期別集計 ［SOC、PT（被験者全体）］（K-232-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)	<=12w (N=179)	12w< <=24w (N=173)	24w< <=36w (N=163)	36w< <=48w (N=151)	48w< (N=142)
Total Events	80(44.7) [126]	28(15.6) [36]	28(16.2) [36]	22(13.5) [30]	18(11.9) [20]	3(2.1) [4]
【眼障害】	76(42.5) [113]	26(14.5) [33]	24(13.9) [30]	21(12.9) [28]	16(10.6) [18]	3(2.1) [4]
眼瞼炎	31(17.3) [36]	5(2.8) [6]	8(4.6) [9]	10(6.1) [11]	8(5.3) [9]	1(0.7) [1]
アレルギー性眼瞼炎	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜濾胞	1(0.6) [2]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
結膜浮腫	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
アレルギー性結膜炎	33(18.4) [41]	11(6.1) [14]	12(6.9) [12]	7(4.3) [7]	6(4.0) [6]	2(1.4) [2]
眼瞼紅斑	1(0.6) [1]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
角膜炎	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
点状角膜炎	14(7.8) [20]	6(3.4) [6]	5(2.9) [6]	3(1.8) [4]	3(2.0) [3]	1(0.7) [1]
眼瞼そう痒症	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
眼そう痒症	7(3.9) [7]	5(2.8) [5]	0(0.0) [0]	2(1.2) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
角膜後面沈着物	2(1.1) [2]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	1(0.6) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	11(6.1) [13]	3(1.7) [3]	6(3.5) [6]	2(1.2) [2]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]
結膜炎	11(6.1) [13]	3(1.7) [3]	6(3.5) [6]	2(1.2) [2]	2(1.3) [2]	0(0.0) [0]

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-17 から引用



Number at risk									
A and I AEs	178	156	136	114	100	91	80	70	0
Conj AEs	179	174	156	144	134	129	122	114	3
Blep AEs	179	171	163	152	143	128	118	108	0

A and I AEs: アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象

Conj AEs: アレルギー性結膜炎又は結膜炎の有害事象

Blep AEs: アレルギー性眼瞼炎又は眼瞼炎の有害事象

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 12-1 から引用

図 2.7.4-1 アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット、被験者全体）（K-232-03）

表 2.7.4-49 治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の集計［SOC、PT（被験者全体）］（K-232-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)
Total Events	26(14.5) [30]
【眼障害】	25(14.0) [27]
眼瞼炎	9(5.0) [9]
結膜濾胞	1(0.6) [1]
アレルギー性結膜炎	16(8.9) [16]
眼そう痒症	1(0.6) [1]
【感染症および寄生虫症】	3(1.7) [3]
結膜炎	3(1.7) [3]

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

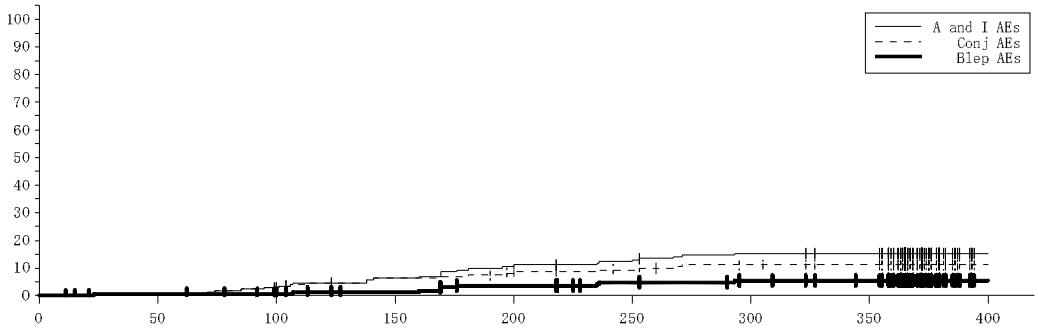
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-20 から引用

表 2.7.4-50 治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の副作用の集計［SOC、PT（被験者全体）］

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	Total (N=179)
Total Events	26(14.5) [30]
【眼障害】	25(14.0) [27]
眼瞼炎	9(5.0) [9]
結膜濾胞	1(0.6) [1]
アレルギー性結膜炎	16(8.9) [16]
眼そう痒症	1(0.6) [1]
【感染症および寄生虫症】	3(1.7) [3]
結膜炎	3(1.7) [3]

Number of subjects (%) [Number of occurrences], MedDRA/J Ver. 24.0

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-21 から引用



Number at risk									
A and I AEs	179	175	169	160	153	149	143	141	3
Conj AEs	179	175	169	160	155	150	144	141	3
Blep AEs	179	175	171	164	158	150	145	141	3

A and I AEs: アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象

Conj AEs: アレルギー性結膜炎又は結膜炎の有害事象

Blep AEs: アレルギー性眼瞼炎又は眼瞼炎の有害事象

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 12-2 から引用

図 2.7.4-2 治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の累積発現率（Kaplan-Meier プロット、被験者全体）（K-232-03）

(2) 白内障に関連する有害事象

K-232-04 及び K-232-02 では、白内障及び白内障に関連した有害事象は発現しなかった。

K-232-01 では、本剤群で後嚢部混濁を 1 例 1 件（1.0%）に認めた。程度は軽度であった。治験責任医師等は本事象の治験薬との関連性を否定した。

K-232-03 では、被験者全体で白内障を 6 例 6 件（3.4%）、後嚢部混濁を 1 例 1 件（0.6%）に認めた。程度は白内障の中等度 1 件を除き全て軽度であった。治験責任医師等はいずれの事象も治験薬との関連性を否定した。

(3) 角膜への影響に関連する有害事象

いずれの試験でも、角膜内皮細胞の機能不全を示唆する有害事象（水疱性角膜症、角膜混濁、角膜浮腫）や有害事象としての角膜厚の減少は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

K-232-04 及び K-232-02 では、重篤な有害事象は認められなかった。K-232-01 及び K-232-03 で発現した重篤な有害事象の個別の説明は以下の 2.7.6 に示した。

- 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）2.7.6.2.7(2)
- 第 III 相長期投与試験（K-232-03）2.7.6.4.7(2)

K-232-04 では、治験中止の原因となった有害事象は認められなかった。K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 で発現した治験中止の原因となった有害事象の個別の説明は、以下の第 5 部の個々の治験総括報告書に示した。

- 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）［評価資料 5.3.5.1-1］12.3.2
- 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）［評価資料 5.3.5.1-2］12.3.2
- 第 III 相長期投与試験（K-232-03）［評価資料 5.3.5.2-1］12.3.2

2.7.4.3 臨床検査値の評価

K-232-01 及び K-232-02 では、臨床検査は実施しなかった。

K-232-04 では、いずれの投与群も治験薬投与前と比較して統計的に有意な臨床検査値の変動が散見されたが、臨床的に問題となる変動はなかった。

K-232-03 では、治験薬投与前と比較して統計的に有意な臨床検査値の変動が散見されたが、臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

K-232-04 の生理学的検査（体重、収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍数、体温）では、いずれの投与群も治験薬投与前と比較して統計的に有意な変動が散見されたが、臨床的に問題となる変動ではなかった。

K-232-01 の収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍数測定の治療期開始時に対する治療期終了時の変化は、本剤群及びリパスジル群間で特筆すべき事項はなかった。

K-232-02 の収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍数測定の治療期開始時に対する治療期終了時の変化は、本剤群及びブリモニジン群間で特筆すべき事項はなかった。

K-232-03 の収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍数測定の治療期開始時に対する治療期終了時（52 週/中止時）までの変化は、有意な変化を認めた時期があったが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。

2.7.4.4.2 眼科的検査

いずれの試験でも発現頻度が最も高かった有害事象である結膜充血について、関連する眼科的検査ごとに結果を示した。また、グラナテック点眼液 0.4%の医薬品リスク管理計画書（令和 3 年 12 月 1 日提出）で重要な潜在的リスクとされている「白内障」及び「角膜への影響」について、関連する眼科的検査ごとに結果を示した。さらに、これら以外の所見についても眼科的検査ごとに結果を示した。

(1) 結膜充血

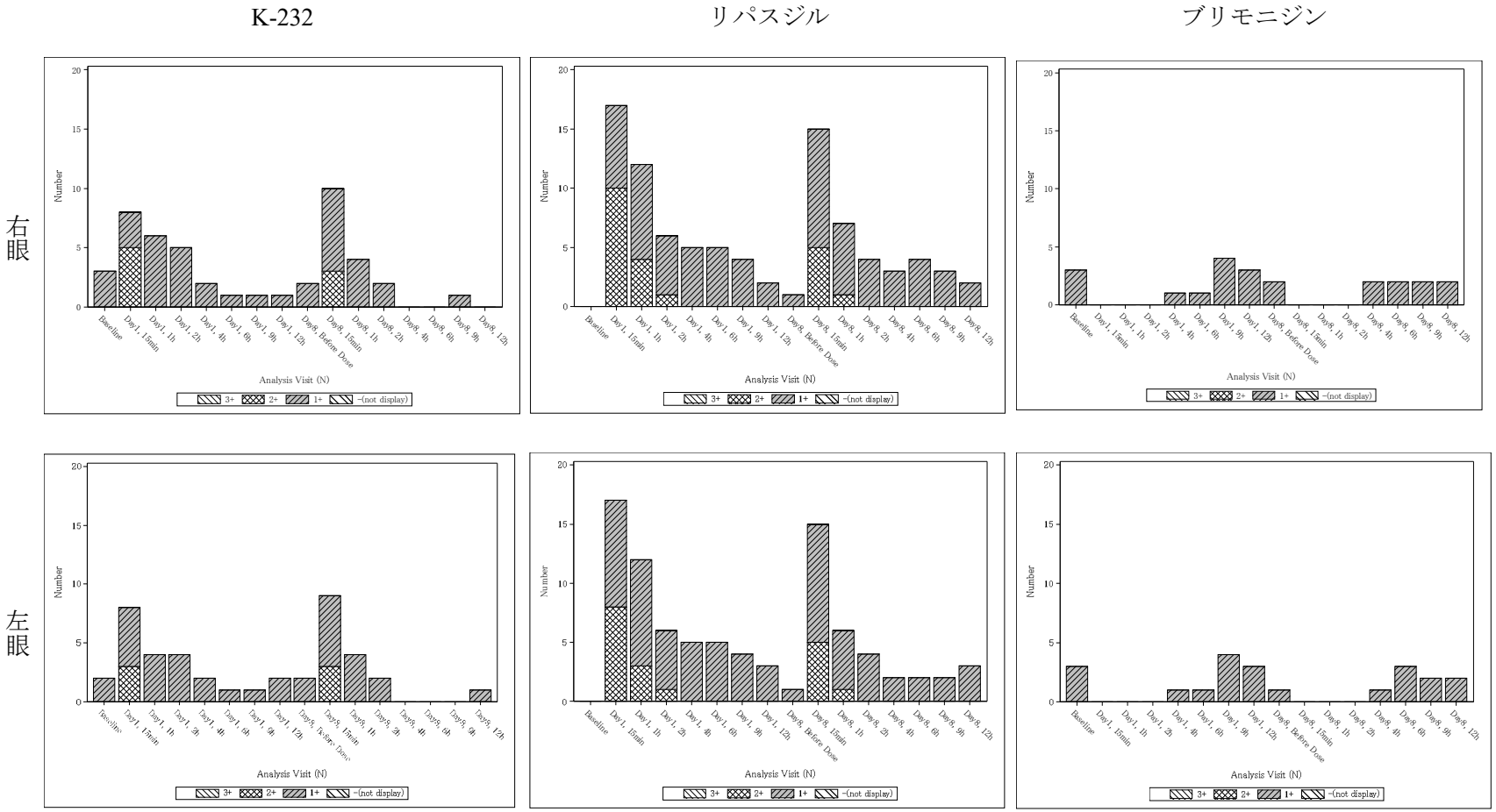
1) 細隙灯顕微鏡検査

(a) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

各投与期の Day 1 及び Day 8 共に朝点眼 1 時間前、朝点眼 15 分、1、2、4、6、9、12 時間後（Day 1 は夜点眼前）、中止時の眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血の程度を評価した。眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血の程度別発現例数の推移図をそれぞれ図 2.7.4-3、図 2.7.4-4 に示した。眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血共に、本剤群及びリパスジル群で朝点眼 15 分後をピークに程度が一過性に増加し、時間経過と共に減少する傾向が認められた。眼瞼結膜充血では、本剤群はリパスジル群よりも発現が少ない傾向が認められた。一方、ブリモニジン群では他の投与群と比較して眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血共に発現が少なかった。各投与群で右眼と左眼で結膜充血の発現傾向に大きな違いはなかった。

2.7.4 臨床的安全性



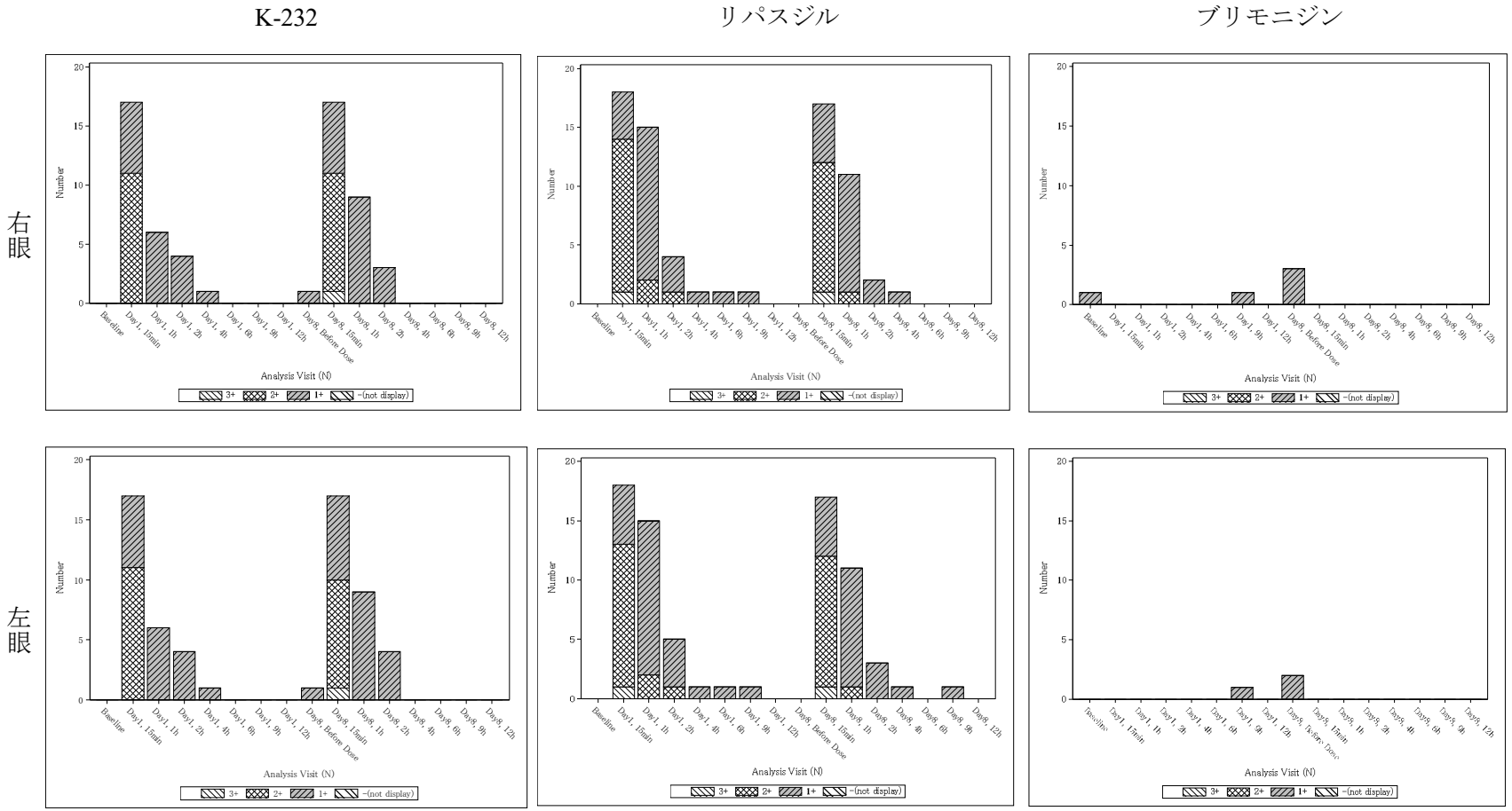
(リパスジル群の Day 1 は n = 18、それ以外は n = 17)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 12-1 から引用

図 2.7.4-3 眼瞼結膜充血の程度別発現例数の推移図（1+ 以上）

2.7.4 臨床的安全性



(リパスジル群の Day 1 は n = 18、それ以外は n = 17)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 12-2 から引用

図 2.7.4-4 眼球結膜充血の程度別発現例数の推移図（1+ 以上）

(b) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）に眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血の所見の程度を記録した。結膜充血の程度の本剤の投与前に対する投与後の変化量は多くの被験者の両眼で-1 から+1 の間の変化であり、その多くの場合、変化量は 0 であった。Wilcoxon 順位和検定に基づく変化量の両眼平均を用いた本剤群とリパスジル群の比較では、眼瞼結膜で 6 週の変化量が本剤群ではリパスジル群に比べて有意な増加を認めたが、それ以外の時点では有意な差を認めなかった。眼球結膜ではいずれの時点でも有意な差を認めなかった。

(c) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）に眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血の所見の程度を記録した。結膜充血の程度の本剤の投与前に対する投与後の変化量は多くの被験者の両眼で-1 から+1 の間の変化であり、その多くの場合、変化量は 0 であった。Wilcoxon 順位和検定に基づく変化量の両眼平均を用いた本剤群とブリモニジン群の比較では、眼球結膜で 8 週の変化量が本剤群ではブリモニジン群に比べて有意な増加を認めたが、それ以外の時点では有意な差を認めなかった。眼瞼結膜ではいずれの時点でも有意な差を認めなかった。

(d) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治療期開始時、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週/中止時の朝点眼直前（9 時）に眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血の所見の程度を記録した。結膜充血の程度の本剤の投与前に対する投与後の変化量は多くの被験者の両眼で-1 から+1 の間の変化であり、その多くの場合、変化量は 0 であった。Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討では、眼瞼結膜では、右眼で 4 週以降、左眼で 4 週及び 12 週以降で、眼球結膜では、両眼で 8 週以降のいずれの時期でもベースラインからの有意な増加が認められたが、変化の程度や割合は少なく、臨床的に問題とならないと考えた。

(2) 白内障

1) 細隙灯顕微鏡検査

水晶体の所見及びその変化について試験ごとに以下に示した。

(a) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

各投与期の Day 1 及び Day 8 の朝点眼 1 時間前、朝点眼 15 分、1、2、4、6、9、12 時間後（Day 1 は夜点眼前）、中止時の検査では、水晶体の所見は認められなかった。

(b) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の検査にて水晶体の所見として水晶体混濁が認められた。Wilcoxon 順位和検定に基づく当該所見の変化量の両眼平均を用いた本剤群とリパスジル群の比較では、全ての時点で有意な差を認めなかった。

(c) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の検査にて水晶体の所見として水晶体混濁及び水晶体偽落屑が認められた。Wilcoxon 順位和検定に基づく各所見の変化量の両眼平均を用いた本剤群とブリモニジン群の比較では、全ての時点で有意な差を認めなかった。

(d) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治療期開始時、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の検査にて水晶体の所見として水晶体混濁、水晶体偽落屑が認められた。Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討では、いずれの時期でもベースラインからの有意な変化を認めなかった。

2) 視力検査

いずれの試験でも、本剤の投与前に対する投与後の最良矯正視力（少数視力）の logMAR の変化量を求め、視力の変動を評価した。

K-232-04 では、臨床的に問題となる変動及び特記すべき所見は認めなかった。

K-232-01 及び K-232-02 では、治療期開始時に対する治療期終了時の変化について、本剤群とリパスジル群間及び本剤群とブリモニジン群間で特筆すべき事項は認めなかった。また、Wilcoxon 順位和検定に基づく変化量の両眼平均を用いた本剤群とリパスジル群の比較及び本剤群とブリモニジン群の比較では、いずれの時点でも有意な差を認めなかった。

K-232-03 では、Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討では、両眼とも 28 週時には有意な変動を認めなかった。52 週/中止時ではベースラインからの有意な増加が認められたが、変化量は右眼 0.013、左眼 0.018 と、臨床的に問題とならないわずかな変動であった。logMAR 視力がベースラインから変動している被験者が散見されたが、生理的変動や白内障の有害事象による変化等であり、いずれも臨床的に問題となるものはなかった。

3) 視野検査

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 にて、本剤の投与前に対する投与後の異常の有無の変動を評価した。

K-232-01 及び K-232-02 では、多くの被験者で所見の有無の変動はなく、Wilcoxon 順位和検定に基づく変化量の両眼平均を用いた本剤群とリパスジル群の比較及び本剤群とブリモニジン群の比較では、いずれも有意な差を認めなかった。

K-232-03 では、多くの被験者で所見の有無の変動はなく、Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討では、ベースラインからの変化量は有意な差を認めなかった。

(3) 角膜への影響

角膜への影響を詳細に検討した角膜内皮細胞形態観察、角膜内皮細胞密度及び角膜厚は、K-232-04 及び K-232-03 にて評価・測定した。

1) 角膜内皮細胞形態観察

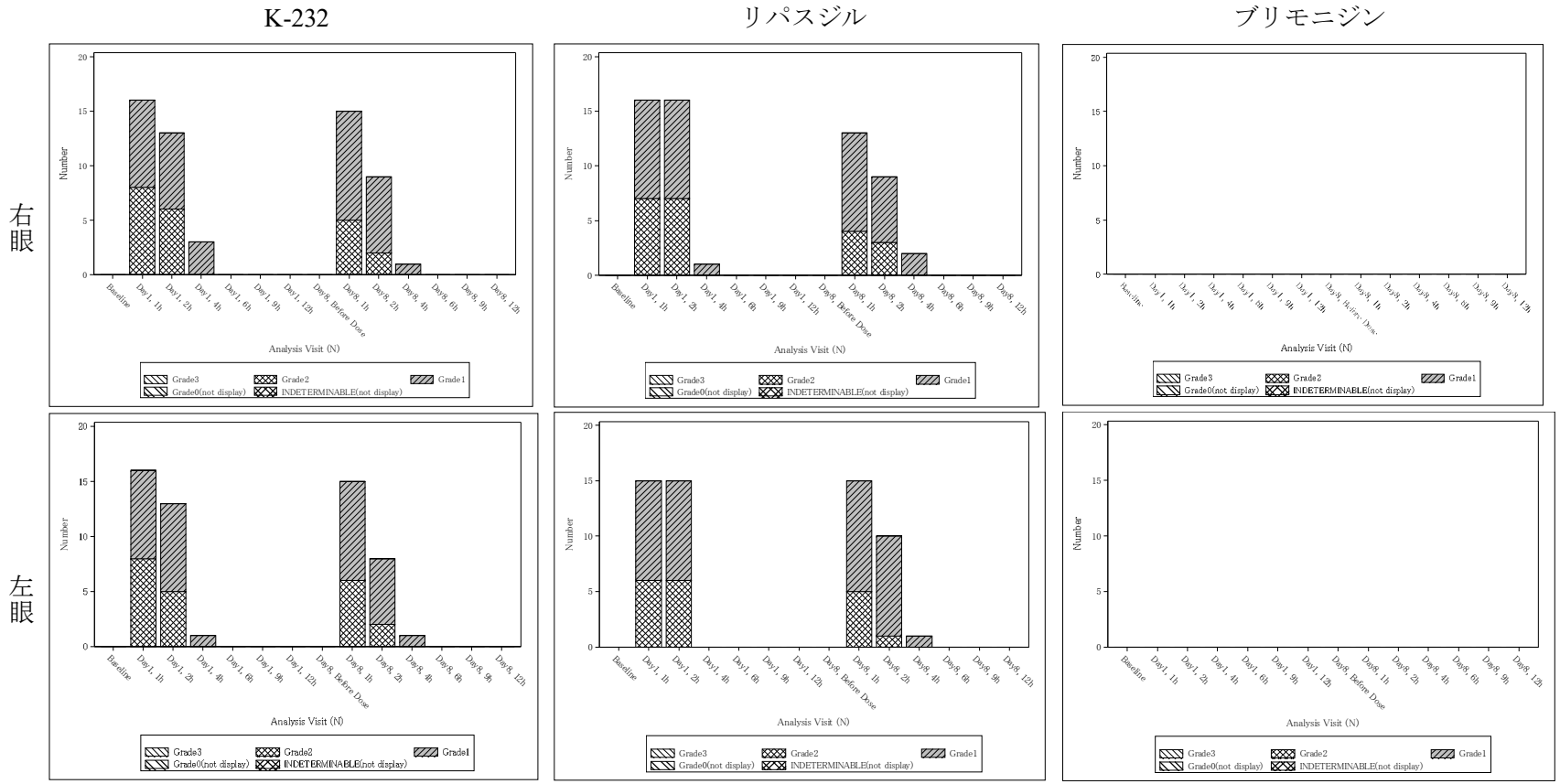
(a) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

各投与期の Day 1 及び Day 8 の朝点眼前、1、2、4、6、9、12 時間後（Day 1 は夜点眼前）の角膜内皮細胞形態観察による所見の程度を評価した。

角膜内皮細胞形態の Grade 別例数の推移図を図 2.7.4-5 に示した。本剤群及びリパスジル群で朝点眼後に角膜内皮細胞の一過性の形態変化が認められ、朝点眼 6 時間後には全ての被験者で Grade 0 となり回復した。本剤群及びリパスジル群共に、Day 1、Day 8 の朝点眼後に 1 段階又は 2 段階（Grade 1 又は Grade 2）と評価された被験者が認められたが、Grade 3 と評価された被験者はいなかった。また、右眼と左眼で形態変化の推移に大きな違いはなかった。一方、ブリモニジン群では全ての被験者で形態変化が認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性



(リパスジル群の Day 1 は n = 18、それ以外は n = 17)

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 12-3 から引用

図 2.7.4-5 角膜内皮細胞形態の Grade 別例数の推移図

(b) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治療期開始時、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の角膜内皮細胞形態観察による所見の程度を評価した。治療期を通じて多くの被験者が Grade 0 であり変化量も 0 であった。

2) 角膜内皮細胞密度

(a) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

各投与期の Day 1 及び Day 8 の朝点眼前、1、2、4、6、9、12 時間後（Day 1 は夜点眼前）の本剤の投与前に対する投与後の変化量を求め、角膜内皮細胞密度の変動を評価した。

各投与群で臨床的に問題となる変動及び特記すべき所見は認められなかった。

(b) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治療期開始時、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週/中止時の朝点眼直前（9 時）のベースラインに対する変化量を求め、角膜内皮細胞密度の変動を評価した。

Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討では、右眼は 24 週～32 週を除く治療期の全ての時期で、左眼は 16 週～32 週及び 40 週を除く治療期の全ての時期でベースラインからの有意な変化は認められず、治療期を通じた変化に一定の傾向はなかった。

3) 角膜厚

(a) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

各投与期の Day 1 及び Day 8 の朝点眼前、1、2、4、6、9、12 時間後（Day 1 は夜点眼前）に前眼部 3 次元解析装置を用いて測定し、本剤の投与前に対する投与後の変化量を求め、角膜厚の変動を評価した。

各投与群で臨床的に問題となる変動及び特記すべき所見は認められなかった。

(b) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治療期開始時、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週/中止時の朝点眼直前（9 時）のベースラインに対する変化量を求め、角膜厚の変動を評価した。

超音波パキメータによる測定（治療期開始時 : 46 例）では、Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討で、右眼は 48 週を除く治療期の全ての時期で、左眼は治療期のいずれ

の時期でもベースラインからの有意な変化は認められなかった。一方、非接触型スペキュラーマイクロスコープによる測定（治療期開始時：174 例）では、両眼とも治療期のいずれの時期でもベースラインからの有意な減少が認められたが、28 週時の変化量平均値は右眼-3.1 μm、左眼-4.1 μm、52 週/中止時の変化量平均値は右眼-4.3 μm、左眼-2.7 μm とわずかであった。超音波パキメータによる測定結果、非接触型スペキュラーマイクロスコープによる測定結果共に臨床的に問題となる変動はなかった。

4) 細隙灯顕微鏡検査

角膜の所見及びその変化について試験ごとに以下に示した。

(a) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

各投与期の Day 1 及び Day 8 の朝点眼 1 時間前、朝点眼 15 分、1、2、4、6、9、12 時間後（Day 1 は夜点眼前）で、点眼後に認められた角膜の所見では、点状表層角膜炎が散見されたのみであった。

(b) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の角膜（フルオレセイン染色前及び染色後）の検査にて角膜の所見として混濁、点状表層角膜炎、翼状片が認められた。Wilcoxon 順位和検定に基づく各所見の変化量の両眼平均を用いた本剤群とリパスジル群の比較では、4 週のフルオレセイン染色後の点状表層角膜炎を除いて有意な差を認めなかった。

(c) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の角膜（フルオレセイン染色前及び染色後）の検査にて角膜の所見として混濁、点状表層角膜炎が認められた。Wilcoxon 順位和検定に基づく各所見の変化量の両眼平均を用いた本剤群とブリモニジン群の比較では、全ての所見、時点で有意な差を認めなかった。

(d) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治療期開始時、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の角膜（フルオレセイン染色前及び染色後）の検査にて角膜の所見として点状表層角膜炎、翼状片、びまん性表層角膜炎、結膜出血、角膜浸潤、角膜擦過傷が認められた。Wilcoxon 符号順位検定に基づく検討では、ベースラインからの変化量は全ての所見、時期で有意な差を認めなかった。

5) 視力検査
2.7.4.4.2(2)2)視力検査を参照。

6) 視野検査
2.7.4.4.2(2)3)視野検査を参照。

(4) 結膜充血、水晶体、角膜以外の所見

1) 細隙灯顕微鏡検査
結膜充血、水晶体、角膜以外の所見を以下に示した。

(a) 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

各投与期の Day 1 及び Day8 の朝点眼 1 時間前、朝点眼 15 分、1、2、4、6、9、12 時間後（Day 1 は夜点眼前）、中止時の検査では、所見は認められなかった。

(b) 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）

（評価資料、5.3.5.1-1）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の結膜の所見として混濁、結膜濾胞、結膜下出血、マイボーム腺梗塞、虹彩の所見として委縮が認められた。Wilcoxon 順位和検定に基づく各所見の変化量の両眼平均を用いた本剤群とリパスジル群の比較では、全ての所見、時点で有意な差を認めなかった。

(c) 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）

（評価資料、5.3.5.1-2）

治療期開始時、2、4、6、8 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の結膜の所見として点状表層角膜炎、結膜濾胞、結膜浮腫、結膜下出血、結膜結石、瞼裂斑、虹彩の所見として偽落屑が認められた。Wilcoxon 順位和検定に基づく各所見の変化量の両眼平均を用いた本剤群とブリモニジン群の比較では、全ての所見、時点で有意な差を認めなかった。

(d) 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

治療期開始時、2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週/中止時の朝点眼直前（9 時）の結膜の所見として結膜濾胞、結膜出血、結膜結石、結膜色素沈着、結膜浮腫、眼脂、結膜乳頭、季節性アレルギーが認められた。前房の所見として角膜後面沈着物、虹彩の所見として偽落屑、色素沈着を認めた。Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討では、ベースラインからの変化量は結膜濾胞を除く全ての所見、時

期で有意な差を認めなかった。結膜濾胞は両眼とも 20 週以降で程度に有意な増加を認めた時期が散見されたが、変化が認められた被験者のうち多くが+1 の変化であった。

2) 視力検査

2.7.4.4.2(2)2)視力検査を参照。

3) 視野検査

2.7.4.4.2(2)3)視野検査を参照。

4) 眼底検査

いずれの試験でも、本剤の投与前に対する投与後の異常の有無の変動を評価した。

K-232-04 では、いずれの投与群も初回点眼前に異常はなく、Day 8 で変化を認めた被験者はいなかった。

K-232-01 及び K-232-02 では、多くの被験者で所見の有無の変動はなく Wilcoxon 順位和検定に基づく変化量の両眼平均を用いた本剤群とリパスジル群の比較及び本剤群とブリモニジン群の比較では、いずれの時点でも有意な差を認めなかった。

K-232-03 では、多くの被験者で所見の有無の変動はなく、Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討では、ベースラインからの変化量は有意な差を認めなかった。

5) 瞳孔検査

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 では、瞳孔検査は実施しなかった。

K-232-04 にて、本剤の投与前に対する投与後の変化量を求め、瞳孔径及び対光反応の有無の変動を評価した。

いずれの投与群も朝点眼後に瞳孔径の大きな変動は認められず、朝点眼 12 時間までの検査結果から経過観察が必要と判断された被験者はいなかった。また、対光反応に異常を認めた被験者はいなかった。

2.7.4.4.3 妊娠検査

K-232-04 では、男性を対象としたため妊娠検査は実施しなかった。

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 では、治験期間中に妊娠検査が陽性となった被験者はいなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 において認められた有害事象及び副作用について、内因性要因として性別及び年齢別での差異を検討した。

(1) 性別

試験ごとの有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4-51～表 2.7.4-55 に示した。

K-232-01 では、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は性別で大きな違いはなかった。また、性別での有害事象及び副作用の発現率は、男性及び女性のいずれも本剤群とリパスジル群との間で統計学的に有意な差は認めなかった。

K-232-02 では、本剤群及び併用群で男性に比べて女性の有害事象及び副作用の発現率が高かった。PT 別の有害事象及び副作用の発現率の結果から、この違いは主に結膜充血の発現率の違いによるものと考えられた（[評価資料 5.3.5.1-2]14.3.1.25.1、14.3.1.25.2、14.3.1.26.1、14.3.1.26.2）。本剤群とブリモニジン群の比較では、男性の副作用発現率並びに女性の有害事象及び副作用の発現率で統計学的に有意な差が認められた。一方、本剤群と併用群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、男性及び女性のいずれも、統計学的に有意な差を認めなかった。

K-232-03 では、被験者全体の有害事象及び副作用発現率は性別で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-51 K-232-01 試験の性別における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Male	K-232 (N=47)	28(59.6) [39]		
	Ripasudil (N=47)	27(57.4) [33]	-2.1	1.000
Female	K-232 (N=56)	37(66.1) [57]		
	Ripasudil (N=56)	39(69.6) [70]	3.6	0.840

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.23.1、14.3.1.23.2 から引用・作成

表 2.7.4-52 K-232-01 試験の性別における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Male	K-232 (N=47)	22(46.8) [28]		
	Ripasudil (N=47)	27(57.4) [29]	10.6	0.409
Female	K-232 (N=56)	33(58.9) [46]		
	Ripasudil (N=56)	33(58.9) [55]	0.0	1.000

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.24.1、14.3.1.24.2 から引用・作成

表 2.7.4-53 K-232-02 試験の性別における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Male	K-232 (N=53)	23(43.4) [35]		
	Brimonidine (N=54)	16(29.6) [19]	-13.8	0.163
	Combination (N=22)	10(45.5) [14]	2.1	1.000
Female	K-232 (N=60)	42(70.0) [59]		
	Brimonidine (N=59)	17(28.8) [24]	-41.2	0.000**
	Combination (N=34)	22(64.7) [32]	-5.3	0.649

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.23.1、14.3.1.23.2 から引用・作成

表 2.7.4-54 K-232-02 試験の性別における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Male	K-232 (N=53)	21(39.6) [25]		
	Brimonidine (N=54)	6(11.1) [6]	-28.5	0.001**
	Combination (N=22)	10(45.5) [14]	5.8	0.797
Female	K-232 (N=60)	42(70.0) [54]		
	Brimonidine (N=59)	9(15.3) [13]	-54.7	0.000**
	Combination (N=34)	22(64.7) [29]	-5.3	0.649

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.24.1、14.3.1.24.2 から引用・作成

表 2.7.4-55 K-232-03 試験の性別における有害事象及び副作用の発現率

Subgroup		n	Adverse Events	Adverse Drug Reactions
Sex	Male	99	90(90.9) [269]	75(75.8) [140]
	Female	80	75(93.8) [247]	61(76.3) [139]

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-23 から引用・作成

(2) 年齢別

試験ごとの有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4-56～表 2.7.4-60 に示した。

K-232-01 では、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は年齢別で大きな違いはなかった。また、年齢別の有害事象及び副作用の発現率は、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも本剤群とリパスジル群との間に統計学的に有意な差は認めなかった。

K-232-02 では、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は年齢別で大きな違いはなかった。本剤群とブリモニジン群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも統計学的に有意な差が認められた。一方、本剤群と併用群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも、統計学的に有意な差を認めなかった。

K-232-03 では、被験者全体の有害事象及び副作用発現率は年齢別で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-56 K-232-01 試験の年齢別における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Age <65	K-232 (N=47)	34(72.3) [53]		
	Ripasudil (N=50)	37(74.0) [61]	1.7	1.000
Age 65<=	K-232 (N=56)	31(55.4) [43]		
	Ripasudil (N=53)	29(54.7) [42]	-0.6	1.000

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.23.3、14.3.1.23.4 から引用・作成

表 2.7.4-57 K-232-01 試験の年齢別における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Age <65	K-232 (N=47)	32(68.1) [43]		
	Ripasudil (N=50)	33(66.0) [51]	-2.1	1.000
Age 65<=	K-232 (N=56)	23(41.1) [31]		
	Ripasudil (N=53)	27(50.9) [33]	9.9	0.340

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.24.3、14.3.1.24.4 から引用・作成

表 2.7.4-58 K-232-02 試験の年齢別における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Age <65	K-232 (N=55)	36(65.5) [51]		
	Brimonidine (N=51)	15(29.4) [18]	-36.0	0.000**
	Combination (N=28)	18(64.3) [28]	-1.2	1.000
Age 65<=	K-232 (N=58)	29(50.0) [43]		
	Brimonidine (N=62)	18(29.0) [25]	-21.0	0.025*
	Combination (N=28)	14(50.0) [18]	0.0	1.000

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.23.3、14.3.1.23.4 から引用・作成

表 2.7.4-59 K-232-02 試験の年齢別における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Age <65	K-232 (N=55)	34(61.8) [45]		
	Brimonidine (N=51)	6(11.8) [9]	-50.1	0.000**
	Combination (N=28)	18(64.3) [25]	2.5	1.000
Age 65<=	K-232 (N=58)	29(50.0) [34]		
	Brimonidine (N=62)	9(14.5) [10]	-35.5	0.000**
	Combination (N=28)	14(50.0) [18]	0.0	1.000

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.24.3、14.3.1.24.4 から引用・作成

表 2.7.4-60 K-232-03 試験の年齢別における有害事象及び副作用の発現率

Subgroup		n	Adverse Events	Adverse Drug Reactions
Age	<65	86	79(91.9) [242]	71(82.6) [142]
	65<=	93	86(92.5) [274]	65(69.9) [137]

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-23 から引用・作成

2.7.4.5.2 外因性要因

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 において認められた有害事象及び副作用の発現率について、外因性要因としてスクリーニング期検査開始時前 2 年以内に使用した対象疾患の前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無別、ROCK 阻害薬の使用歴の有無別及び新型コロナウイルスワクチン接種の有無別の差異を検討した。

(1) 前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無別

試験ごとの有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4-61～表 2.7.4-65 に示した。

K-232-01 及び K-232-02 のいずれも、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は、前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無別で大きな違いはなかった。本剤群とブリモニジン群の有害事象の発現率の比較では、使用歴の有の集団にて統計学的に有意な差が認められた。また、副作用の発現率の比較では、使用歴の有無に関わらず統計学的に有意な差が認められた。一方、本剤群とリパスジル群及び併用群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、使用歴の有無に関わらず統計学的に有意な差を認めなかった。

K-232-03 では、被験者全体の有害事象及び副作用発現率は前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無別で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-61 K-232-01 試験の前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=82)	54(65.9) [81]		
	Ripasudil (N=81)	53(65.4) [80]	-0.4	1.000
No	K-232 (N=21)	11(52.4) [15]		
	Ripasudil (N=22)	13(59.1) [23]	6.7	0.763

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.23.5、14.3.1.23.6 から引用・作成

表 2.7.4-62 K-232-01 試験の前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=82)	44(53.7) [61]		
	Ripasudil (N=81)	47(58.0) [67]	4.4	0.637
No	K-232 (N=21)	11(52.4) [13]		
	Ripasudil (N=22)	13(59.1) [17]	6.7	0.763

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.24.5、14.3.1.24.6 から引用・作成

表 2.7.4-63 K-232-02 試験の前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=82)	46(56.1) [67]		
	Brimonidine (N=89)	25(28.1) [32]	-28.0	0.000**
	Combination (N=41)	20(48.8) [27]	-7.3	0.451
No	K-232 (N=31)	19(61.3) [27]		
	Brimonidine (N=24)	8(33.3) [11]	-28.0	0.058
	Combination (N=15)	12(80.0) [19]	18.7	0.317

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.23.5、14.3.1.23.6 から引用・作成

表 2.7.4-64 K-232-02 試験の前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=82)	44(53.7) [55]		
	Brimonidine (N=89)	9(10.1) [10]	-43.5	0.000**
	Combination (N=41)	20(48.8) [26]	-4.9	0.703
No	K-232 (N=31)	19(61.3) [24]		
	Brimonidine (N=24)	6(25.0) [9]	-36.3	0.013*
	Combination (N=15)	12(80.0) [17]	18.7	0.317

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.24.5、14.3.1.24.6 から引用・作成

表 2.7.4-65 K-232-03 試験の前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無における有害事象及び副作用の発現率

Subgroup		n	Adverse Events	Adverse Drug Reactions
Use of Pretreatment Drugs Other Than ROCK Inhibitors	YES	166	152(91.6) [471]	124(74.7) [257]
	NO	13	13(100.0) [45]	12(92.3) [22]

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-23 から引用・作成

(2) ROCK 阻害薬の使用歴の有無別

試験ごとの有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4-66～表 2.7.4-70 に示した。

K-232-01 及び K-232-02 のいずれも、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は、ROCK 阻害薬の使用歴の有無別で大きな違いはなかった。本剤群とブリモニジン群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、使用歴の有無に関わらず統計学的に有意な差が認められた。一方、本剤群とリパスジル群及び併用群の有害事象及び副作用の発現率の比較では、使用歴の有無に関わらず統計学的に有意な差を認めなかった。

K-232-03 では、被験者全体の有害事象及び副作用発現率は ROCK 阻害薬の使用歴の有無別で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-66 K-232-01 試験の ROCK 阻害薬の使用歴の有無における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=22)	16(72.7) [22]		
	Ripasudil (N=22)	13(59.1) [28]	-13.6	0.526
No	K-232 (N=81)	49(60.5) [74]		
	Ripasudil (N=81)	53(65.4) [75]	4.9	0.626

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.23.7、14.3.1.23.8 から引用・作成

表 2.7.4-67 K-232-01 試験の ROCK 阻害薬の使用歴の有無における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=22)	13(59.1) [18]		
	Ripasudil (N=22)	13(59.1) [26]	0.0	1.000
No	K-232 (N=81)	42(51.9) [56]		
	Ripasudil (N=81)	47(58.0) [58]	6.2	0.528

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-01(資料 5.3.5.1-1) 14.3.1.24.7、14.3.1.24.8 から引用・作成

表 2.7.4-68 K-232-02 試験の ROCK 阻害薬の使用歴の有無における有害事象の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=29)	14(48.3) [22]		
	Brimonidine (N=31)	6(19.4) [8]	-28.9	0.028*
	Combination (N=16)	11(68.8) [17]	20.5	0.224
No	K-232 (N=84)	51(60.7) [72]		
	Brimonidine (N=82)	27(32.9) [35]	-27.8	0.000**
	Combination (N=40)	21(52.5) [29]	-8.2	0.439

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.23.7、14.3.1.23.8 から引用・作成

表 2.7.4-69 K-232-02 試験の ROCK 阻害薬の使用歴の有無における副作用の発現率

Subgroup	Level	Events[*]	vs K-232 Dif.of %	p
Yes	K-232 (N=29)	14(48.3) [20]		
	Brimonidine (N=31)	2(6.5) [2]	-41.8	0.000**
	Combination (N=16)	11(68.8) [15]	20.5	0.224
No	K-232 (N=84)	49(58.3) [59]		
	Brimonidine (N=82)	13(15.9) [17]	-42.5	0.000**
	Combination (N=40)	21(52.5) [28]	-5.8	0.566

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

[*]number of subjects (%) [number of occurrences]

Fisher's exact test

K-232-02(資料 5.3.5.1-2) 14.3.1.24.7、14.3.1.24.8 から引用・作成

表 2.7.4-70 K-232-03 試験の ROCK 阻害薬の使用歴の有無における有害事象及び副作用の発現率

Subgroup		n	Adverse Events	Adverse Drug Reactions
Use ROCK Inhibitor Within 2 Years	YES	45	44(97.8) [119]	37(82.2) [77]
	NO	134	121(90.3) [397]	99(73.9) [202]

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-23 から引用・作成

(3) 新型コロナウイルスワクチン接種の有無別

K-232-03 では、新型コロナウイルスワクチン接種の有無別の有害事象及び副作用の発現率を比較した。被験者全体の有害事象及び副作用発現率は新型コロナウイルスワクチン接種の有無別で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-71 K-232-03 試験の新型コロナウイルスワクチン接種の有無における有害事象及び副作用の発現率

Subgroup		n	Adverse Events	Adverse Drug Reactions
History of COVID-19 Vaccine	YES	61	55(90.2) [180]	37(60.7) [66]
	NO	118	110(93.2) [336]	99(83.9) [213]

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-23 から引用・作成

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤と他剤との薬物動態学的薬物相互作用を確認する臨床試験は実施していない。

K-232-03 で指定併用薬として使用された各種緑内障・高眼圧症治療薬のうち、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI、EP2 作動薬の使用の有無別の有害事象及び副作用の発現率を比較することにより、本剤と各種緑内障・高眼圧症治療薬との薬物相互作用の有無を評価した。各種緑内障・高眼圧症治療薬の有無別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4-72 に示した。

被験者全体の有害事象及び副作用発現率は、被験者数が極端に少ない部分集団が存在する EP2 作動薬の有無別を除き、各種緑内障・高眼圧症治療薬使用の有無別で有害事象及び副作用の発現率に大きな違いはなく、本剤と各種緑内障・高眼圧症治療薬との併用による明らかな薬物相互作用は認められなかった。

表 2.7.4-72 K-232-03 試験の各種緑内障・高眼圧症治療薬使用の有無における有害事象及び副作用の発現率

Subgroup		n	Adverse Events	Adverse Drug Reactions
PG Analogue as a Designated Concomitant Drug	YES	134	122(91.0) [397]	101(75.4) [214]
	NO	45	43(95.6) [119]	35(77.8) [65]
Beta-blocker as a Designated Concomitant Drug	YES	102	93(91.2) [274]	72(70.6) [137]
	NO	77	72(93.5) [242]	64(83.1) [142]
CAI as a Designated Concomitant Drug	YES	52	48(92.3) [150]	34(65.4) [68]
	NO	127	117(92.1) [366]	102(80.3) [211]
EP2 Agonist as a Designated Concomitant Drug	YES	3	3(100.0) [6]	3(100.0) [5]
	NO	176	162(92.0) [510]	133(75.6) [274]

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 12-23 から引用・作成

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

各試験で、妊娠中、授乳中の者又は現在妊娠を希望している者を安全性上除外すべき患者と規定した。また、治験参加中は治験責任医師等が避妊を指導したため、妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の開発段階で、K-232-03 にて、1 日のみ本剤を左眼に 1 回で 2 滴点眼間隔を空けて点眼した過量投与を 1 例に認めた。過量投与後に発現した有害事象は、過量投与 104 日後のアレルギー性結膜炎（程度は中等度）であった。その他の試験では、過量投与に関する成績は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の開発段階で、薬物乱用を示唆する所見は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の開発段階で、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に影響する可能性のある有害事象として、傾眠が K-232-01 の本剤群で 2 例 2 件（1.9%）、K-232-03 の被験者全体で 2 例 2 件（1.1%）、霧視が K-232-03 の被験者全体で 4 例 4 件（2.2%）、回転性めまいが K-232-02 の本剤群で 1 例 1 件（0.9%）、K-232-03 の被験者全体で 1 例 1 件（0.6%）、視野欠損が K-232-03 の被験者全体で 2 例 3 件（1.1%）、浮動性めまいが K-232-02 の本剤群で 1 例 1 件（0.9%）、メニエール病が K-232-03 の被験者全体で 1 例 1 件（0.6%）、感覚鈍麻が K-232-03 の被験者全体で 1 例 1 件（0.6%）認められた。このうち、傾眠、霧視、回転性めまいは治験薬との関連性が否定されなかった。なお、これらの有害事象が原因で自動車運転及び機械操作に影響を及ぼしたか否かの情報は得られていない。

精神機能の障害を示唆する有害事象として、レム睡眠行動障害が K-232-03 の被験者全体で 1 例 1 件（0.6%）認められたが、治験薬との関連性は否定された。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内及び国外で市販されていない。

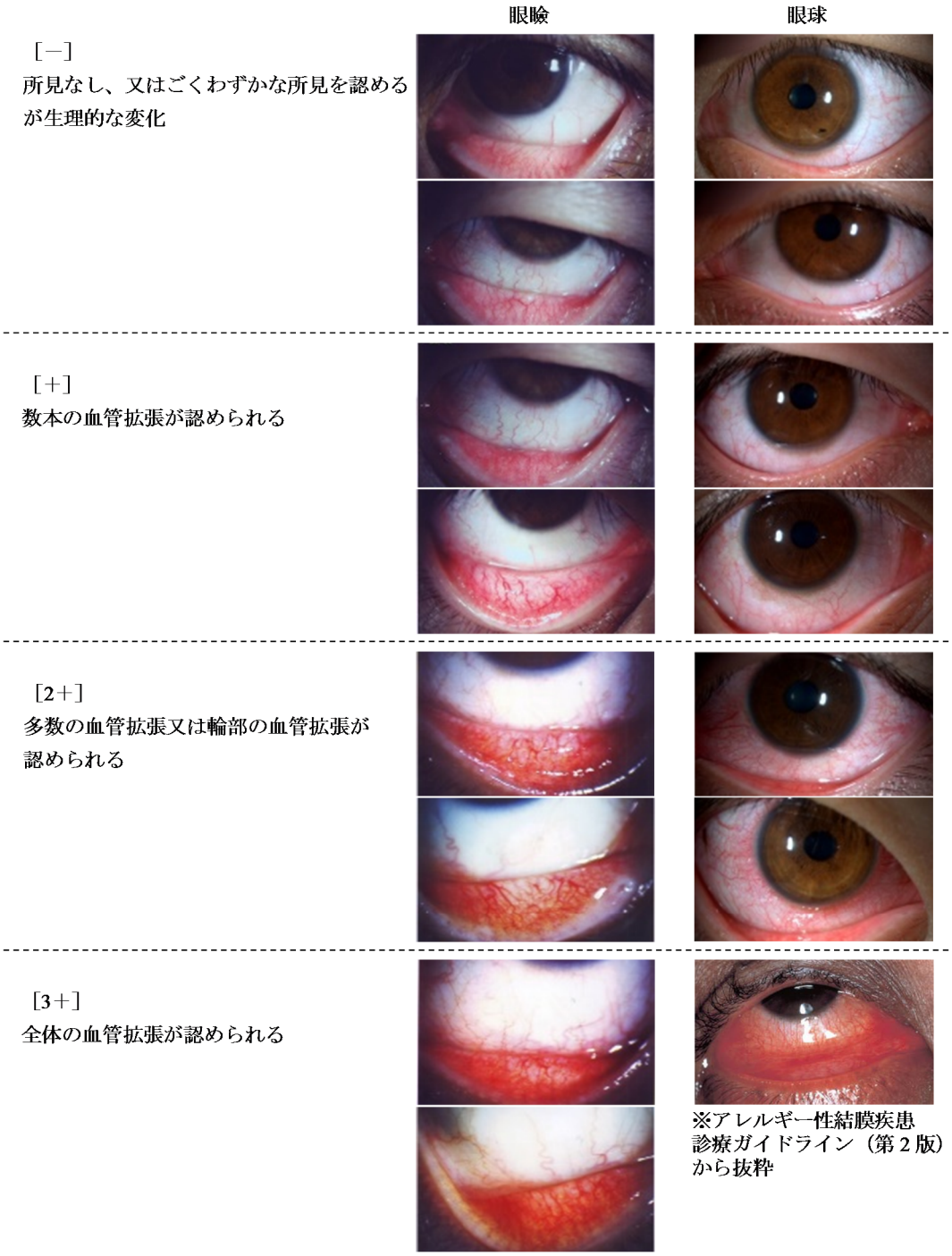
2.7.4.7 付録

図 2.7.4-6　結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準
図 2.7.4-7　角膜内皮細胞形態の評価基準

手順

細隙灯顕微鏡を用いて結膜を観察し、以下の評価基準に従い 4 段階に分類する。

評価基準



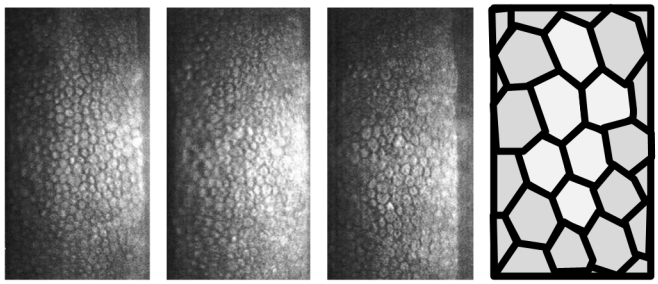
K-232-04(資料 5.3.3.1-1) 16.1.1 添付資料 1 から引用

図 2.7.4-6 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準

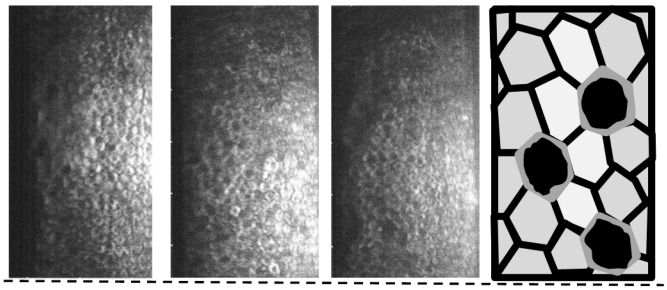
スペキュラマイクロスコープの画像をもとに、以下の評価基準に従い分類する。なお、写真全体ではなく、ピントの合っている部分で評価する。

参考画像　　イメージ図

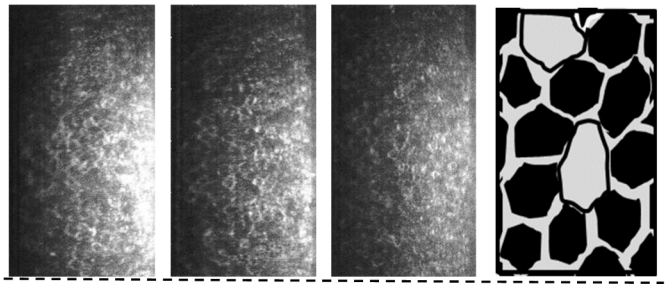
［Grade 0］
内皮細胞の形態は正常※1 で滴状角膜様所見※2 を認めない。
※1：正常な内皮細胞は境界が黒、細胞が白で多角形をしている。
※2：滴状角膜様所見は、境界が白、細胞が黒で不定形をしている。



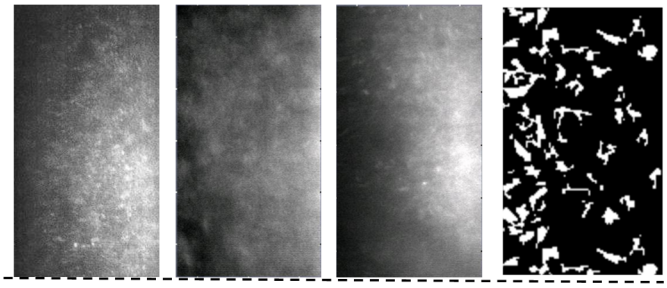
［Grade 1］
多くの内皮細胞の境界は明瞭であるが、部分的に黒く抜け落ちた滴状角膜様の細胞を 10%以上認める。



［Grade 2］
内皮細胞の境界が不明瞭となり、多くの内皮細胞が黒く抜け落ちた滴状角膜様所見に見える。



［Grade 3］
内皮細胞の境界が同定できない



［判定不能］
Grade 0～3 のいずれにも当てはまらない。

K-232-04(資料 5.3.3.1-1) 16.1.1 添付資料 2 から引用

図 2.7.4-7 角膜内皮細胞形態の評価基準

グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

2.7

臨床概要

2.7.5

参考文献

興和株式会社

目次

2.7.5 参考文献.....3

2.7.5 参考文献

1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第 5 版). 日眼会誌. 2022;126(2):85-177.