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

2.7.6

個々の試験のまとめ

興和株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 臨床薬理試験（K-232-04） 8
2.7.6.1.1 試験方法の概要 8
2.7.6.1.2 被験者の内訳とその取扱い 18
2.7.6.1.3 解析したデータセット 18
2.7.6.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 19
2.7.6.1.5 治療の遵守状況 20
2.7.6.1.6 薬物動態の評価 21
2.7.6.1.7 安全性の評価 29
2.7.6.1.8 眼圧に対する影響の評価 36
2.7.6.1.9 結論 37
2.7.6.2 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01） 39
2.7.6.2.1 試験方法の概要 39
2.7.6.2.2 被験者の内訳とその取扱い 47
2.7.6.2.3 解析したデータセット 47
2.7.6.2.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 48
2.7.6.2.5 治療の遵守状況 49
2.7.6.2.6 有効性の解析 49
2.7.6.2.7 安全性の評価 62
2.7.6.2.8 結論 72
2.7.6.3 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02） 73
2.7.6.3.1 試験方法の概要 73
2.7.6.3.2 被験者の内訳とその取扱い 82
2.7.6.3.3 解析したデータセット 82
2.7.6.3.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 83
2.7.6.3.5 治療の遵守状況 84
2.7.6.3.6 有効性の解析 84
2.7.6.3.7 安全性の評価 99
2.7.6.3.8 結論 106
2.7.6.4 第 III 相長期投与試験（K-232-03） 107
2.7.6.4.1 試験方法の概要 107
2.7.6.4.2 被験者の内訳とその取扱い 116
2.7.6.4.3 解析したデータセット 118
2.7.6.4.4 人口統計学的及び他の基準値の特性 118
2.7.6.4.5 治療の遵守状況 122
2.7.6.4.6 有効性の解析 123

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.4.7 安全性の評価 166
2.7.6.4.8 結論 189

2.7.6 個々の試験のまとめ

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
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitor	炭酸脱水酵素阻害薬
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-Reactive Protein	C 反応性蛋白
Ctrough	Trough concentration	トラフ濃度
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
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
ΔIOP	-	同一投与期の初回点眼前からの眼圧変化量
ΔIOPtime-match	-	治療期開始時に対する各時期の同一測定時点の眼圧変化量
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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Na	Sodium	ナトリウム
OH	Ocular Hypertension	高眼圧症
OTC 医薬品	Over the Counter Drug	要指導医薬品及び一般用医薬品
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
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
$t_{1/2}$	Terminal half-life	生物学的半減期
tmax	Time of maximum concentration	最高濃度到達時間
YAG	Yttrium Aluminum Garnet	イットリウム・アルミニウム・ガーネット
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

リパスジル点眼液	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

2.7.6 個々の試験のまとめ

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）の臨床試験一覧表を表 2.7.6.1-1 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

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	試験の進行状況報告書の種類
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	完了 完全な報告書
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	完了 完全な報告書
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	完了 完全な報告書
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 46 例	POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者	52 週間	完了 完全な報告書

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

2.7.6.1 臨床薬理試験（K-232-04）

（評価資料、5.3.3.1-1）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：K-232 臨床薬理試験
健康成人男性を対象とした単施設、無作為化、PROBE 法、3 群 3 期クロスオーバー法 反復投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名　：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関　：[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験実施期間（年数）：0.25 年
最初の被験者の同意取得日　：2020 年 6 月 13 日
最終の被験者の検査･観察終了日　：2020 年 9 月 20 日</td><td>治験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の目的：
健康成人男性を対象に本剤を 8 日間反復投与したときの血漿中薬物動態及び安全性をリパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の単独投与を対照に、無作為化、PROBE（Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint）法、3 群 3 期クロスオーバー法にて検討する。また、眼圧に対する影響を検討する。</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-04）

治験デザイン：

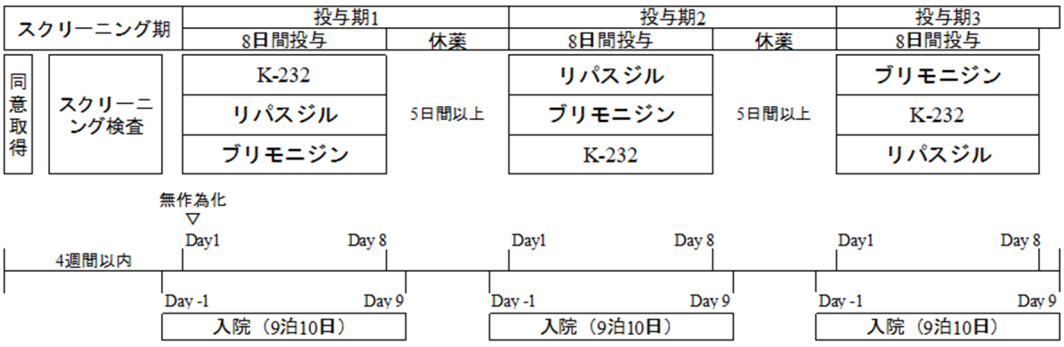
単施設、無作為化、PROBE 法、3 群 3 期クロスオーバー法

文書による同意取得後、被験者背景の調査及びスクリーニング検査を行い、被験者の適格性を確認した。治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）に適格と判断された被験者は、投与期 1 に移行し、本剤先行群、リパスジル点眼液 0.4%先行群又はブリモニジン点眼液 0.1%先行群のいずれかに各先行群 6 例となるように、無作為に割り当てられた。合計で 18 例の被験者に治験薬を投与した。また、投与期 1 が終了した後、投与期 2、投与期 3 に移行した。

各投与期では、被験者は初回投与日（Day 1）の前日（Day -1）に入院した。Day 1 より 8 日間反復投与し、Day 8 の朝点眼後、観察・検査が終了する Day 9 に退院した。投与期 1 の最終投与日（Day 8）から投与期 2 の初回投与日（Day 1）、投与期 2 の最終投与日（Day 8）から投与期 3 の初回投与日（Day 1）の間は 5 日間以上あけることとした。

個々の被験者における治験期間は、同意取得日から投与期 3 の最終の検査実施日（Day 9）又は治験中止時に必要な検査・観察実施日のいずれか遅い日までとした。

治験デザインの概略を以下に示した。



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

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%

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 9-1 から引用

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：18 例

解析時：薬物動態対象　17 例

安全性対象　18 例

眼圧に対する影響　18 例

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-04）

選択基準：
(1) 健康成人日本人男性
(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の者
(3) スクリーニング時のいずれかの眼の眼圧がノンコンタクトトノメーターで 15.0 mmHg 以上である者
(4) BMI が 17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 以下の者

除外基準：
(1) 薬物アレルギーの既往歴のある者
(2) 肝障害、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、脳血管障害、起立性低血圧等本治験の参加に不適当と考えられる既往症を有する者
(3) 投与期 1 の入院（Day -1）前 30 日以内に全身又は局所疾患のため、薬剤（市販薬を含む）を使用した者又は投与期 1 の入院（Day -1）から投与期 3 の Day 9 の検査終了までにその必要がある者
(4) 投与期 1 の入院（Day -1）前 7 日以内にサプリメントを使用した者、また、投与期 1 の入院（Day -1）から投与期 3 の Day 9 の検査終了までにその必要がある者
(5) 眼疾患（近視、遠視、乱視を除く）がある者
(6) スクリーニング検査で、いずれかの眼の最良矯正視力が 0.8 未満の者
(7) スクリーニング検査で、いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者
(8) いずれかの眼で Goldmann 圧平眼圧計での眼圧測定が困難な者
(9) スクリーニング検査で、いずれかの眼の角膜内皮細胞密度が 2000 cells/mm^2 未満の者
(10) スクリーニング検査で、いずれかの眼に滴状角膜を認めた者
(11) スクリーニング検査で、いずれかの眼の角膜厚が 620 μm 以上の者
(12) スクリーニング検査実施前 4 週間以内に 200 mL 以上の採血、スクリーニング検査実施前 12 週間以内に 400 mL 以上の採血、又は 2 週間以内に成分採血（血漿成分・血小板成分）を実施した者
(13) 投与期 1 の入院（Day -1）前 16 週間以内に他の臨床試験又は治験に参加した者、若しくは本治験と同時に他の治験に参加する者
(14) アルコール又は薬物依存症の者
(15) スクリーニング検査で、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原抗体又は梅毒血清反応で陽性反応が認められた者
(16) 投与期 1 の入院（Day -1）から投与期 3 の Day 9 の検査終了までコンタクトレンズの装用が中止できない者
(17) 過去に眼科的レーザー手術、眼科的手術、その他鼻涙管手術を受けた者、又は投与期 1 の入院（Day -1）から投与期 3 の Day 9 の検査終了までにその必要がある者
(18) 過去に本剤の投与を受けたことがある者
(19) 治験責任医師等により治験参加が不適当と判断された者

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-04）

治験薬、ロット番号： 本剤： 1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物を 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）、及びブリモニジン酒石酸塩を 1.0 mg 含有した点眼液 包装ロット：[redacted] リパスジル点眼液 0.4%： 1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物を 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）含有した点眼液 包装ロット：[redacted] ブリモニジン点眼液 0.1%： 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩を 1.0 mg 含有した点眼液 包装ロット：[redacted] なお、全ての治験薬の点眼容器用のラベルの包装ロット番号は、「[redacted]」である。
投与方法・投与量及び投与期間： 投与方法・投与量：本剤、リパスジル点眼液 0.4%、又はブリモニジン点眼液 0.1%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回点眼投与 投与期間：各期 8 日間（ただし、Day 8 は朝点眼のみ）
観察・検査・評価項目及び時期： 観察・検査スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した。 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準、角膜内皮細胞形態の評価基準を表 2.7.6.1-3、表 2.7.6.1-4 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-04）

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) 薬物動態の解析対象集団
治験薬を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者の集団とした。

2) 安全性の解析対象集団
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。

3) 眼圧に対する影響の解析対象集団
治験薬を投与され、その後の眼圧データがある被験者の集団とした。

(2) 解析対象群

1) 薬物動態の解析対象群
本剤投与群：本剤を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者とした。
リパスジル点眼液 0.4%投与群：リパスジル点眼液 0.4%を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者とした。
ブリモニジン点眼液 0.1%投与群：ブリモニジン点眼液 0.1%を投与され、その後の血漿中薬物濃度データがある被験者とした。

2) 安全性の解析対象群
本剤投与群：無作為割付され、少なくとも本剤を 1 回は投与された被験者とした。
リパスジル点眼液 0.4%投与群：無作為割付され、少なくともリパスジル点眼液 0.4%を 1 回は投与された被験者とした。
ブリモニジン点眼液 0.1%投与群：無作為割付され、少なくともブリモニジン点眼液 0.1%を 1 回は投与された被験者とした。

3) 眼圧に対する影響の解析対象群
本剤投与群：本剤を投与され、その後の眼圧データがある被験者とした。
リパスジル点眼液 0.4%投与群：リパスジル点眼液 0.4%を投与され、その後の眼圧データがある被験者とした。
ブリモニジン点眼液 0.1%投与群：ブリモニジン点眼液 0.1%を投与され、その後の眼圧データがある被験者とした。

(3) 解析方法

［薬物動態の解析方法］

- 被験者ごと又は投与群ごとの各血漿中薬物濃度の平均値推移として経時的にグラフで示した。また、投与群ごとの各測定時点における血漿中薬物濃度の基本統計量を算出した。

- 被験者ごとの各血漿中薬物動態パラメータ及び投与群ごとの薬物動態パラメータの基本統計量を算出した。
- 本剤投与群とリパスジル点眼液 0.4%投与群、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比と 90%信頼区間を算出した。
- 被験者ごとの Ctrough の推移、及び投与群ごとの Ctrough の平均値の推移を経時的にグラフに示した。

［安全性の解析方法］

- 本剤投与群、リパスジル点眼液 0.4%投与群、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群のそれぞれにつき、有害事象を器官別大分類［System Organ Class（SOC）］、基本語［Preferred Terms（PT）］別に発現例数、発現件数、発現率を集計した。副作用についても同様に集計した。
- 投与群別及び全被験者について、評価項目のデータの性質に応じて、各検査時期の基本統計量の算出又はカテゴリーごとの頻度を集計した。また、細隙灯顕微鏡検査、角膜内皮細胞の形態、視力、瞳孔、眼底はシフトテーブル（推移）を作成し、角膜内皮細胞密度及び角膜厚は推移図を作成した。

［眼圧に対する影響の解析方法］

- 本剤投与群、リパスジル点眼液 0.4%投与群、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群のそれぞれにおける各時点の基本統計量を算出した。また、被験者平均及び個別被験者での推移図を作成した。
- 本剤投与群、リパスジル点眼液 0.4%投与群、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群に関して、各時点において、投与前値、先行群、薬剤、投与期を主効果とし、被験者単位の誤差分散共分散行列に CS（Compound Symmetry）を仮定した周辺モデルを用いて、以下の評価を行った。
  - 薬剤によるΔIOP（調整平均）を推定する。
  - 同一時刻における本剤投与群とリパスジル点眼液 0.4%投与群又はブリモニジン点眼液 0.1%投与群との調整平均の差の検討を行う。

(4) 評価項目

［薬物動態評価項目］

リパスジル未変化体、リパスジルの代謝物（M1）及びブリモニジン未変化体の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ

［安全性評価項目］

有害事象及び副作用の発現の有無、Day 1 の治験薬投与前に対する眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、瞳孔検査、眼底検査、角膜内皮細胞形態観察、角膜内皮細胞密度測定、角膜厚測定）、生理学的検査値（体重、血圧・脈拍数・体温）、臨床検査値の変化

［眼圧に対する影響の評価項目］
評価対象眼におけるリパスジル点眼液 0.4%、ブリモニジン点眼液 0.1%の投与による ΔIOP と本剤投与による ΔIOP の比較

(5) 有意水準、信頼係数
有意水準：両側 5%
信頼係数
安全性評価指標：両側 95%
薬物動態評価指標：両側 90%

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-04）

表 2.7.6.1-2 観察・検査スケジュール

項　　目		Scr 検査	投与期 1～3															
			Day -1 (入院)	Day 1												Day 2-7		
時刻(目安)				8:00	9:00	9:05	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	13:00	14:00	15:00	18:00	21:00	8:00	9:00	21:00
点眼後経過時間					0	5 min	15 min	30 min	1 h	1.5 h	2 h	4 h	5 h	6 h	9 h	12/0 h※1	11 h	0	12/0 h
同意の取得		○																	
被験者背景の調査		○		○															
点眼					○											○		○	○
眼科的検査	眼圧検査	○		○					○		○	○		○	○	○			
	細隙灯顕微鏡検査	○		○			○		○		○	○		○	○	○			
	前眼部写真撮影	○		○			○		○		○	○		○	○	○			
	視力検査	○	○									○		▲	▲	▲			
	瞳孔検査	○		○							○	○		○	○	○			
	眼底検査	○		○															
	角膜内皮細胞形態観察/密度	○		○					○		○	○		○	○	○			
	角膜厚測定	○		○					○		○	○		○	○	○			
	視野検査	○																	
	隅角検査	○																	
診察、問診		○		○					○								○		
血圧・脈拍数		○		○				○		○		○		○	○	○			
身長・体重		○																	
体温		○		○													○		
臨床検査		○※2	○※2																
薬物動態(採血)				○													○※3		

○: 必須　▲: 点眼前に比べて変化があり、経過観察が必要な場合に実施　※1: 夜点眼前　※2: 6 時間以上の絶食を確認後に実施　※3: Day 6、Day 7 のみ

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 9-3 から引用

表 2.7.6.1-2 観察・検査スケジュール（続き）

項　　目		投与期 1～3														中止時
		Day 8													Day 9 (退院)	―
時刻(目安)		8:00	9:00	9:05	9:15	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	18:00	21:00		
点眼後経過時間		11 h	0	5 min	15 min	30 min	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	9 h	12 h		
同意の取得																	
被験者背景の調査																	
点眼			○														
眼科的検査	眼圧検査	○					○		○		○		○	○	○		○
	細隙灯顕微鏡検査	○			○		○		○		○		○	○	○		○
	前眼部写真撮影	○			○		○		○		○		○	○	○		○
	視力検査	○									○		▲	▲	▲		○
	瞳孔検査	○							○		○		○	○	○		○
	眼底検査			←	―	―	―	―	※4	―	―	―	―	―	→		○
	角膜内皮細胞形態観察/密度	○					○		○		○		○	○	○		○
	角膜厚測定	○					○		○		○		○	○	○		○
	視野検査																
	隅角検査																
診察、問診		○					○									○	○
血圧・脈拍数		○				○		○			○		○	○	○	○	○
体重				←	―	―	―	―	※5	―	―	―	―	―	―	→	○
体温		○														○	○
臨床検査																○※6	○
薬物動態(採血)		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

○: 必須　▲: 点眼前に比べて変化があり、経過観察が必要な場合に実施　※4: 朝点眼以降 Day 8 中に 1 回実施　※5: 朝点眼以降、退院時までに 1 回実施　※6: 朝食前に実施

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 9-3 から引用

表 2.7.6.1-3 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準

程度	内容
－	所見なし、又はごくわずかな所見を認めるが生理的な変化
＋	数本の血管拡張が認められる
2＋	多数の血管拡張又は輪部の血管拡張が認められる
3＋	全体の血管拡張が認められる

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 9-6 から引用

表 2.7.6.1-4 角膜内皮細胞形態の評価基準

Grade	内容
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	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
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
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

※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

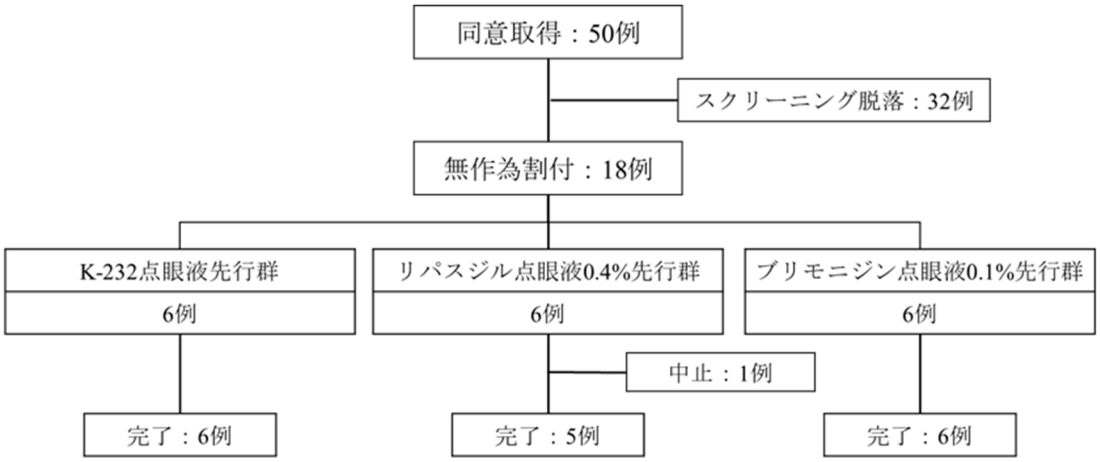
※2: 滴状角膜様所見は、境界が白、細胞が黒で不定形をしている

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 9-7 から引用

2.7.6.1.2 被験者の内訳とその取扱い

本治験に参加した被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

50 例から同意を取得し、その後、18 例を本剤先行群、リパスジル点眼液 0.4%先行群又はブリモニジン点眼液 0.1%先行群に割付けた。割付けられた全ての被験者が治験薬投与を開始し、17 例が治験を完了した。治験中止に至った被験者はリパスジル点眼液 0.4%先行群の 1 例（投与期 1 Day 2 で中止）であり、中止理由は「治験責任医師の判断」であった。



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

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 10-1 から引用

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

2.7.6.1.3 解析したデータセット

薬物動態の評価では、治験薬投与後の薬物濃度データがない中止 1 例（リパスジル点眼液 0.4%先行群の投与期 1 Day 2 で中止）を除く 17 例を解析対象集団とした。安全性及び眼圧に対する影響の評価では、18 例全ての被験者を解析対象集団とした。

2.7.6.1.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

各解析対象集団の人口統計学的データ及び他の基準値の一覧表を表 2.7.6.1-5、表 2.7.6.1-6 に示した。

表 2.7.6.1-5 人口統計学的データ及び他の基準値（薬物動態の解析対象集団）

Demographics	Statistics	K232-RIP-BRI※1	RIP-BRI-K232※2	BRI-K232-RIP※3	Total
Age (years)	N	6	5	6	17
	Mean(SD)	25.7(3.0)	27.0(1.4)	26.7(4.7)	26.4(3.2)
	Median	26.5	27.0	28.0	27.0
	Q1,Q3	22.0,28.0	27.0,27.0	21.0,30.0	25.0,29.0
	Min,Max	22,29	25,29	21,32	21,32
Height (cm)	N	6	5	6	17
	Mean(SD)	172.42(6.31)	174.50(9.07)	171.87(3.46)	172.84(6.17)
	Median	173.30	175.40	171.80	171.90
	Q1,Q3	170.10,175.20	167.00,177.90	169.00,174.20	169.00,175.40
	Min,Max	161.9,180.7	164.8,187.4	167.4,177.0	161.9,187.4
Weight (kg)	N	6	5	6	17
	Mean(SD)	65.57(6.64)	65.48(9.00)	65.85(6.67)	65.64(6.93)
	Median	68.20	67.70	63.30	67.00
	Q1,Q3	64.80,69.30	61.20,68.60	61.40,67.00	61.40,69.10
	Min,Max	52.6,70.3	52.9,77.0	61.3,78.8	52.6,78.8
Body Mass Index (kg/m^2)	N	6	5	6	17
	Mean(SD)	22.03(1.75)	21.48(2.42)	22.27(1.64)	21.95(1.84)
	Median	22.45	21.90	22.10	22.10
	Q1,Q3	20.10,23.50	19.30,22.30	20.80,22.70	20.70,23.00
	Min,Max	19.8,23.9	19.0,24.9	20.7,25.2	19.0,25.2
Intraocular Pressure(mmHg), Evaluation eye	N	6	5	6	17
	Mean(SD)	14.17(2.32)	14.10(1.82)	13.75(2.48)	14.00(2.11)
	Median	14.00	13.50	14.00	14.00
	Q1,Q3	12.00,15.00	13.00,16.00	11.50,14.00	12.00,15.00
	Min,Max	12.0,18.0	12.0,16.0	11.0,18.0	11.0,18.0

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

※1: 本剤先行群

※2: リパスジル点眼液 0.4%先行群

※3: ブリモニジン点眼液 0.1%先行群

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-1 から引用

表 2.7.6.1-6 人口統計学的データ及び他の基準値
（安全性、眼圧に対する影響の解析対象集団）

Demographics	Statistics	K232-RIP-BRI※1	RIP-BRI-K232※2	BRI-K232-RIP※3	Total
Age (years)	N	6	6	6	18
	Mean(SD)	25.7(3.0)	26.2(2.4)	26.7(4.7)	26.2(3.3)
	Median	26.5	27.0	28.0	27.0
	Q1,Q3	22.0,28.0	25.0,27.0	21.0,30.0	22.0,29.0
	Min,Max	22,29	22,29	21,32	21,32
Height (cm)	n	6	6	6	18
	Mean(SD)	172.42(6.31)	173.12(8.79)	171.87(3.46)	172.47(6.18)
	Median	173.30	171.20	171.80	171.80
	Q1,Q3	170.10,175.20	166.20,177.90	169.00,174.20	167.40,175.40
	Min,Max	161.9,180.7	164.8,187.4	167.4,177.0	161.9,187.4
Weight (kg)	n	6	6	6	18
	Mean(SD)	65.57(6.64)	63.77(9.08)	65.85(6.67)	65.06(7.16)
	Median	68.20	64.45	63.30	65.90
	Q1,Q3	64.80,69.30	55.20,68.60	61.40,67.00	61.30,69.10
	Min,Max	52.6,70.3	52.9,77.0	61.3,78.8	52.6,78.8
Body Mass Index (kg/m^2)	n	6	6	6	18
	Mean(SD)	22.03(1.75)	21.23(2.25)	22.27(1.64)	21.84(1.84)
	Median	22.45	20.95	22.10	22.00
	Q1,Q3	20.10,23.50	19.30,22.30	20.80,22.70	20.10,23.00
	Min,Max	19.8,23.9	19.0,24.9	20.7,25.2	19.0,25.2
Intraocular Pressure(mmHg), Evaluation eye	n	6	6	6	18
	Mean(SD)	14.17(2.32)	14.50(1.90)	13.75(2.48)	14.14(2.13)
	Median	14.00	14.75	14.00	14.00
	Q1,Q3	12.00,15.00	13.00,16.00	11.50,14.00	12.00,16.00
	Min,Max	12.0,18.0	12.0,16.5	11.0,18.0	11.0,18.0

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

※1: 本剤先行群

※2: リパスジル点眼液 0.4%先行群

※3: ブリモニジン点眼液 0.1%先行群

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-2 から引用

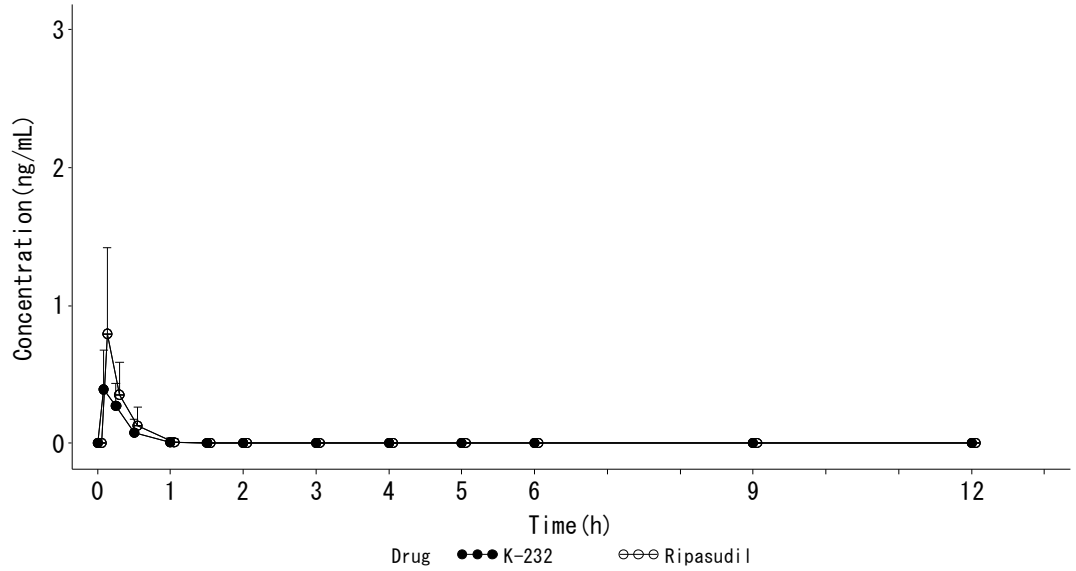
2.7.6.1.5 治療の遵守状況

治験実施計画書を遵守し、治験薬の投与が適切に実施された。なお、治験薬の点眼後は静かに閉瞼し、被験者が涙嚢部を 1 分間圧迫することとしており、治験協力者（点眼実施者を含む）が遵守状況を確認した。

2.7.6.1.6 薬物動態の評価

Day 8 のリパスジル未変化体、リパスジル代謝物（M1）及びブリモニジン未変化体の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータを評価した。

リパスジル未変化体、リパスジル代謝物（M1）及び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 2.7.6.1-2、図 2.7.6.1-4 及び図 2.7.6.1-6、対数スケールを図 2.7.6.1-3、図 2.7.6.1-5 及び図 2.7.6.1-7 に示した。本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群共に、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。

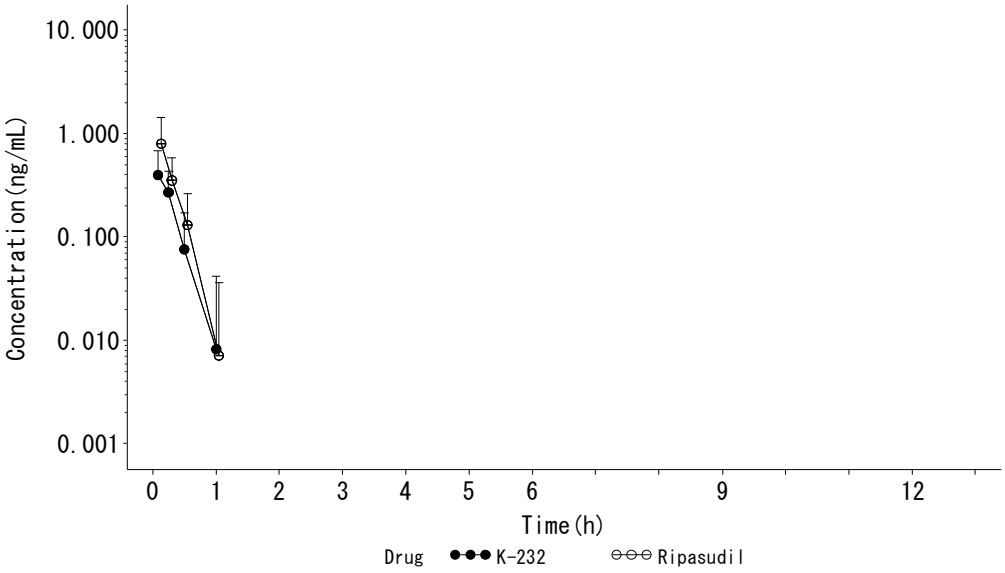


(Mean + SD)

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 2.7.6.1-2 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）

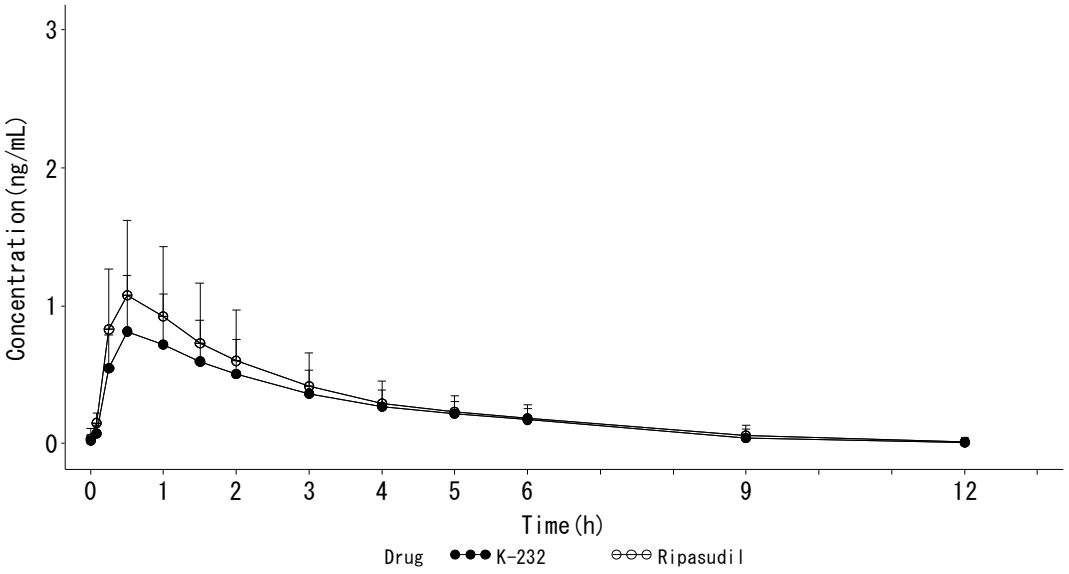


(Mean + SD)

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 2.7.6.1-3 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）

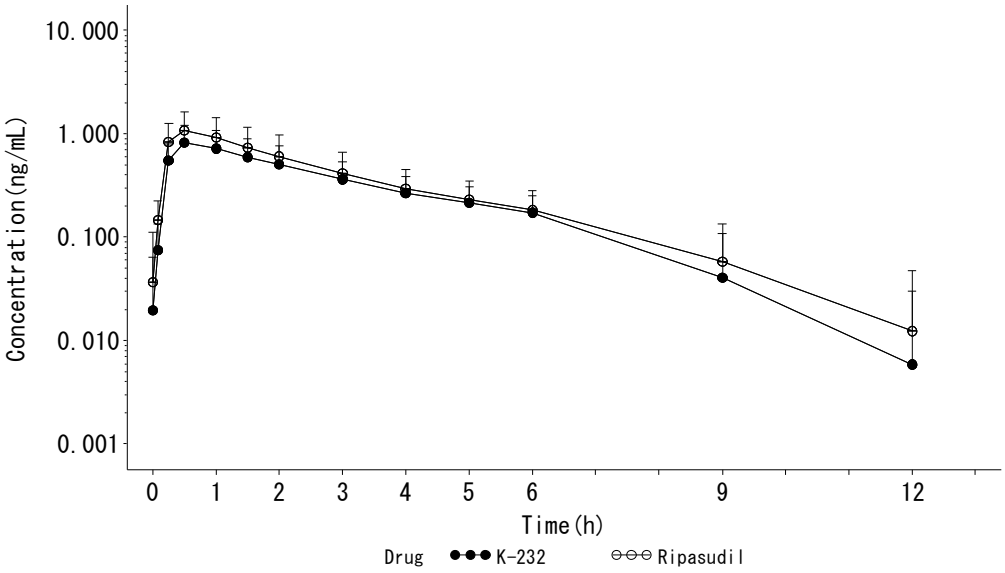


(Mean + SD)

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 2.7.6.1-4 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）

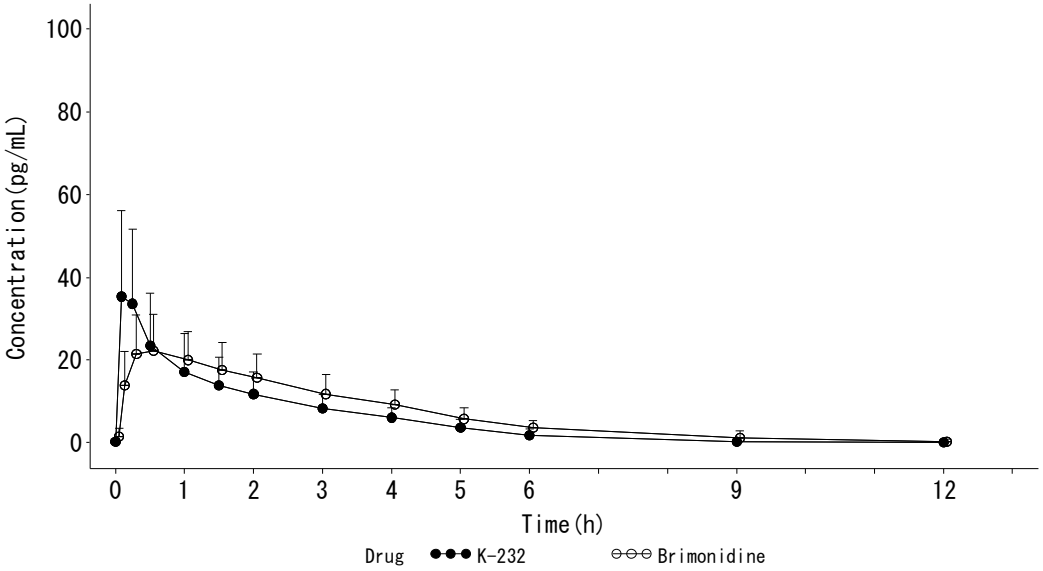


(Mean + SD)

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 2.7.6.1-5 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）

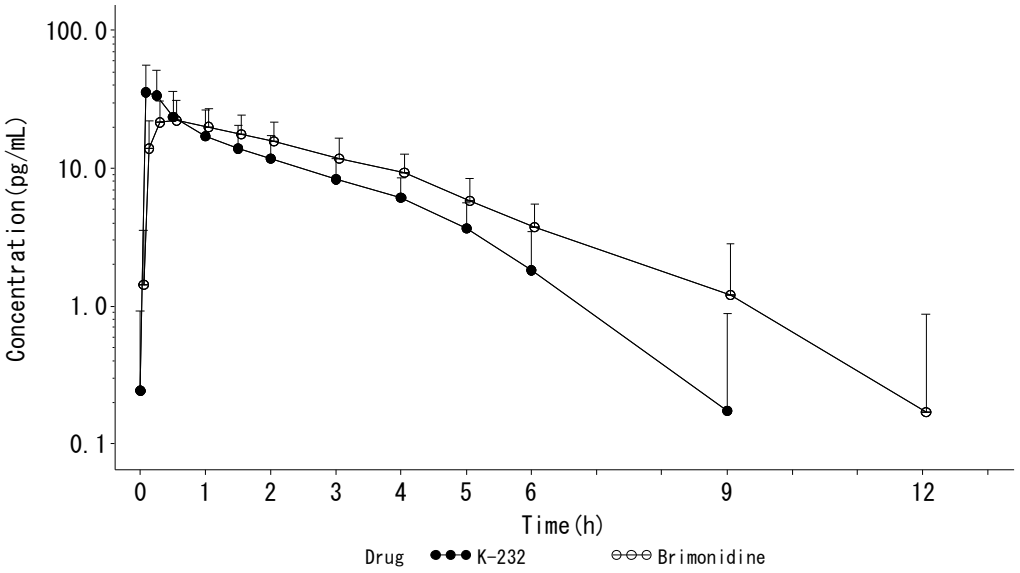


(Mean + SD)

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 2.7.6.1-6 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 2.7.6.1-7 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）

リパスジル未変化体及び代謝物（M1）並びにブリモニジン未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（Cmax、$AUC_{0-\tau}$、tmax、$t_{1/2}$）の基本統計量をそれぞれ表 2.7.6.1-7、表 2.7.6.1-8、表 2.7.6.1-9、表 2.7.6.1-10 に示した。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 2.7.6.1-11 に示した。

リパスジル未変化体の Cmax の幾何平均値は本剤投与群で 0.3461 ng/mL、リパスジル点眼液 0.4%投与群で 0.6093 ng/mL、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 0.1064 ng･h/mL、0.1700 ng･h/mL であった。リパスジル点眼液 0.4%投与群に対する本剤投与群のリパスジル未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.577（0.462～0.721）、0.638（0.503～0.809）であった。また、本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群の tmax の中央値はいずれも 0.083 h であり、$t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 0.325 h 及び 0.250 h であった。なお、$t_{1/2}$ を算出できた被験者は 1 例のみであった。

リパスジル代謝物（M1）の Cmax の幾何平均値は本剤投与群で 0.7379 ng/mL、リパスジル点眼液 0.4%投与群で 0.9643 ng/mL、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 2.4998 ng･h/mL、2.9351 ng･h/mL であった。リパスジル点眼液 0.4%投与群に対する本剤投与群のリパスジル代謝物（M1）の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.773（0.694～0.861）、0.864（0.768～0.973）であった。本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群の tmax の中央値はいずれも 0.500 h であり、$t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 3.096 h 及び 3.264 h であった。

ブリモニジン未変化体の平均推移では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。ブリモニジン未変化体の Cmax の幾何平均値は本剤投与群で

33.751 pg/mL、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群で 22.246 pg/mL、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 59.983 pg･h/mL、76.967 pg･h/mL であった。ブリモニジン点眼液 0.1%投与群に対する本剤投与群のブリモニジン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.515（1.213～1.892）、0.779（0.623～0.974）であった。また、本剤投与群及びブリモニジン点眼液 0.1%投与群の tmax の中央値はそれぞれ 0.083 h 及び 0.500 h であり、$t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 1.903 h 及び 2.087 h であった。

表 2.7.6.1-7 Cmax の基本統計量

投与群	測定対象成分	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Q1	Med.	Q3	Max.
K-232	Ripasudil	17	0.4137(0.2583)	0.3461	62.4	0.127	0.2090	0.2960	0.5370	0.908
K-232	Ripasudil(M1)	17	0.8177(0.4088)	0.7379	50.0	0.374	0.5730	0.6980	0.8690	1.723
K-232	Brimonidine	17	38.011(19.886)	33.751	52.3	18.85	25.840	28.220	53.400	80.08
Ripasudil	Ripasudil	17	0.7958(0.6263)	0.6093	78.7	0.199	0.3200	0.6020	1.0020	2.397
Ripasudil	Ripasudil(M1)	17	1.0741(0.5466)	0.9643	50.9	0.457	0.6880	0.9060	1.2350	2.420
Brimonidine	Brimonidine	17	24.043(8.912)	22.246	37.1	10.01	16.980	26.580	30.180	40.07

(リパスジル未変化体・代謝物(M1): ng/mL、ブリモニジン未変化体: pg/mL)

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 から引用

表 2.7.6.1-8 AUC_{0-T} の基本統計量

投与群	測定対象成分	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Q1	Med.	Q3	Max.
K-232	Ripasudil	17	0.1387(0.1103)	0.1064	79.5	0.026	0.0637	0.0853	0.1586	0.451
K-232	Ripasudil(M1)	17	2.7856(1.4549)	2.4998	52.2	1.068	2.0138	2.2891	3.1651	6.493
K-232	Brimonidine	17	66.826(31.274)	59.983	46.8	25.97	45.229	63.401	82.539	140.62
Ripasudil	Ripasudil	17	0.2250(0.1820)	0.1700	80.9	0.060	0.0759	0.1900	0.3148	0.743
Ripasudil	Ripasudil(M1)	17	3.3695(2.0076)	2.9351	59.6	1.170	2.2242	2.7227	3.9152	8.984
Brimonidine	Brimonidine	17	83.365(32.170)	76.967	38.6	27.21	59.267	77.318	100.901	143.41

(リパスジル未変化体・代謝物(M1): ng･h/mL、ブリモニジン未変化体: pg･h/mL)

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 11-4 から引用

表 2.7.6.1-9 tmax の基本統計量

投与群	測定対象成分	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Q1	Med.	Q3	Max.
K-232	Ripasudil	17	0.103(0.055)	0.094	54.0	0.08	0.083	0.083	0.083	0.25
K-232	Ripasudil(M1)	17	0.529(0.121)	0.521	22.9	0.50	0.500	0.500	0.500	1.00
K-232	Brimonidine	17	0.162(0.086)	0.139	53.2	0.08	0.083	0.083	0.250	0.25
Ripasudil	Ripasudil	17	0.093(0.041)	0.089	43.6	0.08	0.083	0.083	0.083	0.25
Ripasudil	Ripasudil(M1)	17	0.500(0.000)	0.500	0.0	0.50	0.500	0.500	0.500	0.50
Brimonidine	Brimonidine	17	0.559(0.313)	0.480	56.0	0.25	0.250	0.500	1.000	1.00

(h)

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 11-5 から引用

表 2.7.6.1-10 $t_{1/2}$ の基本統計量

投与群	測定対象成分	n	Mean(SD)	GeoMean	CV	Min.	Q1	Med.	Q3	Max.
K-232	Ripasudil	1	0.325(.)	0.325	.	0.32	0.325	0.325	0.325	0.32
K-232	Ripasudil(M1)	17	3.096(0.569)	3.048	18.4	2.22	2.677	3.121	3.538	4.18
K-232	Brimonidine	17	1.903(0.592)	1.830	31.1	1.23	1.534	1.679	2.228	3.64
Ripasudil	Ripasudil	1	0.250(.)	0.250	.	0.25	0.250	0.250	0.250	0.25
Ripasudil	Ripasudil(M1)	17	3.264(1.181)	3.110	36.2	2.20	2.374	3.044	3.418	6.57
Brimonidine	Brimonidine	17	2.087(0.661)	2.005	31.7	1.31	1.704	1.827	2.454	4.03

(h)

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 11-6 から引用

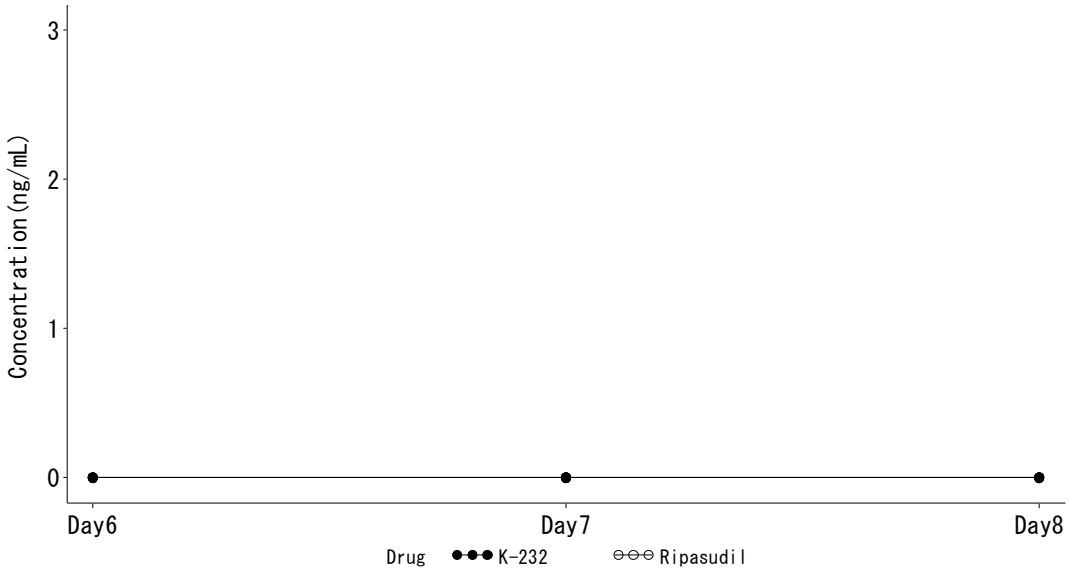
表 2.7.6.1-11 Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比及び 90%信頼区間

Group	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(M1)/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

Day 6～8 のリパスジル未変化体、リパスジル代謝物（M1）及びブリモニジン未変化体の Ctrough の平均推移をそれぞれ図 2.7.6.1-8、図 2.7.6.1-9、図 2.7.6.1-10 に示した。なお、リパスジル未変化体はいずれの時点でも定量限界未満であった。

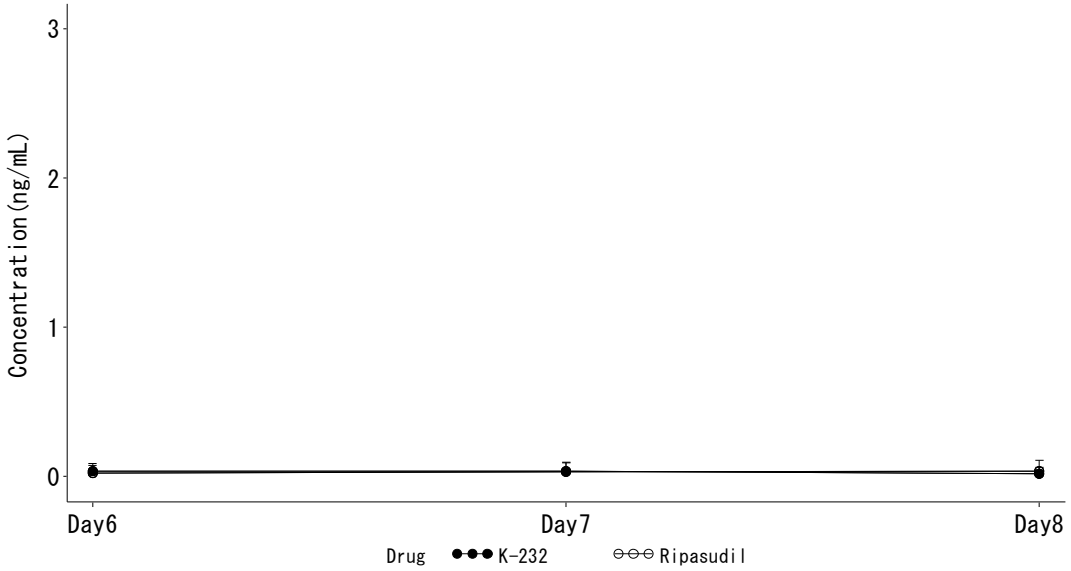


(Mean + SD)

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 11-7 から引用

図 2.7.6.1-8 リパスジル未変化体の Ctrough の平均推移

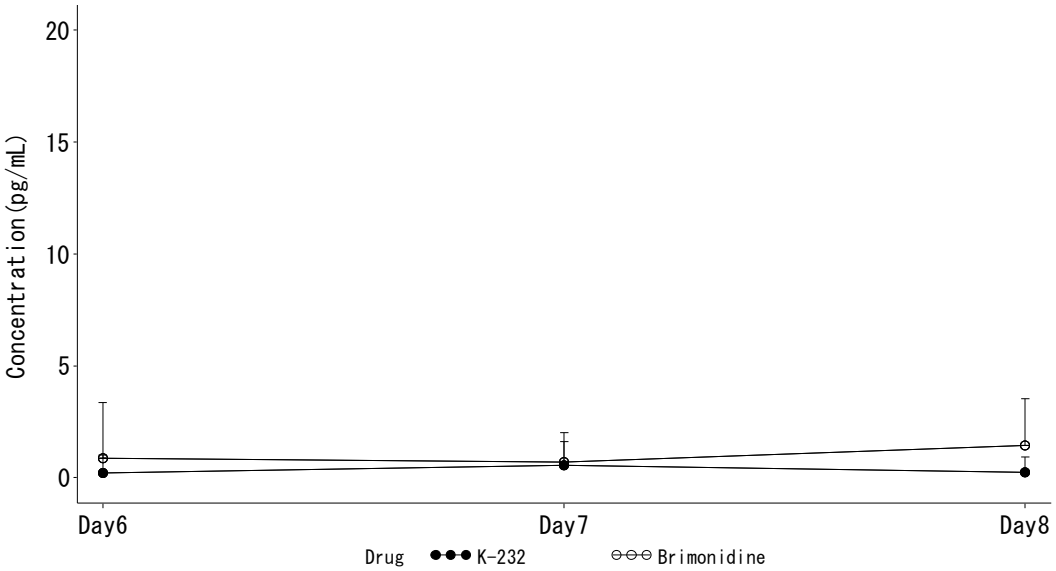


(Mean + SD)

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 11-8 から引用

図 2.7.6.1-9 リパスジル代謝物（M1）の Ctrough の平均推移



(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 11-9 から引用

図 2.7.6.1-10 ブリモニジン未変化体の Ctrough の平均推移

2.7.6.1.7 安全性の評価

各治験薬が投与された被験者は、本剤が 17 例、リパスジル点眼液 0.4%が 18 例、ブリモニジン点眼液 0.1%が 17 例であり、投与期間はリパスジル点眼液 0.4%投与群の 1 例が 2 日間のみ、その他の被験者は 8 日間であった。

(1) 有害事象

SOC、PT 別の有害事象及び副作用の一覧表を表 2.7.6.1-12、表 2.7.6.1-13 に示した。

有害事象の発現率は、本剤投与群で 17 例 26 件（100.0%）、リパスジル点眼液 0.4%投与群で 18 例 32 件（100.0%）、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群で 12 例 17 件（70.6%）であった。副作用の発現率は、本剤投与群で 17 例 22 件（100.0%）、リパスジル点眼液 0.4%投与群で 18 例 21 件（100.0%）、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群で 10 例 12 件（58.8%）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、本剤投与群で 17 例 17 件（100%）、リパスジル点眼液 0.4%投与群で 18 例 21 件（100%）、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群で 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のうち、本剤投与群では全て点眼後一過性であり、リパスジル点眼液 0.4%投与群及びブリモニジン点眼液 0.1%投与群では 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。

死亡例、重篤な有害事象は発現しなかった。リパスジル点眼液 0.4%先行群の 1 例（投与期 1）では発熱（熱感及び頭痛を伴う）が発現し、COVID-19 感染の可能性を考慮して治験責任医師の判断により治験中止となった。なお、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。

結膜充血以外の有害事象の程度も全て軽度であり、回復又は軽快した。

表 2.7.6.1-12 SOC、PT 別の有害事象一覧

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 2.7.6.1-13 SOC、PT 別の副作用一覧

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) 臨床検査値

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認められた検査が散見されたが、臨床的に問題となる変動はなかった。

(3) バイタルサイン、眼科学的検査

1) 生理学的検査

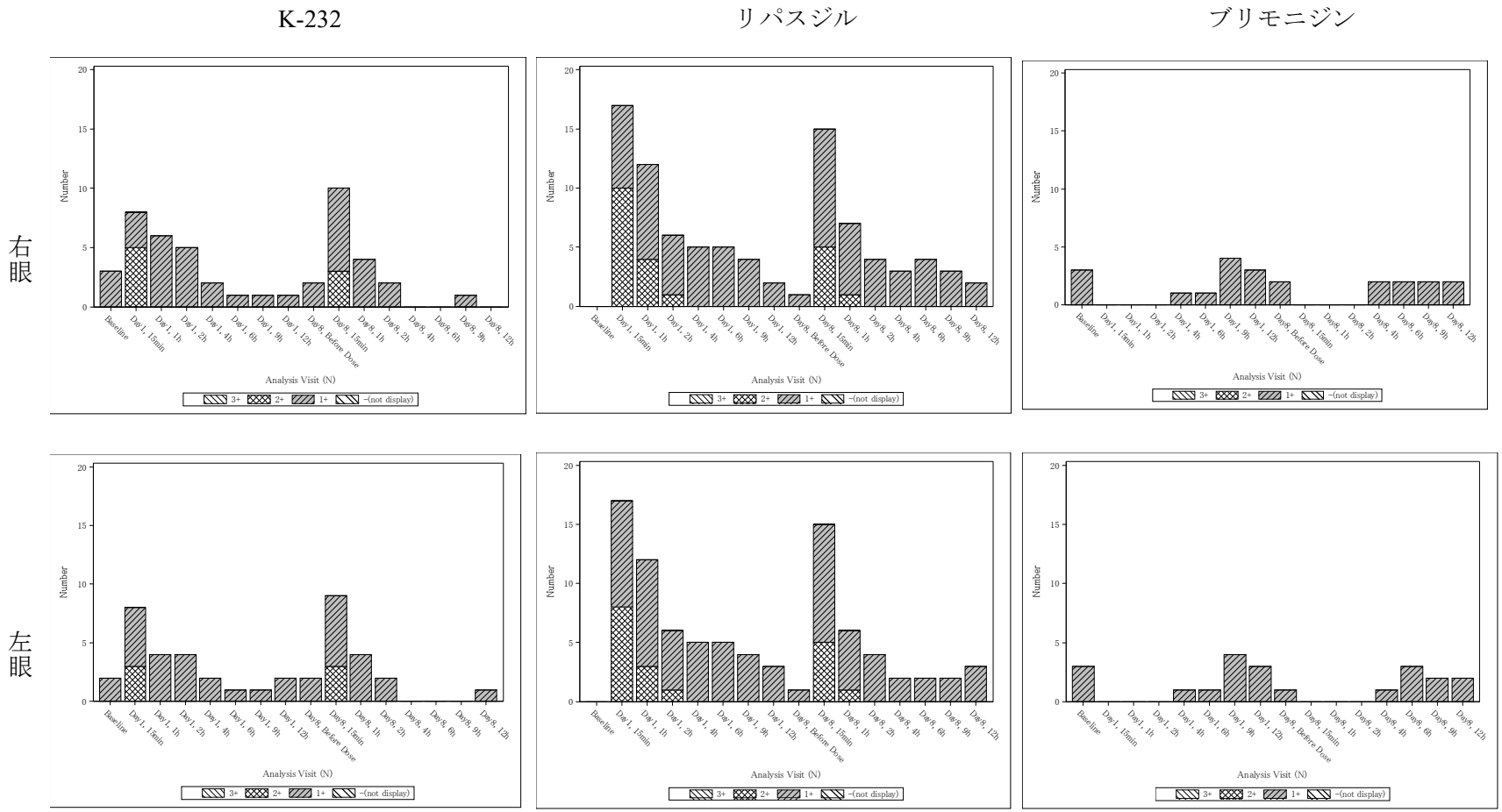
いずれの投与群も治験薬投与前と比較して統計的に有意な変動が認められた検査が散見されたが、臨床的に問題となる変動ではなかった。

2) 眼科学的検査

(a) 細隙灯顕微鏡検査

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 2.7.6.1-11、図 2.7.6.1-12 に示した。眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血共に、本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群で朝点眼 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、本剤投与群はリパスジル点眼液 0.4%投与群よりも発現が少ない傾向が認められた。一方、ブリモニジン点眼液 0.1%投与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。

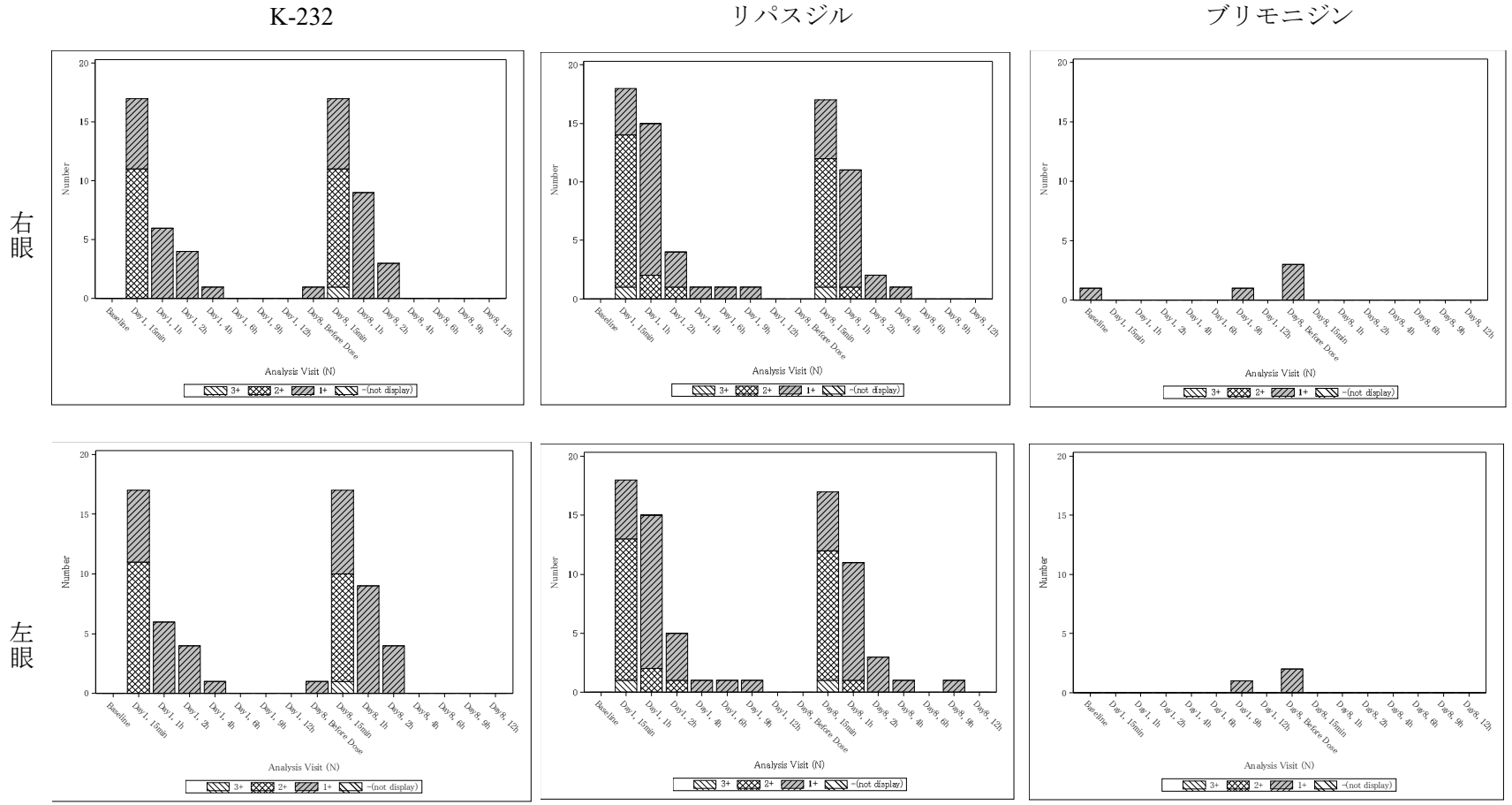
また、結膜充血以外の点眼後に認められた所見では、点状角膜炎が散見されたのみであった。



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　　(リパスジル点眼液 0.4%投与群の Day 1 は n = 18、それ以外は n = 17)

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 12-1 から引用

図 2.7.6.1-11 眼瞼結膜充血の程度別発現例数の推移図（1+ 以上）



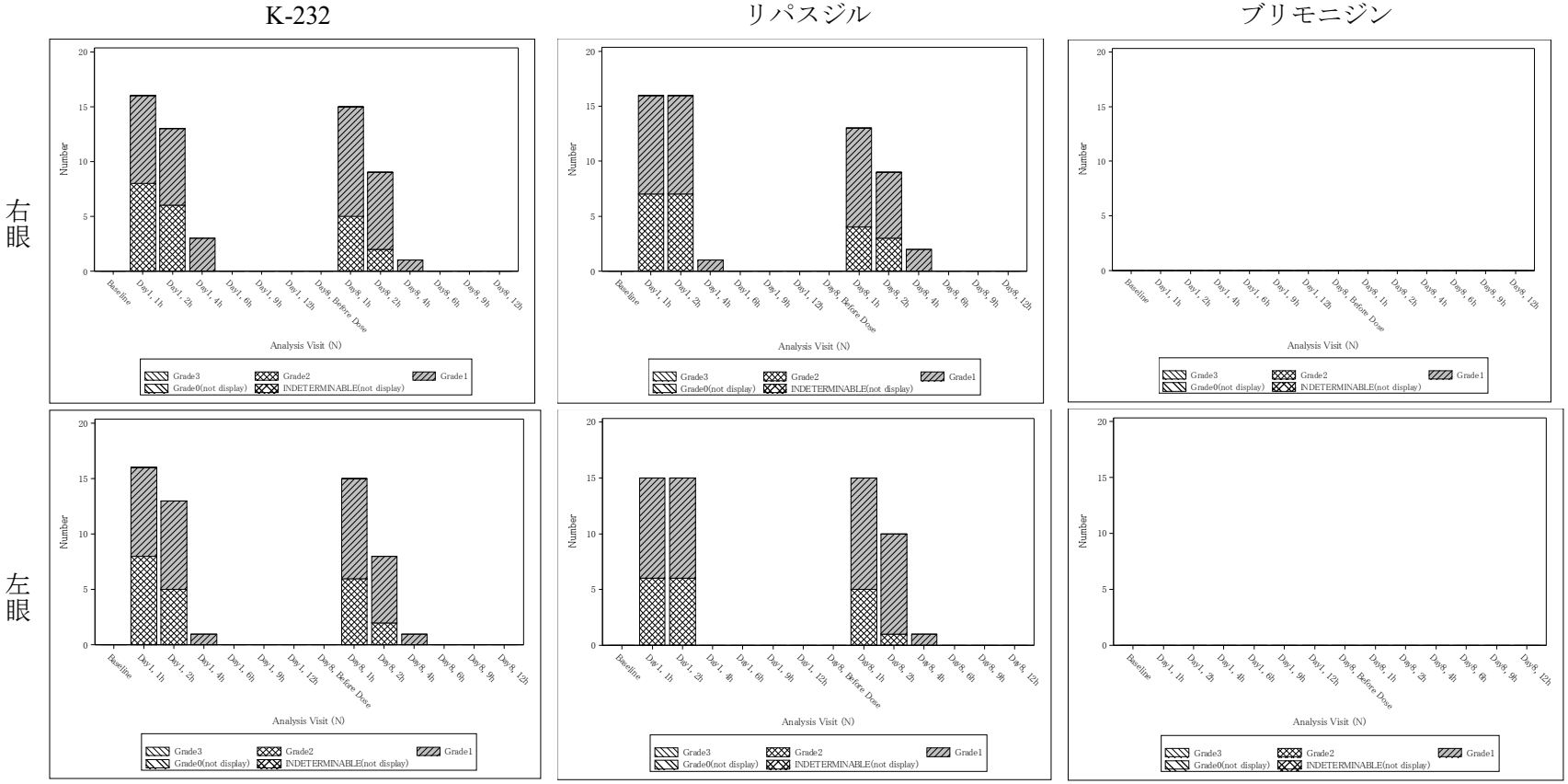
K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液　　(リパスジル点眼液 0.4%投与群の Day1 は n = 18、それ以外は n = 17)

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 12-2 から引用

図 2.7.6.1-12 眼球結膜充血の程度別発現例数の推移図（1+ 以上）

(b) 角膜内皮細胞形態変化

角膜内皮細胞形態の Grade 別例数の推移図を図 2.7.6.1-13 に示した。本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与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。本剤投与群及びリパスジル点眼液 0.4%投与群共に、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、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群では全ての被験者で形態変化が認められなかった。



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　(リパスジル点眼液 0.4%投与群の Day 1 は n = 18、それ以外は n = 17)

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 12-3 から引用

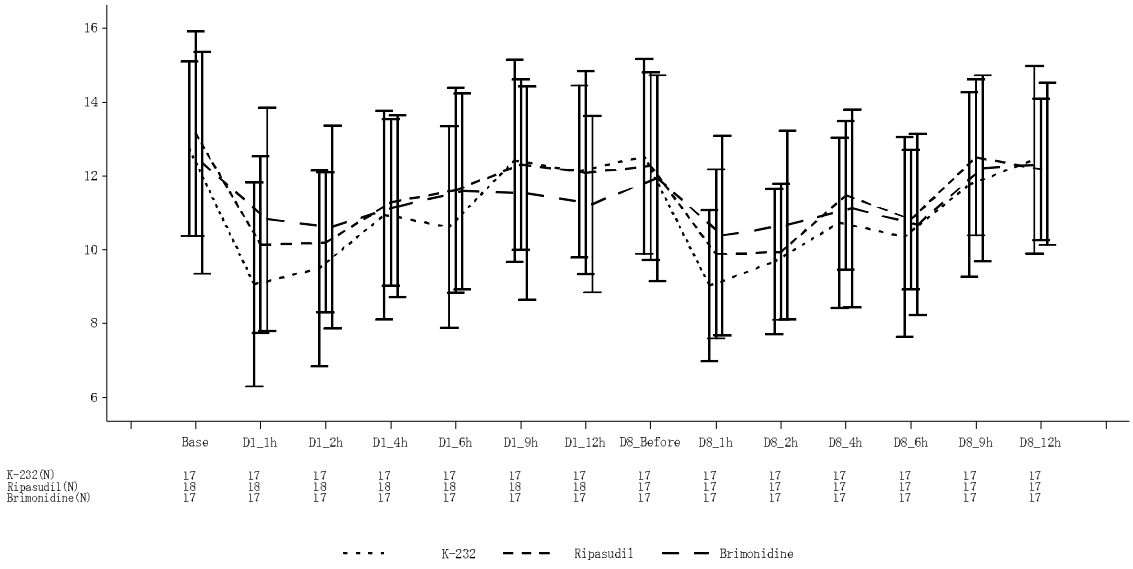
図 2.7.6.1-13 角膜内皮細胞形態の Grade 別例数の推移図

(c) その他

角膜内皮細胞密度、角膜厚、視力、瞳孔、眼底の検査では、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。

2.7.6.1.8 眼圧に対する影響の評価

各投与群の眼圧測定値、ΔIOP の平均推移図（Day 1、Day 8）をそれぞれ図 2.7.6.1-14、図 2.7.6.1-15 に示した。本剤投与群はリパスジル点眼液 0.4%投与群に対して Day 1 朝点眼 1 時間後で有意な眼圧下降が認められた。また、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群に対しては、Day 1 朝点眼 1、2、6 時間後、Day 8 朝点眼 1、2 時間後でΔIOP（調整平均）の有意な眼圧下降が認められた。

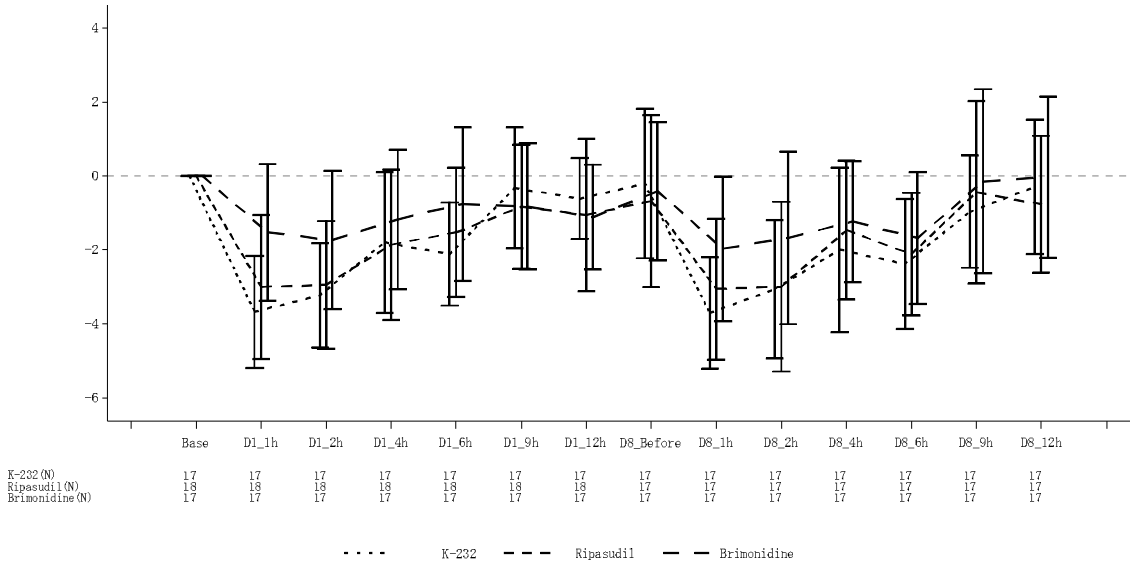


(Mean ± SD, mmHg)

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-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-10 から引用

図 2.7.6.1-14 眼圧測定値の平均推移図



(Mean ± SD, 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-232-04(資料 5.3.3.1-1)図 11-11 から引用

図 2.7.6.1-15 ΔIOP の平均推移図

2.7.6.1.9 結論

(1) 薬物動態

Day 8 のリパスジル未変化体、リパスジル代謝物（M1）及びブリモニジン未変化体の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータを評価した。

リパスジル未変化体の Cmax の幾何平均値は本剤投与群で 0.3461 ng/mL、リパスジル点眼液 0.4%投与群で 0.6093 ng/mL、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 0.1064 ng･h/mL、0.1700 ng･h/mL であった。リパスジル点眼液 0.4%投与群に対する本剤投与群のリパスジル未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.577（0.462～0.721）、0.638（0.503～0.809）であった。

リパスジル代謝物（M1）の Cmax の幾何平均値は本剤投与群で 0.7379 ng/mL、リパスジル点眼液 0.4%投与群で 0.9643 ng/mL、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 2.4998 ng･h/mL、2.9351 ng･h/mL であった。リパスジル点眼液 0.4%投与群に対する本剤投与群のリパスジル代謝物（M1）の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 0.773（0.694～0.861）、0.864（0.768～0.973）であった。

ブリモニジン未変化体の Cmax の幾何平均値は本剤投与群で 33.751 pg/mL、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群で 22.246 pg/mL、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 59.983 pg･h/mL、76.967 pg･h/mL であった。ブリモニジン点眼液 0.1%投与群に対する本剤投与群のブリモニジン未変化体の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.515（1.213～1.892）、0.779（0.623～0.974）であった。

(2) 安全性

健康成人男性被験者に対し、本剤を 8 日間反復投与した際の安全性は、リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の単独投与時と比較して大きな違いはなかった。また、死亡例、重篤な有害事象は認められず、臨床的に問題となる事象及び検査値の変動は認められなかった。

(3) 眼圧に対する影響

本剤投与群のΔIOP は、Day 1 の朝点眼 1 時間後で、リパスジル点眼液 0.4%投与群に対して有意な低下が認められた。また、Day 1 の朝点眼 1、2、6 時間、Day 8 の朝点眼 1、2 時間後では、ブリモニジン点眼液 0.1%投与群に対して有意な低下が認められた。

2.7.6.2 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）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

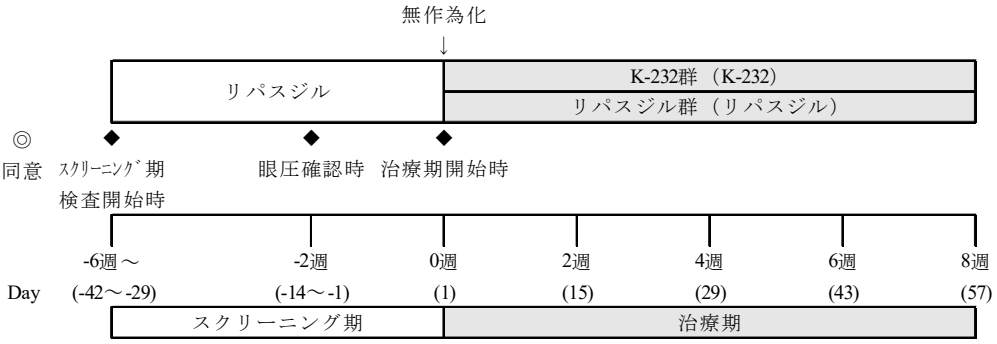
治験の標題：K-232 第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験	
治験責任医師名：[redacted] ほか計 27 名	
実施医療機関：[redacted] ほか計 27 医療機関	
公表文献：なし	
治験実施期間（年数）：0.75 年 最初の被験者の同意取得日：2020 年 3 月 2 日 最終の被験者の検査･観察終了日：2020 年 11 月 26 日	治験の種類： 検証的試験
	開発のフェーズ： 第 III 相
治験の目的： リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な原発開放隅角緑内障（POAG）（広義）又は高眼圧症（OH）患者に対し、本剤を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果についてリパスジル点眼液 0.4%を比較対照に無作為化二重遮蔽並行群間比較法にて検証する。	

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-01）

治験デザイン：
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

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。また、ウォッシュアウトの目的でリパスジル点眼液 0.4%以外の緑内障・高眼圧症治療薬の使用を中止する場合は、スクリーニング期検査開始時に中止した。なお、スクリーニング期検査開始時前よりリパスジル点眼液 0.4%のみで治療中の場合も 4 週間以上投与した。その後、スクリーニング期［同意取得時から治験薬投与開始日（Day 1）（治験薬投与前）までの期間］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。治療期開始時は眼圧確認時の翌日以降とし、スクリーニング期検査開始時から治療期開始時までの期間は 6 週間を超えない範囲で設定した。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 の比率で無作為に割付けた。治療期［治験薬投与開始日（治験薬投与後）から治験薬投与終了（中止）の検査日又は治験中止時に必要な検査実施日のいずれか遅い日までの期間］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。被験者ごとの治験期間は、［同意取得時から治験薬投与終了（中止）の検査日又は治験中止時に必要な検査実施日のいずれか遅い日までの期間］とした。

治験デザインの概略を以下に示した。



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

リパスジル: リパスジル点眼液 0.4%

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)図 9-1 から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-01）

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：全体として 200 例（治療期導入被験者数）
本剤群：100 例
リパスジル群：100 例
解析時：安全性解析対象集団 206 例
本剤群：103 例
リパスジル群：103 例
Full Analysis Set（FAS）206 例
本剤群：103 例
リパスジル群：103 例
Per Protocol Set（PPS）192 例
本剤群：98 例
リパスジル群：94 例

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-01）

選択基準：
(1) POAG（広義）又は OH 患者
(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
(3) リパスジル点眼液 0.4%の単独療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時（Day -14～Day -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
    2) 両眼共に 35 mmHg 未満

除外基準：
(1) いずれかの眼で Goldmann 圧平眼圧計での眼圧測定が困難な者
(2) スクリーニング期検査開始時の隅角検査で、いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者
(3) スクリーニング期検査開始時及び治療期開始時の視力検査で、いずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者
(4) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、治験責任医師又は治験分担医師により本治験の参加が不適当と判断された者
(5) スクリーニング期検査開始時までにいずれかの眼に眼科手術又はレーザー眼科手術を受けた者
    ただし、以下の眼科手術及びレーザー眼科手術は除外基準の対象外とする
    1) 網膜レーザー凝固術、後発白内障 YAG レーザー切開術（スクリーニング期検査開始時に術後 90 日以上経過していること）
    2) 眼瞼を対象とした手術（スクリーニング期検査開始時に術後 120 日以上経過していること）
    3) 白内障手術（スクリーニング期検査開始時に術後 1 年以上経過していること）
(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
    1) 緑内障・高眼圧症治療薬の使用（ただし、スクリーニング期に使用するリパスジル点眼液 0.4%は除く）
    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）
    4) 眼科手術、レーザー眼科手術の施術
    5) コンタクトレンズの装用
(7) スクリーニング期検査開始時前 180 日以内にいずれかの眼でステロイドを硝子体内、テノン嚢下又は結膜下に投与された者
(8) スクリーニング期に使用するリパスジル点眼液 0.4%の点眼率が 75%未満の者

(9) 脳血管障害、起立性低血圧、心血管系疾患等の循環不全を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
(10) リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の成分に対し過敏症の既往歴のある者
(11) 薬物過敏症としてショック、アナフィラキシーの既往を有する者
(12) 妊娠中、授乳中の者又は現在妊娠を希望している者
(13) スクリーニング期検査開始時前 30 日以内に他の臨床試験又は治験に参加した者、若しくは本治験と同時に他の治験に参加する者
(14) 過去に本剤の投与を受けたことのある者
(15) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者

治験薬、ロット番号：
本剤：
1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物を 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）、及びブリモニジン酒石酸塩を 1.0 mg 含有した点眼液
製造ロット：[redacted]
リパスジル点眼液 0.4%：
1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物を 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）含有した点眼液
製造ロット：[redacted]

なお、包装ロット番号は、「[redacted]」であった。

投与方法・投与量及び投与期間：
投与方法・投与量：
スクリーニング期：リパスジル点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与
治療期：
・本剤群：本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与
・リパスジル群：リパスジル点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与
投与期間：
スクリーニング期：29～42 日間
治療期：8 週間

観察・検査・評価項目及び時期：
観察・検査スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。
結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準を表 2.7.6.2-3 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-01）

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

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、それ以降の少なくとも 1 時点の眼圧の測定値を有し、被験者の取扱い基準に従って採用された被験者とした。本集団を主要な解析集団とした。

2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set：PPS）

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、4、6、8 週のいずれかの点眼 2 時間後の評価可能なデータを有し、被験者の取扱い基準に従って採用された被験者とした。

3) 安全性解析対象集団

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とした。

(2) 有効性の解析

1) 主要評価項目

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眼圧変化量（ΔIOPtime-match）

［解析方法］

点眼 2 時間後について、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値を比較した。

2) 副次評価項目（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眼圧変化量（ΔIOPtime-match）

［解析方法］

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、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値を比較した。

3) 副次評価項目（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の主要評価項目と副次評価項目（有効性評価対象眼に関する評価項目）で示した各項目

［解析方法］

主要評価項目及び副次評価項目（有効性評価対象眼に関する評価項目）の解析方法に示した解析を実施した。

4) その他の評価項目

・各群の眼圧及びΔIOPtime-match の最小二乗平均値の時期別推移

・点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均に関する本剤群とリパスジル群の比較
・2、4、6、8 週を繰り返し時点とした本剤群とリパスジル群の比較
・各時点における 2 標本 t 検定に基づく本剤群とリパスジル群の比較
・部分集団の検討

(3) 安全性の解析

1) 主要評価項目

本剤群とリパスジル群の有害事象及び副作用の有無

［解析方法］

Fisher の直接確率検定に基づき、本剤群とリパスジル群の発現率を比較した。また、本剤群とリパスジル群の発現率の差の 95%信頼区間を求めた。

2) 副次的評価項目

治療期開始時に対する治療期終了時の眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査、視野検査)、血圧・脈拍数測定の変化

［解析方法］

本剤群とリパスジル群のそれぞれにつき、評価項目のデータの性質に応じて、各検査時期の基本統計量の算出又はカテゴリーごとの頻度を集計した。

Wilcoxon の順位和検定に基づき本剤群とリパスジル群を比較した。

本剤群とリパスジル群のそれぞれにつき、シフトテーブルを作成した。

3) その他の評価項目

・結膜充血（有害事象/副作用）の発現パターン別集計
・アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象/副作用に関する集計
・治験中止の原因となった有害事象/副作用に関する集計

(4) 有意水準、信頼係数

有意水準：両側 5%
信頼係数：両側 95%

表 2.7.6.2-2 観察・検査スケジュール

来院時点	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期 検査 開始時	眼圧 確認時	治療期 開始時	2 週	4 週	6 週	8 週 /中止 d)
同意取得	○a)						
被験者背景の調査	○	○	○				
仮登録・本登録	○		○				
診察、問診							
点眼状況		○	○	○	○	○	○
併用薬	←	—	—	—	—	—	→
自覚症状（眼・全身）	←	—	—	—	—	—	→
他覚所見（全身)	←	—	—	—	—	—	→
有害事象	←	—	—	—	—	—	→
眼科的検査							
眼圧測定	○	②	③	②	③	②	③
細隙灯顕微鏡検査	○	①	①	①	①	①	①
視力検査	○		○		○		○
眼底検査	○		○		○		○
視野検査	←	b) →					○
隅角検査	○						
その他							
血圧・脈拍数測定	○		①	①	①	①	①
妊娠検査 c)	○						○

○: 時間の規定なし

①: 9 時(朝点眼直前)に 1 回測定

②: 9 時(朝点眼直前)及び 11 時にそれぞれ 1 回ずつ計 2 回測定

③: 9 時(朝点眼直前)、11 時及び 16 時にそれぞれ 1 回ずつ計 3 回測定。ただし、16 時の測定は、同意が得られた被験者のみで治験期間を通して実施する。

a) : スクリーニング期検査開始時よりも前に文書による同意を取得する

b) : スクリーニング期検査開始時から過去 90 日以内のデータを利用可能とし、過去のデータがない場合は期間中に一度実施

c) : 妊娠可能な女性のみ実施する

d) : 中止時は可能な限り 8 週と同一の観察検査を実施する

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 9-3 から引用

表 2.7.6.2-3 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準

程度	内容
－	所見なし、又はごくわずかな所見を認めるが生理的な変化
＋	数本の血管拡張が認められる
2＋	多数の血管拡張又は輪部の血管拡張が認められる
3＋	全体の血管拡張が認められる

K-232-01(資料 5.3.5.1-1)表 9-7 から引用

2.7.6.2.2 被験者の内訳とその取扱い

治験対象被験者の内訳を表 2.7.6.2-4 に示した。同意を取得しスクリーニング期に移行した被験者は 228 例で、このうち 22 例がスクリーニング期中止となった。主なスクリーニング期中止理由は選択基準及び除外基準への不適合（11 例）であった。無作為割付され治療期に移行した被験者は 206 例で、内訳は本剤群 103 例、リパスジル群 103 例であった。治療期移行後、本剤群 4 例、リパスジル群 9 例の計 13 例が中止し、193 例が治験を完了した。主な治療期中止理由は有害事象又は有害事象に関連した理由（本剤群 3 例、リパスジル群 8 例）であり、投与群ごとの中止理由及び頻度に大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.2-4 被験者の内訳

	K-232	Ripasudil	Total
Obtained the consent (Entered the screening period)	-	-	228
Discontinued in screening period	-	-	22
Reasons for discontinuation in screening period			
Withdrawal by subject	-	-	2
Non-medical reasons	-	-	2
Adverse event*	-	-	4
Deviations from the protocol	-	-	2
Failure to meet criteria	-	-	11
Physician decision	-	-	1
Randomized and administered the study drug (Entered the treatment period)	103	103	206
Discontinued in treatment period	4	9	13
Reasons for discontinuation in treatment period			
Adverse event*	3	8	11
Withdrawal by subject	1	0	1
Physician decision	0	1	1
Completed	99	94	193

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

*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 から引用

2.7.6.2.3 解析したデータセット

有効性評価のための主要解析対象集団は FAS とした。

無作為割付された被験者 206 例の全症例を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団 206 例から FAS として除外すべき症例はなく、全症例を FAS とした。

FAS から 14 例（本剤群 5 例、リパスジル群 9 例）を除いた 192 例を PPS とした。PPS の不採用の割合及び理由に投与群ごとで差は認めなかった。

2.7.6.2.4 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 2.7.6.2-5、表 2.7.6.2-6 に示した。人口統計学的データは各群で大きく異なることはなかった。

表 2.7.6.2-5 人口統計学的データの基本統計量（FAS）

Demographics	Statistics	K-232	Ripasudil	Total
Age (years)	N	103	103	206
	Mean(SD)	63.2(13.6)	63.5(12.1)	63.3(12.8)
	Median	66.0	65.0	66.0
	Q1,Q3	51.0,74.0	54.0,73.0	53.0,74.0
	Min,Max	30,91	35,85	30,91
Baseline IOP, before instillation (mmHg)	N	103	103	206
	Mean(SD)	19.81(1.74)	19.95(1.98)	19.88(1.86)
	Median	19.50	19.50	19.50
	Q1,Q3	18.50,20.50	18.50,20.50	18.50,20.50
	Min,Max	18.0,26.5	18.0,29.3	18.0,29.3
Baseline IOP, 2h after instillation (mmHg)	N	103	103	206
	Mean(SD)	17.96(2.03)	18.01(2.24)	17.99(2.13)
	Median	18.00	17.75	18.00
	Q1,Q3	16.50,19.00	16.50,19.25	16.50,19.00
	Min,Max	13.5,26.0	14.0,30.8	13.5,30.8
Baseline IOP, 7h after instillation (mmHg)	N	101	95	196
	Mean(SD)	18.27(2.07)	18.05(2.27)	18.16(2.17)
	Median	18.00	18.00	18.00
	Q1,Q3	17.00,19.00	16.50,19.00	17.00,19.00
	Min,Max	14.0,25.5	14.5,26.5	14.0,26.5

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 から引用

表 2.7.6.2-6 人口統計学的データの頻度集計（FAS）

Demographics	_	K-232	Ripasudil	Total
Sex	Male	47(45.6)	47(45.6)	94(45.6)
	Female	56(54.4)	56(54.4)	112(54.4)
	Total	103	103	206
Target disease ,Evaluated eye	POAG(Broad)	64(62.1)	62(60.2)	126(61.2)
	OH	39(37.9)	41(39.8)	80(38.8)
	Total	103	103	206
Relevant previous treatment for target disease	NO	19(18.4)	20(19.4)	39(18.9)
	YES	84(81.6)	83(80.6)	167(81.1)
	Total	103	103	206

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 から引用・作成

2.7.6.2.5 治療の遵守状況

FAS の治験全期間での点眼率が 75%未満であった被験者は本剤群で 3 例、リパスジル群で 2 例であった。なお、当該点眼不良例は、重篤な有害事象で入院した 1 例を除いていずれも中止例であり、治験薬投与終了日から最終観察日までの間に治験薬を投与していないことによるものであった。点眼不良例の頻度は少なく、投与群及び時期ごとの点眼遵守状況に差を認めなかった。

2.7.6.2.6 有効性の解析

主要な解析対象集団である FAS の結果を示した。また特に断りのない限り有効性評価対象眼の結果を示した。

(1) 眼圧の推移

各群の眼圧の時期別推移を各測定時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 7 時間後）並びに朝点眼直前と点眼 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 時間後の平均についてそれぞれ表 2.7.6.2-7～表 2.7.6.2-11 に示した。 また、点眼 2 時間後の各群の眼圧の推移図を図 2.7.6.2-1 に示した。

各測定時点のベースライン眼圧は各群で大きな偏りはなかった。各測定時点、各群ともベースラインに比べて 2 週以降で眼圧が低下した。

表 2.7.6.2-7 眼圧の推移（朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	K-232	Ripasudil
Baseline	n	103	103
Value	Mean(SD)	19.81(1.74)	19.95(1.98)
Week 2	n	102	102
Value	Mean(SD)	18.20(2.19)	18.97(2.74)
Week 4	n	101	96
Value	Mean(SD)	17.97(2.43)	18.38(2.13)
Week 6	n	100	93
Value	Mean(SD)	18.11(2.43)	18.24(2.15)
Week 8	n	99	95
Value	Mean(SD)	17.77(2.50)	17.95(2.31)

(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 11-6 から引用

表 2.7.6.2-8 眼圧の推移（点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	K-232	Ripasudil
Baseline	n	103	103
Value	Mean(SD)	17.96(2.03)	18.01(2.24)
Week 2	n	102	99
Value	Mean(SD)	15.65(2.48)	17.36(2.85)
Week 4	n	99	96
Value	Mean(SD)	15.53(2.75)	16.77(2.21)
Week 6	n	100	93
Value	Mean(SD)	15.49(2.53)	16.70(2.24)
Week 8	n	99	94
Value	Mean(SD)	15.27(2.45)	16.42(2.29)

(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 11-7 から引用

表 2.7.6.2-9 眼圧の推移（点眼 7 時間後）

Visit Variable	Statistic	K-232	Ripasudil
Baseline	n	101	95
Value	Mean(SD)	18.27(2.07)	18.05(2.27)
Week 4	n	96	88
Value	Mean(SD)	16.70(2.42)	17.06(2.41)
Week 8	n	97	86
Value	Mean(SD)	16.48(2.10)	16.81(2.34)

(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 11-8 から引用

表 2.7.6.2-10 眼圧の推移（朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	K-232	Ripasudil
Baseline	n	103	103
Value	Mean(SD)	18.88(1.74)	18.98(1.99)
Week 2	n	102	99
Value	Mean(SD)	16.92(2.13)	18.12(2.70)
Week 4	n	99	96
Value	Mean(SD)	16.76(2.42)	17.57(2.03)
Week 6	n	100	93
Value	Mean(SD)	16.80(2.24)	17.47(2.07)
Week 8	n	99	94
Value	Mean(SD)	16.52(2.26)	17.21(2.17)

(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 11-9 から引用

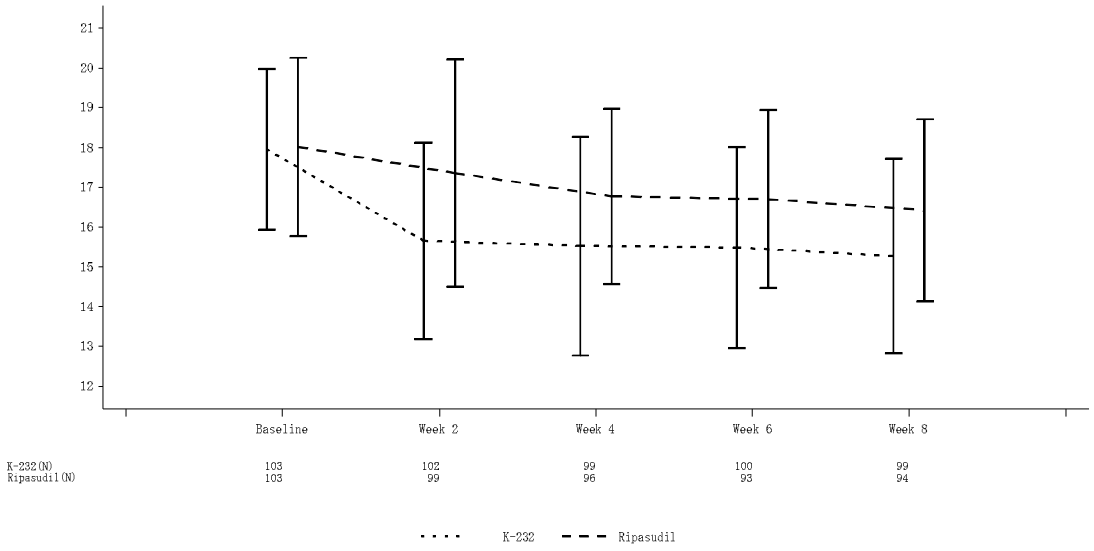
表 2.7.6.2-11 眼圧の推移（朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	K-232	Ripasudil
Baseline	n	101	95
Value	Mean(SD)	18.68(1.74)	18.59(1.94)
Week 4	n	96	88
Value	Mean(SD)	16.75(2.35)	17.38(2.06)
Week 8	n	97	86
Value	Mean(SD)	16.53(2.08)	17.03(2.13)

(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 11-10 から引用



(Mean + / - SD, 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

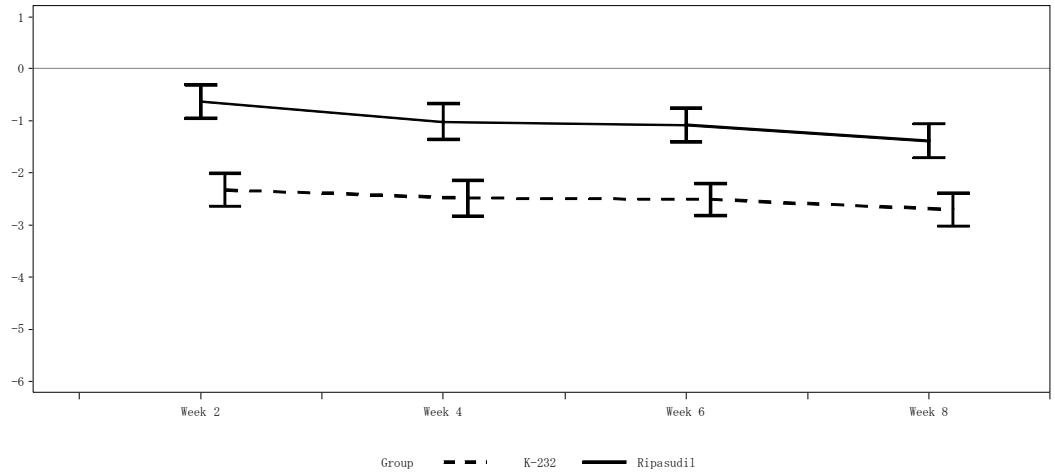
K-232-01(資料 5.3.5.1-1)図 11-1 から引用

図 2.7.6.2-1 眼圧の推移図（点眼 2 時間後）

(2) 眼圧変化量の推移

本剤群及びリパスジル群のΔIOPtime-match の最小二乗平均値について、各時期の各測定時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 7 時間後）並びに朝点眼直前と点眼 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 時間後の平均を集計し、それぞれ表 2.7.6.2-20～表 2.7.6.2-35 に、点眼 2 時間後の推移図を図 2.7.6.2-2 に示した。

各群とも 2 週以降でΔIOPtime-match の最小二乗平均値は負の値を示した。



(Mean + / - SD, 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)図 11-2 から引用

図 2.7.6.2-2 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値の推移図
（本剤群及びリパスジル群、点眼 2 時間後）

(3) 主要評価項目

週（4、6、8 週の 3 時点）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リパスジル群との差を表 2.7.6.2-12 に示した。点眼 2 時間後では、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-1.40 mmHg であった。

表 2.7.6.2-12 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とリパスジル群との差（繰り返し測定型分散分析、3 時点、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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**

(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 から引用

(4) 副次評価項目

1) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（3 時点、朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

週（4、6、8 週の 3 時点）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リパスジル群との差を表 2.7.6.2-13、表 2.7.6.2-14 に示した。

朝点眼直前では、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、本剤群はリパスジル群に対して有意な眼圧下降を認めなかった。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-0.32 mmHg であった。

朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-0.86 mmHg であった。

表 2.7.6.2-13 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とリパスジル群との差（繰り返し測定型分散分析、3 時点、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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

(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 から引用

表 2.7.6.2-14 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とリパスジル群との差（繰り返し測定型分散分析、3 時点、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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**

(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 から引用

2) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（3 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、有効性評価非対象眼）

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り、本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は、点眼 2 時間後で-1.30 mmHg（$p \leq 0.01$）、朝点眼直前で-0.35 mmHg（$p = 0.064$）、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-0.82 mmHg（$p \leq 0.01$）であった。

3) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（3 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、有効性評価対象眼と非対象眼の両眼の平均）

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り、本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は、点眼 2 時間後で-1.35 mmHg（$p \leq 0.01$）、朝点眼直前で-0.34 mmHg（$p = 0.069$）、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-0.84 mmHg（$p \leq 0.01$）であった。

(5) その他の評価項目

1) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（2 時点、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）

週（4、8 週の 2 時点）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リパスジル群との差を表 2.7.6.2-15、表 2.7.6.2-16 に示した。

点眼 7 時間後では、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-0.76 mmHg であった。

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、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-0.89 mmHg であった。

表 2.7.6.2-15 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とリパスジル群との差（繰り返し測定型分散分析、2 時点、点眼 7 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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**

(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 から引用

表 2.7.6.2-16 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（繰り返し測定型分散分析、2 時点、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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**

(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 から引用

2) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（4 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）

週（2、4、6、8 週の 4 時点）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リパスジル群との差を表 2.7.6.2-17、表 2.7.6.2-18、表 2.7.6.2-19 に示した。

朝点眼直前では、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-0.46 mmHg であった。

点眼 2 時間後では、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-1.56 mmHg であった。

朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とリパスジル群の最小二乗平均値の差は-1.02 mmHg であった。

表 2.7.6.2-17 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（繰り返し測定型分散分析、4 時点、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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*

(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 から引用

表 2.7.6.2-18 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（繰り返し測定型分散分析、4 時点、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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**

(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 から引用

表 2.7.6.2-19 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（繰り返し測定型分散分析、4 時点、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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**

(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 から引用

3) 2 標本 t 検定に基づく検討（各時点、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、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 時間後の平均での有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とリパスジル群との差を表 2.7.6.2-20～表 2.7.6.2-35 に示した。

全ての時点及び測定時点で、本剤群、リパスジル群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。

朝点眼直前の 6 週及び 8 週以外の全ての時点及び測定時点で、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。

表 2.7.6.2-20 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（2 標本 t 検定、2 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.62	0.162	202.0	-1.94 , -1.30	-10.011	0.000**
	Ripasudil	-1.00	0.162	202.0	-1.32 , -0.68	-6.155	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.63	0.229	202.0	-1.08 , -0.17	-2.727	0.007**

(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 11-25 から引用

表 2.7.6.2-21 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（2 標本 t 検定、2 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.33	0.160	199.0	-2.64 , -2.01	-14.520	0.000**
	Ripasudil	-0.63	0.163	199.0	-0.95 , -0.31	-3.851	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.70	0.228	199.0	-2.15 , -1.25	-7.446	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 11-26 から引用

表 2.7.6.2-22 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（2 標本 t 検定、2 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.97	0.142	199.0	-2.25 , -1.69	-13.893	0.000**
	Ripasudil	-0.81	0.144	199.0	-1.10 , -0.53	-5.620	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.16	0.202	199.0	-1.56 , -0.76	-5.747	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 11-27 から引用

表 2.7.6.2-23 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（2 標本 t 検定、4 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.85	0.156	195.0	-2.15 , -1.54	-11.821	0.000**
	Ripasudil	-1.36	0.160	195.0	-1.68 , -1.05	-8.500	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.48	0.224	195.0	-0.93 , -0.04	-2.165	0.032*

(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 11-28 から引用

表 2.7.6.2-24 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（2 標本 t 検定、4 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.48	0.174	193.0	-2.83 , -2.14	-14.282	0.000**
	Ripasudil	-1.01	0.177	193.0	-1.36 , -0.66	-5.739	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.47	0.248	193.0	-1.96 , -0.98	-5.931	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 11-29 から引用

表 2.7.6.2-25 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（2 標本 t 検定、4 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.17	0.147	193.0	-2.46 , -1.88	-14.719	0.000**
	Ripasudil	-1.19	0.149	193.0	-1.48 , -0.89	-7.949	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.98	0.210	193.0	-1.39 , -0.56	-4.664	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 11-30 から引用

表 2.7.6.2-26 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（2 標本 t 検定、6 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.73	0.163	191.0	-2.05 , -1.40	-10.567	0.000**
	Ripasudil	-1.50	0.169	191.0	-1.84 , -1.17	-8.877	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.22	0.235	191.0	-0.69 , 0.24	-0.945	0.346

(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 11-31 から引用

表 2.7.6.2-27 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（2 標本 t 検定、6 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.51	0.158	191.0	-2.82 , -2.20	-15.850	0.000**
	Ripasudil	-1.07	0.164	191.0	-1.40 , -0.75	-6.538	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.43	0.228	191.0	-1.88 , -0.99	-6.296	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 11-32 から引用

表 2.7.6.2-28 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（2 標本 t 検定、6 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.12	0.138	191.0	-2.39 , -1.84	-15.359	0.000**
	Ripasudil	-1.29	0.143	191.0	-1.57 , -1.01	-9.012	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.83	0.198	191.0	-1.22 , -0.44	-4.174	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 11-33 から引用

表 2.7.6.2-29 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（2 標本 t 検定、8 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.05	0.166	192.0	-2.38 , -1.72	-12.308	0.000**
	Ripasudil	-1.78	0.170	192.0	-2.12 , -1.45	-10.489	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.27	0.238	192.0	-0.74 , 0.20	-1.120	0.264

(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 11-34 から引用

表 2.7.6.2-30 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（2 標本 t 検定、8 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.71	0.162	191.0	-3.03 , -2.39	-16.715	0.000**
	Ripasudil	-1.38	0.166	191.0	-1.70 , -1.05	-8.273	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-1.33	0.232	191.0	-1.79 , -0.87	-5.740	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 11-35 から引用

表 2.7.6.2-31 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（2 標本 t 検定、8 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.38	0.145	191.0	-2.66 , -2.09	-16.371	0.000**
	Ripasudil	-1.56	0.149	191.0	-1.86 , -1.27	-10.475	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.82	0.208	191.0	-1.23 , -0.41	-3.923	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 11-36 から引用

表 2.7.6.2-32 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（2 標本 t 検定、4 週、点眼 7 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.56	0.167	182.0	-1.89 , -1.23	-9.305	0.000**
	Ripasudil	-0.77	0.175	182.0	-1.12 , -0.43	-4.421	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.78	0.242	182.0	-1.26 , -0.31	-3.242	0.001**

(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 11-37 から引用

表 2.7.6.2-33 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（2 標本 t 検定、4 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.95	0.131	182.0	-2.21 , -1.70	-14.940	0.000**
	Ripasudil	-0.98	0.137	182.0	-1.25 , -0.71	-7.199	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.97	0.189	182.0	-1.34 , -0.60	-5.132	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 11-38 から引用

表 2.7.6.2-34 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（2 標本 t 検定、8 週、点眼 7 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.78	0.171	181.0	-2.12 , -1.45	-10.411	0.000**
	Ripasudil	-1.05	0.182	181.0	-1.41 , -0.69	-5.752	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.74	0.250	181.0	-1.23 , -0.24	-2.949	0.004**

(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 11-39 から引用

表 2.7.6.2-35 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（2 標本 t 検定、8 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.15	0.132	181.0	-2.41 , -1.89	-16.290	0.000**
	Ripasudil	-1.34	0.140	181.0	-1.62 , -1.06	-9.541	0.000**
	K-232 - Ripasudil	-0.81	0.193	181.0	-1.19 , -0.43	-4.221	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 11-40 から引用

(6) PPS 及び部分集団の検討

PPS の検討結果は FAS と大きく異なることはなく、PPS から除外された被験者の影響は小さいと考えた。

部分集団として FAS の有効性評価対象眼での眼圧及び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た。同意取得時の年齢別（< 65、65 ≤）、性別（男性、女性）、対象疾患別（POAG［広義］、OH）、ベースライン眼圧別（19.5 mmHg ≤、< 19.5 mmHg）の各群の眼圧及びΔIOPtime-match はそれぞれの部分集団で大きな違いを認めなかった。

(7) 有効性の結論

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。

2.7.6.2.7 安全性の評価

本剤群は 103 例中 99 例が治験を完了し、中止した 4 例の治験薬投与中止までの期間は治験薬投与から 2～4 週が 2 例、4～6 週及び 6～8 週が各 1 例であった。リパスジル群は 103 例中 94 例が治験を完了し、中止した 9 例の治験薬投与中止までの期間は治験薬投与から 0～2 週が 4 例、2～4 週が 3 例、4～6 週及び 6～8 週が各 1 例であった。

(1) 有害事象

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 2.7.6.2-36、表 2.7.6.2-37 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［K-232 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。高度の有害事象は、本剤群で 1 例（1.0%）に 1 件（蜂巣炎）、リパスジル群で 1 例（1.0%）に 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%）に 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%）に 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%）に 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。

死亡例は発現しなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 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。

表 2.7.6.2-36 SOC、PT 別の有害事象集計

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 2.7.6.2-36 SOC、PT 別の有害事象集計（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) [2]	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 2.7.6.2-37 SOC、PT 別の副作用集計

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

主要評価項目である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 2.7.6.2-38 に、副作用発現率及び群間差を表 2.7.6.2-39 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。主要評価項目である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 2.7.6.2-38 有害事象の発現率

	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 2.7.6.2-39 副作用の発現率

	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) 結膜充血

いずれの群でも頻度が最も高かった結膜充血の程度別集計を表 2.7.6.2-40 に、結膜充血の発現パターン別集計を表 2.7.6.2-41 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、発現パターンは多くの事例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 2.7.6.2-40 結膜充血の程度別集計（有害事象、副作用）

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 2.7.6.2-41 結膜充血のパターン別集計（有害事象、副作用）

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

4) アレルギー・炎症関連の眼障害

グラナテック点眼液 0.4%の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は本剤群で 8 例 9 件（7.8%）、リパスジル群で 15 例 15 件（14.6%）発現し、そのうち本剤群の 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）、リパスジル群の 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）が副作用であった。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。

5) 治験中止の原因となった有害事象

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。

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

本治験では死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は3例3件認められ、事象の概要を被験者ごとに以下に示した。

- 心房細動

被験者識別コード：[redacted]

投与群：本剤群

性別：男性、年齢（歳）[*1]：7[redacted]

病歴：糖尿病、高血圧、高脂血症、後嚢部混濁、不整脈、結膜充血

有害事象名（基本語）[*2]：心房細動

重篤度：重篤、程度：中等度

発現時期（day）[*3]：10、持続期間（day）[*4]：23、転帰：軽快

治験薬との関連性：関連なし

有害事象に対する処置：あり（薬物治療：ジゴキシン 0.125 mg、アピキサバン 2.5 mg）

併用薬[*5]：インスリンアスパルト 300 単位、インスリンデグルデク 300 単位、エゼチミブ 10 mg、ジゴキシン 0.125 mg、メトプロロール酒石酸塩 120 mg、ランソプラゾール 15 mg、アスピリン 100 mg、リバーロキサバン 15 mg、メコバラミン 500 ug、テルミサルタン 40 mg、リナグリプチン 5 mg、ボノプラザンフマル酸塩 10 mg、アロプリノール 100 mg

その他の有害事象：急性腎障害

経緯：

Day -42* 同意取得

20[redacted] 治験薬投与開始（0 週）

Day 10* 交通事故に遭い、他院に入院（Day 10* 朝~Day 13* 朝、治験薬投与中断）

Day 27* 他院を退院

Day 32* 歩行不安定で頻回の来院が困難であり、治験継続は難しいため中止したいとの被験者の申し出があった

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Day 33* 治験を中止し、中止時検査を実施した
Day 51* 他院より、入院時の疾患名は心房細動、急性腎不全であったとの情報を入手。被験者は回復傾向にあり、安全性の問題はないと判断し、追跡終了

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との関連性については、偶発的な事故によるものであるため、「関連なし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
治験責任医師等の判断は妥当と考える。

- 左下腿蜂窩織炎

被験者識別コード：[redacted]
投与群：本剤群
性別：女性、年齢（歳）[*1]：4[redacted]
病歴：アレルギー性眼瞼炎、瞼裂斑炎、てんかん、緊張性膀胱、背部痛、慢性胃炎、脂肪肝、胃食道逆流性疾患、糖尿病、ドライアイ

有害事象名（基本語）[*2]：蜂巣炎
重篤度：重篤、程度：高度
発現時期（day）[*3]：21、持続期間（day）[*4]：25、転帰：軽快
治験薬との関連性：関連なし
有害事象に対する処置：あり（薬物治療：スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム、ミノサイクリン塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg、コルヒチン）
併用薬[*5]：ゾニサミド 100 mg、クロナゼパム錠 0.5 mg、バルプロ酸 Na 徐放錠 200 mg、コハク酸ソリフェナシン錠 2.5 mg、ジフロラゾン酢酸エステルクリーム 0.05%、ケトプロフェン貼付剤 40 mg、ケトプロフェン貼付剤 120 mg、レバミピド錠 100 mg、モサプリドクエン酸塩水和物錠 5 mg、ウルソデオキシコール酸錠 100 mg、ポリエンホスファチジルコリンカプセル、ラベプラゾールナトリウム錠 10 mg、テネリグリプチン臭化水酸塩水和物錠 20 mg、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤 100 mg、ルリコナゾール 1%クリーム、アセトアミノフェン錠 200 mg、フェルビナクパップ 70 mg、塩化カリウム・塩化ナトリウム点眼液
その他の有害事象：足部白癬、眼瞼腫脹、関節腫脹、皮膚乳頭腫

経緯：
Day -42* 同意取得

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

20[redacted]/[redacted]/[redacted]　治験薬投与開始（0 週）
日付不明（Day 1～10の間）* 猫に引っ掻かれ左足関節疼痛あり、腫脹なし
Day 19*　発熱、左足関節部腫脹、発赤
Day 21*　蜂窩織炎の疑いで受診、入院
Day 26*　発赤軽快、関節部腫脹改善せず、CRP 11.54
Day 35*　CRP 5.0 台まで低下
Day 41*　退院。入院中（Day21*～Day41*）治験薬投与中断、夜より再開
Day 43*　治療期 6 週時検査実施
Day 46*　皮膚科受診。軽快しているため今後は近医にて加療することを決定
Day 57*　治療期 8 週時検査実施（以降治験継続）

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との関連性については、突発的な事象であり、ネコにひっかかれたことが原因であることから、「関連なし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
治験責任医師等の判断は妥当と考える。

- 心不全
  被験者識別コード：[redacted]
  投与群：リパスジル群
  性別：男性、年齢（歳）[*1]：6[redacted]
  病歴：白内障、アレルギー性結膜炎、2 型糖尿病、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、低カリウム血症、糖尿病性腎症、心房細動、慢性気管支炎、胃炎、肝機能異常、湿疹、結膜充血、白衣性高血圧、アレルギー性鼻炎、ドライアイ

  有害事象名（基本語）[*2]：心不全
  重篤度：重篤、程度：高度
  発現時期（day）[*3]：36、持続期間（day）[*4]：22、転帰：回復
  治験薬との関連性：関連なし
  有害事象に対する処置：あり（薬物治療：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）
  併用薬[*5]：白色ワセリン、ヘパリン類似物質軟膏 0.3%、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム 0.05%、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルクリーム 0.3%、塩化カリウム錠、バルヒディオ配合錠 EX、ベニジ

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

ピン塩酸塩錠、グリメピリド錠、リバーロキサバン錠、シメチジン錠、ルフレン配合顆粒、アロプリノール錠、テオフィリンカプセル、カルボシステイン錠、塩化ナトリウム

その他の有害事象：結膜充血

経緯：

Day -35*	同意取得
20[redacted]	治験薬投与開始（0 週）
Day 36*	被験者より体調悪化のため他院受診、心不全と診断され入院したとの情報入手
Day 58*	他院を退院
Day 64*	規定外来院、安全性に問題がないことを確認し、治験終了

因果関係判定の治験責任医師等の見解：

治験薬との関連性については、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、「関連なし」とした。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：

治験責任医師等の判断は妥当と考える。

*1: 同意取得時
*2: MedDRA/J version 24.0
*3: 投与開始日を 1 日目として起算
*4: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
*5: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

(3) バイタルサイン及び眼科的検査

副次評価項目である血圧・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。また、副次評価項目である眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査、視野検査）の治療期開始時に対する治療期終了時の変化についても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。

(4) 安全性の結論

リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対して本剤を 8 週間投与した結果、リパスジル点眼液 0.4%と比較して有害事象及び副作用の発現頻度は同程度であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.2.8 結論

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%又は本剤を 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。安全性では、本剤はリパスジル点眼液 0.4%と比較して有害事象及び副作用の発現頻度は同程度であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

2.7.6.3 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）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

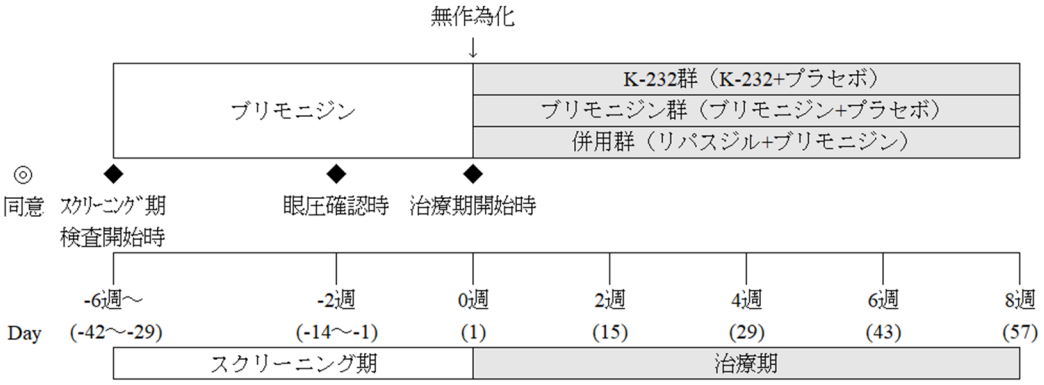
<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題： K-232 第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名 ：[redacted] ほか計 31 名</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関 ：[redacted] ほか計 31 医療機関</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td>治験実施期間（年数）：0.75 年
最初の被験者の同意取得日 ：2020 年 3 月 2 日
最終の被験者の検査･観察終了日 ：2020 年 12 月 7 日</td><td>治験の種類：
検証的試験
開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の目的：
ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な原発開放隅角緑内障（POAG）（広義）又は高眼圧症（OH）患者に対し、本剤を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果についてブリモニジン点眼液 0.1%を比較対照に無作為化単遮蔽並行群間比較法にて検証する。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及び安全性を確認する。</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-02）

治験デザイン：
多施設共同、無作為化、単遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験

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。また、ウォッシュアウトの目的でブリモニジン点眼液 0.1%以外の緑内障・高眼圧症治療薬の使用を中止する場合は、スクリーニング期検査開始時に中止した。なお、スクリーニング期検査開始時前よりブリモニジン点眼液 0.1%のみで治療中の場合も 4 週間以上投与した。その後、スクリーニング期［同意取得時から治験薬投与開始日（Day 1）（治験薬投与前）までの期間］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。治療期開始時は眼圧確認時の翌日以降とし、スクリーニング期検査開始時から治療期開始時までの期間は 6 週間を超えない範囲で設定した。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 の比率で無作為に割付けた。治療期［治験薬投与開始日（治験薬投与後）から治験薬投与終了（中止）の検査日又は治験中止時に必要な検査実施日のいずれか遅い日までの期間］では、それぞれの群に割り当てられた 2 種類の治験薬を、1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間投与した。被験者ごとの治験期間は、［同意取得時から治験薬投与終了（中止）の検査日又は治験中止時に必要な検査実施日のいずれか遅い日までの期間］とした。

治験デザインの概略を以下に示した。



ブリモニジン: ブリモニジン点眼液 0.1%
プラセボ: リパスジル点眼液プラセボ
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%
K-232-02(資料 5.3.5.1-2)図 9-1 から引用

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-02）

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：全体として 250 例（治療期導入被験者数）
本剤群：100 例
ブリモニジン群：100 例
併用群：50 例
解析時：安全性解析対象集団 282 例
本剤群：113 例
ブリモニジン群：113 例
併用群：56 例
Full Analysis Set（FAS） 282 例
本剤群：113 例
ブリモニジン群：113 例
併用群：56 例
Per Protocol Set（PPS） 278 例
本剤群：111 例
ブリモニジン群：112 例
併用群：55 例

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-02）

選択基準：
(1) POAG（広義）又は OH 患者
(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
(3) ブリモニジン点眼液 0.1%の単独療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時（Day -14～Day -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
    2) 両眼共に 35 mmHg 未満

除外基準：
(1) いずれかの眼で Goldmann 圧平眼圧計での眼圧測定が困難な者
(2) スクリーニング期検査開始時の隅角検査で、いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者
(3) スクリーニング期検査開始時及び治療期開始時の視力検査で、いずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者
(4) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、治験責任医師又は治験分担医師により本治験の参加が不適当と判断された者
(5) スクリーニング期検査開始時までにいずれかの眼に眼科手術又はレーザー眼科手術を受けた者
    ただし、以下の眼科手術及びレーザー眼科手術は除外基準の対象外とする
    1) 網膜レーザー凝固術、後発白内障 YAG レーザー切開術（スクリーニング期検査開始時に術後 90 日以上経過していること）
    2) 眼瞼を対象とした手術（スクリーニング期検査開始時に術後 120 日以上経過していること）
    3) 白内障手術（スクリーニング期検査開始時に術後 1 年以上経過していること）
(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
    1) 緑内障・高眼圧症治療薬の使用（ただし、スクリーニング期に使用するブリモニジン点眼液 0.1%は除く）
    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）
    4) 眼科手術、レーザー眼科手術の施術
    5) コンタクトレンズの装用
(7) スクリーニング期検査開始時前 180 日以内にいずれかの眼でステロイドを硝子体内、テノン嚢下又は結膜下に投与された者
(8) スクリーニング期に使用するブリモニジン点眼液 0.1%の点眼率が 75%未満の者

(9) 脳血管障害、起立性低血圧、心血管系疾患等の循環不全を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者 (10) リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の成分に対し過敏症の既往歴のある者 (11) 薬物過敏症としてショック、アナフィラキシーの既往を有する者 (12) 妊娠中、授乳中の者又は現在妊娠を希望している者 (13) スクリーニング期検査開始時前 30 日以内に他の臨床試験又は治験に参加した者、若しくは本治験と同時に他の治験に参加する者 (14) 過去に本剤の投与を受けたことのある者 (15) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
治験薬、ロット番号： 本剤： 1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物を 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）、及びブリモニジン酒石酸塩を 1.0 mg 含有した点眼液 製造ロット：[redacted] ブリモニジン点眼液 0.1%： 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩を 1.0 mg 含有した点眼液 製造ロット：[redacted] リパスジル点眼液 0.4%： 1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物を 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）含有した点眼液 製造ロット：[redacted] リパスジル点眼液プラセボ： リパスジル塩酸塩水和物を含有しない基剤のみの点眼液 製造ロット：[redacted] なお、包装ロット番号は、「[redacted]」であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-02）

投与方法・投与量及び投与期間：
投与方法・投与量：
スクリーニング期：ブリモニジン点眼液 0.1%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与
治療期：
- 本剤群：
  本剤及びリパスジル点眼液プラセボを両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与
  リパスジル点眼液プラセボを先に投与し、5 分以上空けてから本剤を投与
- ブリモニジン群：
  ブリモニジン点眼液 0.1%及びリパスジル点眼液プラセボを両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与
  リパスジル点眼液プラセボを先に投与し、5 分以上空けてからブリモニジン点眼液 0.1%を投与
- 併用群：
  ブリモニジン点眼液 0.1%及びリパスジル点眼液 0.4%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与
  リパスジル点眼液 0.4%を先に投与し、5 分以上空けてからブリモニジン点眼液 0.1%を投与

投与期間：
スクリーニング期：29～42 日間
治療期：8 週間

観察・検査・評価項目及び時期：
観察・検査スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。
結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準を表 2.7.6.3-3 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-02）

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）

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、それ以降の少なくとも 1 時点の眼圧の測定値を有し、被験者の取扱い基準に従って採用された被験者とした。本集団を主要な解析集団とした。

2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set：PPS）

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、4、6、8 週のいずれかの点眼 2 時間後の評価可能なデータを有し、被験者の取扱い基準に従って採用された被験者とした。

3) 安全性解析対象集団

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とした。

(2) 有効性の解析

1) 主要評価項目

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眼圧変化量（ΔIOPtime-match）

［解析方法］

点眼 2 時間後について、4、6、8 週を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値を比較した。

2) 副次評価項目（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眼圧変化量（ΔIOPtime-match）

［解析方法］

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、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析を行い、本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値を比較した。

3) 副次評価項目（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の主要評価項目と副次的評価項目（有効性評価対象眼に関する評価項目）で示した各項目

［解析方法］

主要評価項目及び副次評価項目（有効性評価対象眼に関する評価項目）の解析方法に示した解析を実施した。

4) その他の評価項目

- 各群の眼圧及びΔIOPtime-match の最小二乗平均値の時期別推移
- 点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均に関する本剤群とブリモニジン群の比較

- 2、4、6、8 週を繰り返し時点とした本剤群とブリモニジン群の比較
- 各時点における 2 標本 t 検定に基づく本剤群とブリモニジン群の比較
- 部分集団の検討

(3) 安全性の解析

1) 主要評価項目

本剤群とブリモニジン群の有害事象及び副作用の有無

［解析方法］

Fisher の直接確率検定に基づき、本剤群とブリモニジン群の発現率を比較した。また、本剤群とブリモニジン群の発現率の差の 95%信頼区間を求めた。

2) 副次評価項目 1

併用群の有害事象及び副作用の有無

［解析方法］

併用群の発現率を算出した。

3) 副次評価項目 2

治療期開始時に対する治療期終了時の眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査、視野検査)、血圧・脈拍数測定の変化

［解析方法］

本剤群、ブリモニジン群及び併用群のそれぞれにつき、評価項目のデータの性質に応じて、各検査時期の基本統計量の算出又はカテゴリーごとの頻度を集計した。

Wilcoxon の順位和検定に基づき本剤群とブリモニジン群を比較した。

本剤群、ブリモニジン群及び併用群のそれぞれにつき、シフトテーブルを作成した。

4) その他の評価項目

- 結膜充血（有害事象/副作用）の発現パターン別集計
- アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象/副作用に関する集計
- 治験中止の原因となった有害事象/副作用に関する集計

(4) 有意水準、信頼係数

有意水準：両側 5%

信頼係数：両側 95%

表 2.7.6.3-2 観察・検査スケジュール

来院時点	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期検査開始時	眼圧確認時	治療期開始時	2 週	4 週	6 週	8 週/中止 [d]
同意取得	○[a]						
被験者背景の調査	○	○	○				
仮登録・本登録	○		○				
診察、問診							
点眼状況		○	○	○	○	○	○
併用薬	←	—	—	—	—	—	→
自覚症状（眼・全身）	←	—	—	—	—	—	→
他覚所見（全身)	←	—	—	—	—	—	→
有害事象	←	—	—	—	—	—	→
眼科的検査							
眼圧測定	○	②	③	②	③	②	③
細隙灯顕微鏡検査	○	①	①	①	①	①	①
視力検査	○		○		○		○
眼底検査	○		○		○		○
視野検査	←	b) —	→				○
隅角検査	○						
その他							
血圧・脈拍数測定	○		①	①	①	①	①
妊娠検査 [c]	○						○

○: 時間の規定なし

①: 9 時(朝点眼直前)に 1 回測定

②: 9 時(朝点眼直前)及び 11 時にそれぞれ 1 回ずつ計 2 回測定

③: 9 時(朝点眼直前)、11 時及び 16 時にそれぞれ 1 回ずつ計 3 回測定。ただし、16 時の測定は、同意が得られた被験者のみで治験期間を通して実施する。

a): スクリーニング期検査開始時よりも前に文書による同意を取得する

b): スクリーニング期検査開始時から過去 90 日以内のデータを利用可能とし、過去のデータがない場合は期間中に一度実施

c): 妊娠可能な女性のみ実施す

d): 中止時は可能な限り 8 週と同一の観察検査を実施する

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 9-4 から引用

表 2.7.6.3-3 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準

程度	内容
-	所見なし、又はごくわずかな所見を認めるが生理的な変化
+	数本の血管拡張が認められる
2+	多数の血管拡張又は輪部の血管拡張が認められる
3+	全体の血管拡張が認められる

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 9-8 から引用

2.7.6.3.2 被験者の内訳とその取扱い

治験対象被験者の内訳を表 2.7.6.3-4 に示した。同意を取得しスクリーニング期に移行した被験者は 324 例で、このうち 42 例がスクリーニング期中止となった。主なスクリーニング期中止理由は選択基準及び除外基準への不適合（22 例）であった。無作為割付され治療期に移行した被験者は 282 例で、内訳は本剤群 113 例、ブリモニジン群 113 例、併用群 56 例であった。治療期移行後、6 例（本剤群 3 例、ブリモニジン群 1 例、併用群 2 例）が有害事象又は有害事象に関連した理由により中止し、276 例が治験を完了した。投与群ごとの中止理由及び頻度に大きな偏りはなかった。

表 2.7.6.3-4 被験者の内訳

	K-232	Brimonidine	Combination	Total
Obtained the consent (Entered the screening period)	-	-	-	324
Discontinued in screening period	-	-	-	42
Reasons for discontinuation in screening period				
Withdrawal by subject	-	-	-	9
Non-medical reasons	-	-	-	2
Adverse event*	-	-	-	4
Failure to meet criteria	-	-	-	22
Physician decision	-	-	-	5
Randomized and administered the study drug (Entered the treatment period)	113	113	56	282
Discontinued in treatment period	3	1	2	6
Reasons for discontinuation in treatment period				
Adverse event*	3	1	2	6
Completed	110	112	54	276

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

*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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 10-1 から引用

2.7.6.3.3 解析したデータセット

有効性評価のための主要解析対象集団は FAS とした。

無作為割付された被験者 282 例の全症例を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団 282 例から FAS として除外すべき症例はなく、全症例を FAS とした。

FAS から 4 例（本剤群 2 例、ブリモニジン群と併用群で各 1 例）を除いた 278 例を PPS とした。PPS の不採用の割合及び理由に投与群ごとで差は認めなかった。

2.7.6.3.4 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 2.7.6.3-5、表 2.7.6.3-6 に示した。人口統計学的データは各群で大きく異なることはなかった。

表 2.7.6.3-5 人口統計学的データの基本統計量（FAS）

Demographics	Statistics	K-232	Brimonidine	Combination	Total
Age (years)	N	113	113	56	282
	Mean(SD)	62.5(13.4)	63.3(13.6)	61.0(12.1)	62.5(13.2)
	Median	65.0	66.0	64.5	65.0
	Q1,Q3	53.0,72.0	56.0,72.0	51.0,70.0	53.0,72.0
	Min,Max	29,88	21,90	26,90	21,90
Baseline IOP, before instillation (mmHg)	N	113	113	56	282
	Mean(SD)	20.60(2.23)	20.60(2.05)	20.82(1.98)	20.64(2.11)
	Median	20.00	20.00	20.38	20.00
	Q1,Q3	19.00,21.50	19.00,22.00	19.13,22.13	19.00,21.75
	Min,Max	18.0,30.0	18.0,29.8	18.0,27.0	18.0,30.0
Baseline IOP, 2h after instillation (mmHg)	N	113	113	56	282
	Mean(SD)	18.44(2.51)	18.52(2.31)	18.70(2.27)	18.53(2.38)
	Median	18.25	18.50	18.63	18.50
	Q1,Q3	17.00,19.75	17.00,20.00	17.50,19.50	17.00,20.00
	Min,Max	12.3,27.5	14.0,26.0	13.3,24.0	12.3,27.5
Baseline IOP, 7h after instillation (mmHg)	N	111	105	53	269
	Mean(SD)	18.63(2.76)	18.46(2.55)	19.23(2.49)	18.68(2.63)
	Median	18.00	18.00	19.00	18.50
	Q1,Q3	17.00,20.00	17.00,20.00	17.50,21.00	17.00,20.00
	Min,Max	13.0,28.0	12.0,25.5	15.0,24.5	12.0,28.0

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

K-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-3 から引用

表 2.7.6.3-6 人口統計学的データの頻度集計（FAS）

Demographics	_	K-232	Brimonidine	Combination	Total
Sex	Male	53(46.9)	54(47.8)	22(39.3)	129(45.7)
	Female	60(53.1)	59(52.2)	34(60.7)	153(54.3)
	Total	113	113	56	282
Target disease ,Evaluated eye	POAG(Broad)	64(56.6)	67(59.3)	34(60.7)	165(58.5)
	OH	49(43.4)	46(40.7)	22(39.3)	117(41.5)
	Total	113	113	56	282
Relevant previous treatment for target disease	NO	26(23.0)	20(17.7)	12(21.4)	58(20.6)
	YES	87(77.0)	93(82.3)	44(78.6)	224(79.4)
	Total	113	113	56	282

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)表 11-4 から引用・作成

2.7.6.3.5 治療の遵守状況

FAS の治験全期間での点眼率が 75%未満であった被験者は本剤群及び併用群で各 1 例であり、ブリモニジン群には認めなかった。なお、当該点眼不良例はいずれも中止例であり、治験薬投与終了日から最終観察日までの間に治験薬を投与していないことによるものであった。点眼不良例の頻度は少なく、投与群及び時期ごとの点眼遵守状況に差を認めなかった。

2.7.6.3.6 有効性の解析

主要な解析対象集団である FAS の結果を示した。また特に断りのない限り有効性評価対象眼の結果を示した。

(1) 眼圧の推移

各群の眼圧の時期別推移を各測定時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 7 時間後）並びに朝点眼直前と点眼 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 時間後の平均についてそれぞれ表 2.7.6.3-7～表 2.7.6.3-11 に示した。また、点眼 2 時間後の各群の眼圧の推移図を図 2.7.6.3-1 に示した。

各測定時点のベースライン眼圧は各群で大きな偏りはなかった。各測定時点、各群ともベースラインに比べて 2 週以降で眼圧が低下した。

表 2.7.6.3-7 眼圧の推移（朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	K-232	Brimonidine	Combination
Baseline	N	113	113	56
Value	Mean(SD)	20.60(2.23)	20.60(2.05)	20.82(1.98)
Week 2	N	113	113	55
Value	Mean(SD)	19.35(2.56)	19.53(2.75)	19.17(2.87)
Week 4	n	111	113	56
Value	Mean(SD)	19.00(2.82)	19.33(3.06)	18.95(2.94)
Week 6	n	111	112	55
Value	Mean(SD)	18.73(2.63)	18.83(2.72)	19.16(3.12)
Week 8	n	110	112	54
Value	Mean(SD)	18.56(2.96)	19.08(3.09)	18.64(2.81)

(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)表 11-6 から引用

表 2.7.6.3-8 眼圧の推移（点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	K-232	Brimonidine	Combination
Baseline	n	113	113	56
Value	Mean(SD)	18.44(2.51)	18.52(2.31)	18.70(2.27)
Week 2	n	111	113	55
Value	Mean(SD)	15.59(2.63)	17.49(2.82)	16.40(2.54)
Week 4	n	111	113	56
Value	Mean(SD)	15.08(2.63)	17.08(2.80)	15.79(2.94)
Week 6	n	111	112	53
Value	Mean(SD)	14.87(2.58)	16.84(2.73)	15.51(2.91)
Week 8	n	110	112	54
Value	Mean(SD)	14.92(2.59)	16.92(3.02)	15.47(2.82)

(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)表 11-7 から引用

表 2.7.6.3-9 眼圧の推移（点眼 7 時間後）

Visit Variable	Statistic	K-232	Brimonidine	Combination
Baseline	n	111	105	53
Value	Mean(SD)	18.63(2.76)	18.46(2.55)	19.23(2.49)
Week 4	n	108	105	53
Value	Mean(SD)	16.73(2.77)	17.75(2.61)	17.66(2.69)
Week 8	n	107	104	51
Value	Mean(SD)	16.94(2.64)	17.60(2.87)	17.15(2.51)

(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)表 11-8 から引用

表 2.7.6.3-10 眼圧の推移（朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	K-232	Brimonidine	Combination
Baseline	n	113	113	56
Value	Mean(SD)	19.52(2.23)	19.56(2.08)	19.76(1.99)
Week 2	n	111	113	55
Value	Mean(SD)	17.41(2.24)	18.51(2.64)	17.79(2.53)
Week 4	n	111	113	56
Value	Mean(SD)	17.04(2.49)	18.20(2.77)	17.37(2.59)
Week 6	n	111	112	53
Value	Mean(SD)	16.80(2.34)	17.83(2.60)	17.31(2.75)
Week 8	n	110	112	54
Value	Mean(SD)	16.74(2.49)	18.00(2.90)	17.06(2.56)

(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)表 11-9 から引用

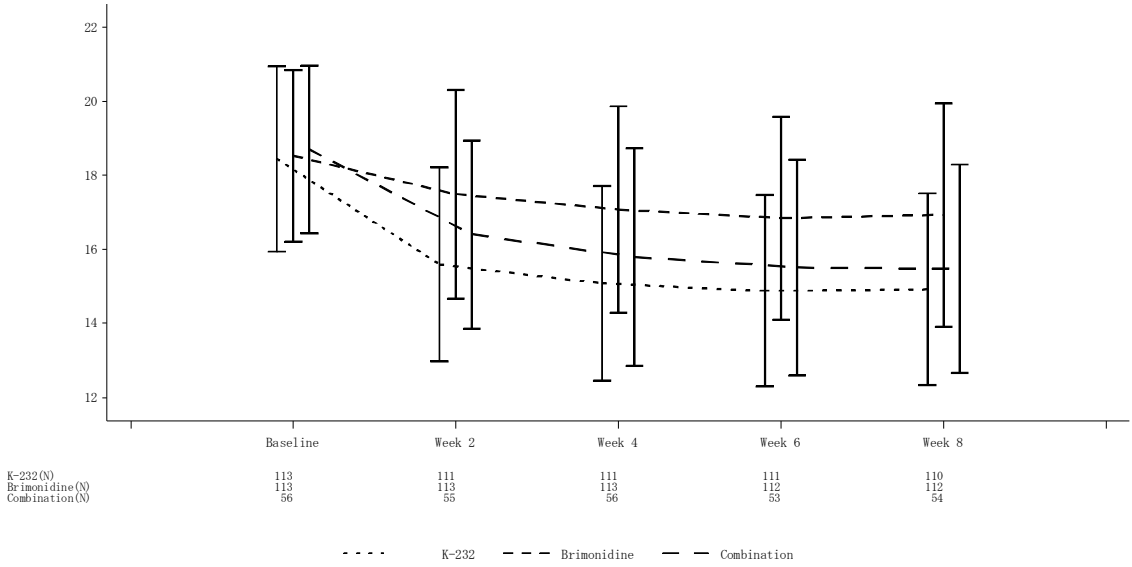
表 2.7.6.3-11 眼圧の推移
（朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	K-232	Brimonidine	Combination
Baseline	n	111	105	53
Value	Mean(SD)	19.19(2.36)	19.10(2.22)	19.48(2.09)
Week 4	n	108	105	53
Value	Mean(SD)	16.94(2.42)	18.03(2.59)	17.41(2.41)
Week 8	n	107	104	51
Value	Mean(SD)	16.83(2.42)	17.81(2.76)	17.03(2.46)

(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)表 11-10 から引用



(Mean + / - SD, 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)図 11-1 から引用

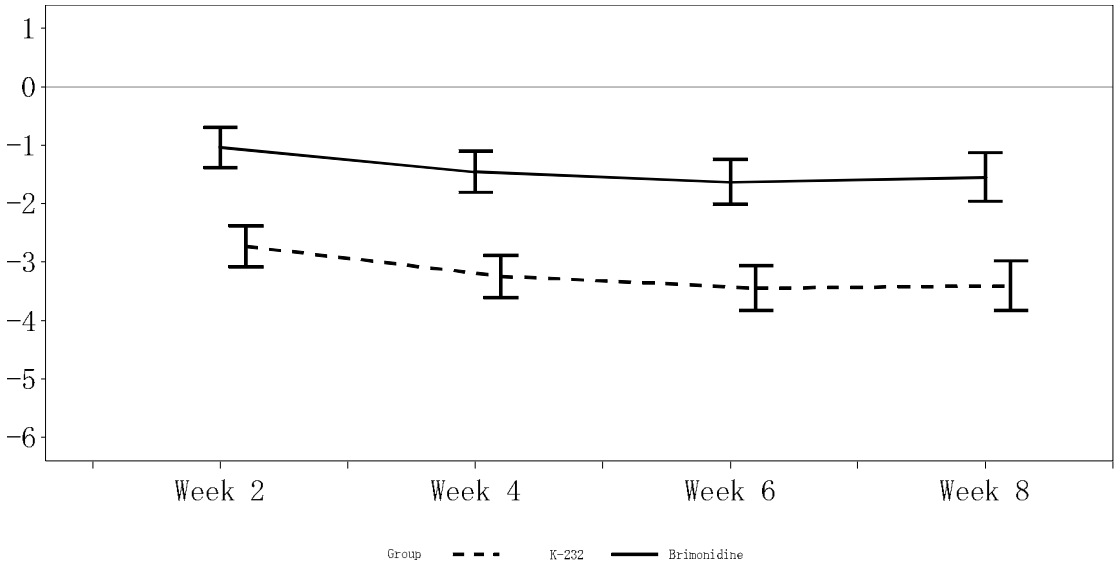
図 2.7.6.3-1 眼圧の推移図（点眼 2 時間後）

(2) 眼圧変化量の推移

本剤群及びブリモニジン群のΔIOPtime-match の最小二乗平均値について、各時期の各測定時点（朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 7 時間後）並びに朝点眼直前と点眼 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 時間後の平均を集計し､それぞれ表 2.7.6.3-20～表 2.7.6.3-35 に、点眼 2 時間後の推移図を図 2.7.6.3-2 に示した。

更に、本剤群及び併用群のΔIOPtime-match の最小二乗平均値の朝点眼直前、点眼 2 時間後及び点眼 7 時間後の推移図を図 2.7.6.3-3～図 2.7.6.3-5 に示した。

各群とも 2 週以降でΔIOPtime-match の最小二乗平均値は負の値を示した。また、本剤群及び併用群のΔIOPtime-match の最小二乗平均値は同程度であった。

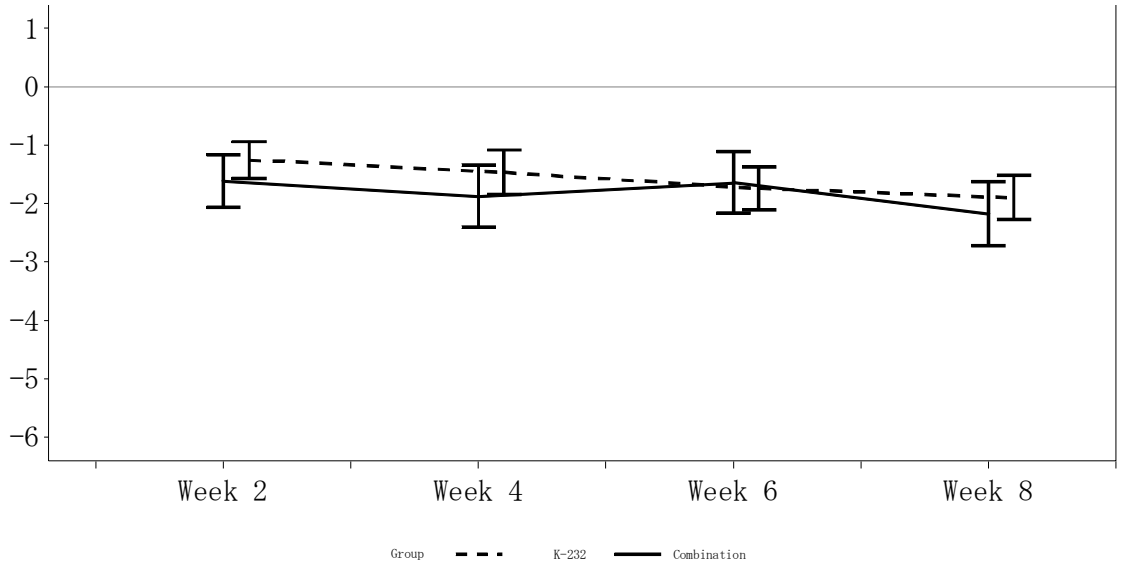


(Mean + / - 95%CI, mmHg)

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)図 11-2 から引用

図 2.7.6.3-2 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値の推移図
（本剤群及びブリモニジン群、点眼 2 時間後）

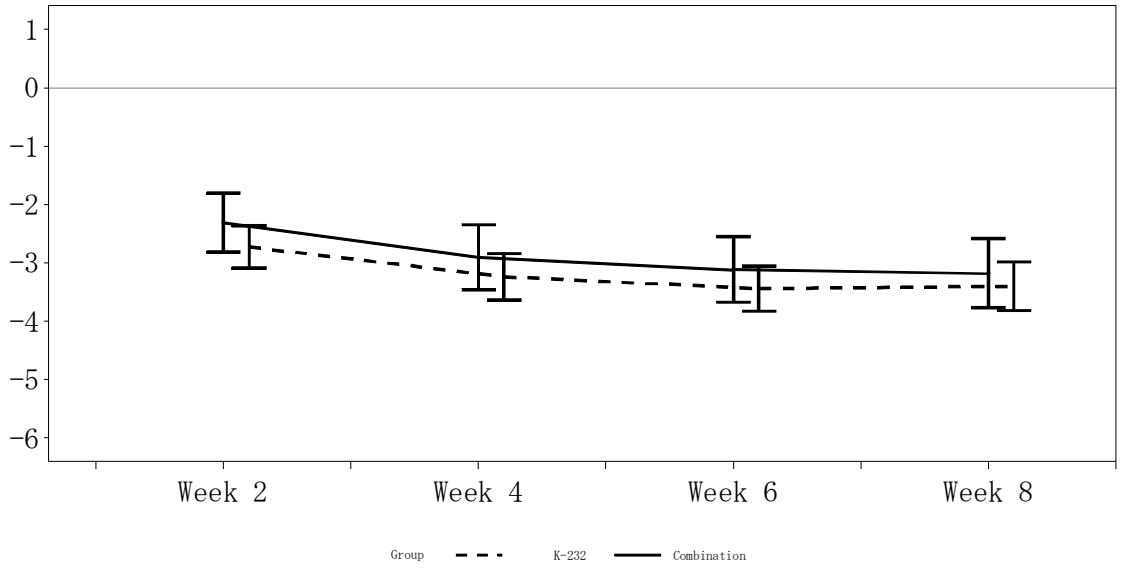


(Mean + / - 95%CI , mmHg)

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)図 11-3 から引用

図 2.7.6.3-3 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値の推移図
（本剤群及び併用群、朝点眼直前）

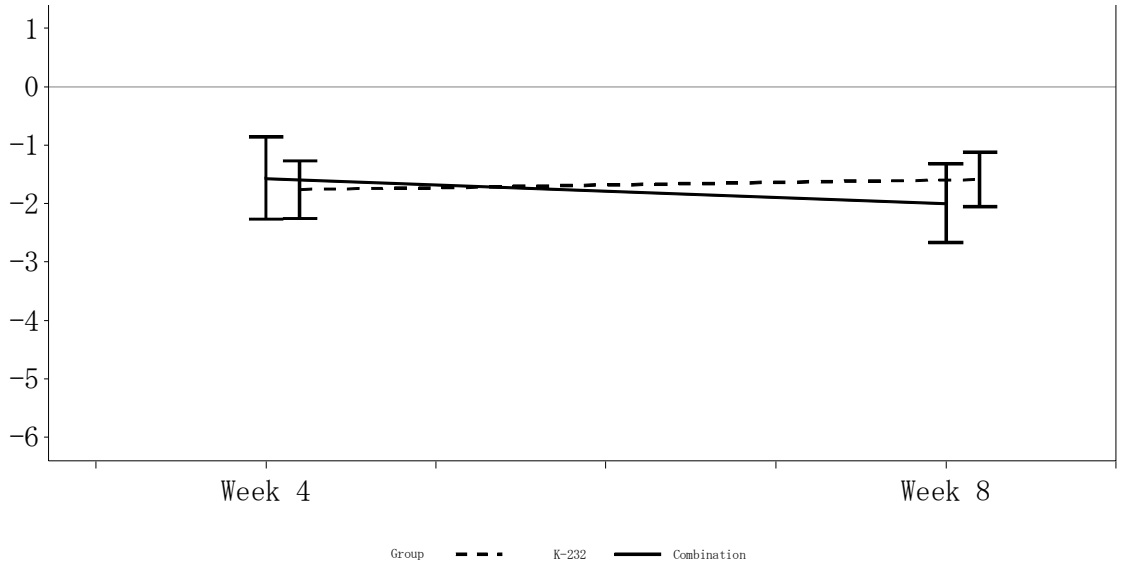


(Mean + / - 95%CI , mmHg)

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)図 11-4 から引用

図 2.7.6.3-4 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値の推移図
（本剤群及び併用群、点眼 2 時間後）



(Mean + / - 95%CI , 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)図 11-5 から引用

図 2.7.6.3-5 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値の推移図
（本剤群及び併用群、点眼 7 時間後）

(3) 主要評価項目

週（4、6、8 週の 3 時点）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ブリモニジン群との差を表 2.7.6.3-12 に示した。点眼 2 時間後では、本剤群、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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た。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-1.83 mmHg であった。

表 2.7.6.3-12 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とブリモニジン群との差（繰り返し測定型分散分析、3 時点、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-11 から引用

(4) 副次評価項目

1) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（3 時点、朝点眼直前、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

週（4、6、8 週の 3 時点）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ブリモニジン群との差を表 2.7.6.3-13、表 2.7.6.3-14 に示した。

朝点眼直前では、本剤群、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-0.26 mmHg であった。

朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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た。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-1.05 mmHg であった。

表 2.7.6.3-13 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とブリモニジン群との差（繰り返し測定型分散分析、3 時点、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-12 から引用

表 2.7.6.3-14 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とブリモニジン群との差（繰り返し測定型分散分析、3 時点、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-13 から引用

2) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（3 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、有効性評価非対象眼）

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り、本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は、点眼 2 時間後で-1.68 mmHg（$p \leq 0.01$）、朝点眼直前で-0.18 mmHg（$p = 0.453$）、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-0.93 mmHg（$p \leq 0.01$）であった。

3) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（3 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、有効性評価対象眼と非対象眼の両眼の平均）

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り、本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は、点眼 2 時間後で-1.75 mmHg（$p \leq 0.01$）、朝点眼直前で-0.22 mmHg（$p = 0.306$）、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で-0.99 mmHg（$p \leq 0.01$）であった。

(5) その他の評価項目

1) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（2 時点、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）

週（4、8 週の 2 時点）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ブリモニジン群との差を表 2.7.6.3-15、表 2.7.6.3-16 に示した。

点眼 7 時間後では、本剤群、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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た。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-0.92 mmHg であった。

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、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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た。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-1.04 mmHg であった。

表 2.7.6.3-15 ΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とブリモニジン群との差（繰り返し測定型分散分析、2 時点、点眼 7 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-20 から引用

表 2.7.6.3-16 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（繰り返し測定型分散分析、2 時点、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-21 から引用

2) 繰り返し測定型分散分析に基づく検討（4 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）

週（2、4、6、8 週の 4 時点）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ブリモニジン群との差を表 2.7.6.3-17、表 2.7.6.3-18、表 2.7.6.3-19 に示した。

朝点眼直前では、本剤群、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-0.24 mmHg であった。

点眼 2 時間後では、本剤群、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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た。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-1.80 mmHg であった。

朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均では、本剤群、ブリモニジン群共に、ベースラインからの眼圧下降は有意であった。また、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た。本剤群とブリモニジン群の最小二乗平均値の差は-1.02 mmHg であった。

表 2.7.6.3-17 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（繰り返し測定型分散分析、4 時点、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-22 から引用

表 2.7.6.3-18 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（繰り返し測定型分散分析、4 時点、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-23 から引用

表 2.7.6.3-19 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（繰り返し測定型分散分析、4 時点、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	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-232-02(資料 5.3.5.1-2)表 11-24 から引用

3) 2 標本 t 検定に基づく検討（各時点、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、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 時間後の平均での有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の最小二乗平均値及び最小二乗平均値の本剤群とブリモニジン群との差を表 2.7.6.3-20～表 2.7.6.3-35 に示した。

全ての時点及び測定時点で、本剤群、ブリモニジン群共に、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、全ての時点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。その他の測定時点では、全ての時点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た。

表 2.7.6.3-20 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（2 標本 t 検定、2 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.25	0.154	224.0	-1.56 , -0.95	-8.125	0.000**
	Brimonidine	-1.06	0.154	224.0	-1.37 , -0.76	-6.893	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.19	0.218	224.0	-0.62 , 0.24	-0.871	0.384

(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)表 11-25 から引用

表 2.7.6.3-21 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（2 標本 t 検定、2 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.73	0.178	222.0	-3.08 , -2.38	-15.370	0.000**
	Brimonidine	-1.04	0.176	222.0	-1.38 , -0.69	-5.882	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.69	0.250	222.0	-2.19 , -1.20	-6.776	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)表 11-26 から引用

表 2.7.6.3-22 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（2 標本 t 検定、2 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.99	0.141	222.0	-2.26 , -1.71	-14.085	0.000**
	Brimonidine	-1.05	0.140	222.0	-1.33 , -0.77	-7.510	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.94	0.199	222.0	-1.33 , -0.55	-4.717	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)表 11-27 から引用

表 2.7.6.3-23 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（2 標本 t 検定、4 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.47	0.172	222.0	-1.81 , -1.13	-8.522	0.000**
	Brimonidine	-1.26	0.171	222.0	-1.60 , -0.93	-7.397	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.21	0.243	222.0	-0.68 , 0.27	-0.846	0.399

(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)表 11-28 から引用

表 2.7.6.3-24 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（2 標本 t 検定、4 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-3.24	0.182	222.0	-3.60 , -2.88	-17.786	0.000**
	Brimonidine	-1.45	0.180	222.0	-1.80 , -1.09	-8.017	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.79	0.256	222.0	-2.30 , -1.29	-6.989	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)表 11-29 から引用

表 2.7.6.3-25 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（2 標本 t 検定、4 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.35	0.149	222.0	-2.65 , -2.06	-15.828	0.000**
	Brimonidine	-1.36	0.147	222.0	-1.65 , -1.06	-9.195	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.00	0.209	222.0	-1.41 , -0.59	-4.769	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)表 11-30 から引用

表 2.7.6.3-26 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（2 標本 t 検定、6 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.74	0.175	221.0	-2.09 , -1.40	-9.967	0.000**
	Brimonidine	-1.68	0.174	221.0	-2.03 , -1.34	-9.666	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.06	0.247	221.0	-0.55 , 0.43	-0.244	0.807

(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)表 11-31 から引用

表 2.7.6.3-27 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（2 標本 t 検定、6 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-3.44	0.196	221.0	-3.83 , -3.05	-17.550	0.000**
	Brimonidine	-1.63	0.195	221.0	-2.01 , -1.24	-8.336	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.81	0.277	221.0	-2.36 , -1.27	-6.557	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)表 11-32 から引用

表 2.7.6.3-28 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（2 標本 t 検定、6 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.59	0.159	221.0	-2.91 , -2.28	-16.263	0.000**
	Brimonidine	-1.66	0.159	221.0	-1.97 , -1.34	-10.430	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.94	0.225	221.0	-1.38 , -0.49	-4.167	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)表 11-33 から引用

表 2.7.6.3-29 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（2 標本 t 検定、8 週、朝点眼直前）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.90	0.200	220.0	-2.29 , -1.51	-9.503	0.000**
	Brimonidine	-1.44	0.198	220.0	-1.83 , -1.05	-7.255	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-0.46	0.281	220.0	-1.02 , 0.09	-1.643	0.102

(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)表 11-34 から引用

表 2.7.6.3-30 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（2 標本 t 検定、8 週、点眼 2 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-3.40	0.214	220.0	-3.82 , -2.98	-15.898	0.000**
	Brimonidine	-1.54	0.212	220.0	-1.96 , -1.12	-7.272	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.86	0.301	220.0	-2.45 , -1.27	-6.173	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)表 11-35 から引用

表 2.7.6.3-31 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（2 標本 t 検定、8 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.65	0.177	220.0	-3.00 , -2.30	-14.979	0.000**
	Brimonidine	-1.49	0.175	220.0	-1.84 , -1.14	-8.495	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.16	0.249	220.0	-1.65 , -0.67	-4.660	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)表 11-36 から引用

表 2.7.6.3-32 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（2 標本 t 検定、4 週、点眼 7 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.76	0.218	211.0	-2.19 , -1.33	-8.055	0.000**
	Brimonidine	-0.71	0.222	211.0	-1.15 , -0.27	-3.203	0.002**
	K-232 - Brimonidine	-1.05	0.311	211.0	-1.66 , -0.44	-3.374	0.001**

(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)表 11-37 から引用

表 2.7.6.3-33 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（2 標本 t 検定、4 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.10	0.148	211.0	-2.39 , -1.81	-14.172	0.000**
	Brimonidine	-1.08	0.150	211.0	-1.37 , -0.78	-7.155	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.03	0.211	211.0	-1.44 , -0.61	-4.856	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)表 11-38 から引用

表 2.7.6.3-34 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（2 標本 t 検定、8 週、点眼 7 時間後）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-1.59	0.231	209.0	-2.04 , -1.13	-6.885	0.000**
	Brimonidine	-0.79	0.234	209.0	-1.25 , -0.33	-3.389	0.001**
	K-232 - Brimonidine	-0.80	0.329	209.0	-1.44 , -0.15	-2.420	0.016*

(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)表 11-39 から引用

表 2.7.6.3-35 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（2 標本 t 検定、8 週、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均）

Effect	Level	Estimate	SE	DF	95%CI	t Value	Pr > |t|
Treatment	K-232	-2.25	0.175	209.0	-2.60 , -1.91	-12.874	0.000**
	Brimonidine	-1.22	0.177	209.0	-1.57 , -0.87	-6.890	0.000**
	K-232 - Brimonidine	-1.03	0.249	209.0	-1.52 , -0.54	-4.132	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)表 11-40 から引用

(6) PPS 及び部分集団の検討

PPS の検討結果は FAS と大きく異なることはなく、PPS から除外された被験者の影響は小さいと考えた。

部分集団として FAS の有効性評価対象眼での眼圧及び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た。その結果、65 歳以上の部分集団に比べ 64 歳未満の部分集団では点眼 2 時間後の本剤群のΔIOPtime-match 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 <）では点眼 2 時間後の本剤群のΔIOPtime-match 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。その他の時点や性別（男性、女性）、対象疾患別（POAG［広義］、OH）の各群の眼圧及びΔIOPtime-match はそれぞれの部分集団で大きな違いを認めなかった。

(7) 有効性の結論

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。

2.7.6.3.7 安全性の評価

本剤群は 113 例中 110 例が治験を完了し、中止した 3 例は治験薬投与から 1 日、14 日、43 日で治験薬投与を中止した。ブリモニジン群は 113 例中 112 例が治験を完了し、中止した 1 例は治験薬投与から 34 日で治験薬投与を中止した。併用群は 56 例中 54 例が治験を完了し、中止した 2 例は治験薬投与から 34 日、42 日で治験薬投与を中止した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-02）

(1) 有害事象

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 2.7.6.3-36、表 2.7.6.3-37 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。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。有害事象及び副作用の程度に高度はなく、ほとんどは軽度と判定され、群間で大きく異なることはなかった。

死亡例、重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.3-36 SOC、PT 別の有害事象集計

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 2.7.6.3-36 SOC、PT 別の有害事象集計（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 2.7.6.3-37 SOC、PT 別の副作用集計

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発現率

主要評価項目である本剤群とブリモニジン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 2.7.6.3-38 に、副作用発現率及び群間差を表 2.7.6.3-39 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。Fisher の直接確率検定による検討では、本剤群の有害事象発現率、副作用発現率はいずれもブリモニジン群の有害事象発現率、副作用発現率と比べて有意に高かった。

副次評価項目である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 2.7.6.3-38 有害事象の発現率

	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 2.7.6.3-39 副作用の発現率

	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

3) 結膜充血

本剤群及び併用群で頻度が高かった結膜充血の程度別集計を表 2.7.6.3-40 に、結膜充血の発現パターン別集計を表 2.7.6.3-41 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 2.7.6.3-40 結膜充血の程度別集計（有害事象、副作用）

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 2.7.6.3-41 結膜充血のパターン別集計（有害事象、副作用）

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) アレルギー・炎症関連の眼障害

グラナテック点眼液 0.4%の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は、本剤群で 5 例 5 件(4.4%)、ブリモニジン群で 5 例 7 件(4.4%)、併用群で 4 例 4 件（7.1%）発現し、そのうち本剤群の 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)、ブリモニジン群の 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)、併用群の 3 例（5.4%）3 件（アレルギー性結膜炎 3 件）が副作用と判断された。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。

5) 治験中止の原因となった有害事象

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。

(2) バイタルサイン及び眼科的検査

副次評価項目である血圧・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。また、副次評価項目である眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査、視野検査）の治療期開始時に対する治療期終了時の変化についても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。

(3) 安全性の結論

ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対して本剤を 8 週間投与した結果、本剤はブリモニジン点眼液 0.1%と比較して結膜充血の有害事象及び副作用の発現頻度が高いものの、そのほとんどは点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であり、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用と同様であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

2.7.6.3.8 結論

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%又は本剤を 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。安全性では、本剤はブリモニジン点眼液 0.1%と比較して結膜充血の有害事象及び副作用の発現頻度が高いものの、そのほとんどは点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であり、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用と同様であった。その他に本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本剤の安全性はリパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の併用と同程度であることが確認できた。

2.7.6.4 第 III 相長期投与試験（K-232-03）

（評価資料、5.3.5.2-1）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

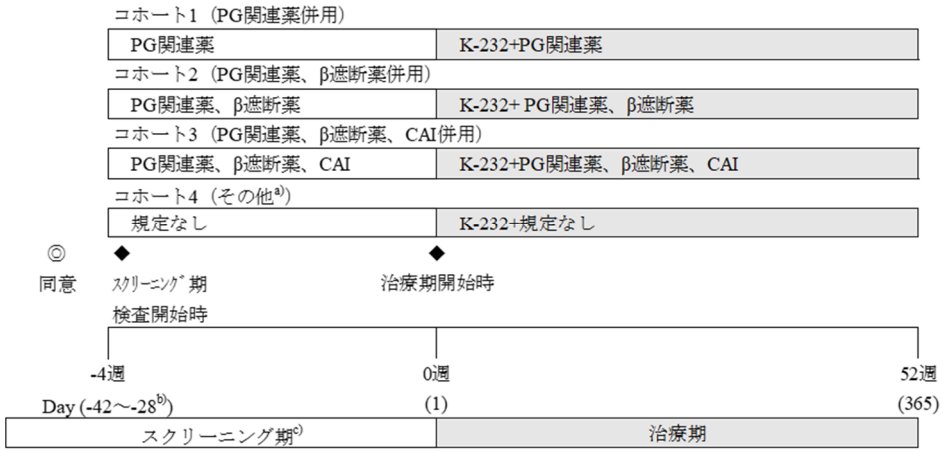
<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：K-232 第 III 相長期投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験責任医師名：[redacted] ほか計 23 名</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：[redacted] ほか計 23 医療機関</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験実施期間（年数）：1.8 年
最初の被験者の同意取得日 ：2020 年 2 月 19 日
最終の被験者の検査･観察終了日 ：2021 年 11 月 5 日</td><td>治験の種類：
長期投与試験</td></tr>
<tr><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験の目的：
原発開放隅角緑内障（POAG）（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症（OH）患者に対し、本剤を 52 週間、プロスタグランジン（PG）関連薬、交感神経 β 受容体遮断薬（β 遮断薬）又は炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）と併用したとき等の安全性及び眼圧下降効果を検討する。</td></tr>
</table>

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-03）

治験デザイン：
多施設共同、オープン、長期投与試験

同意取得後、被験者をコホート 1（PG 関連薬併用）、コホート 2（PG 関連薬、β 遮断薬併用）、コホート 3（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 併用）又はコホート 4（その他）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［同意取得時から治験薬投与開始日（Day1）（治験薬投与前）までの期間］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。なお、スクリーニング期検査開始前の治療と変更がない場合も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及びスクリーニング期使用可能薬の投与期間を設定した。ウォッシュアウトの目的で指定併用薬、スクリーニング期使用可能薬以外の緑内障・高眼圧症治療薬の使用を中止する場合は、スクリーニング期検査開始時に中止した。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、治療期開始時はスクリーニング期検査開始時の翌日以降とした。なお、ウォッシュアウトを行う場合は、規定の期間を満たすこととした。その後、治療期開始時（Day 1）に 9 時の眼圧を確認した。スクリーニング期検査開始時から治療期開始時までの期間は 6 週間を超えない範囲で設定した。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［治験薬投与開始日（治験薬投与後）から治験薬投与終了（中止）の検査日又は治験中止時に必要な検査実施日のいずれか遅い日までの期間］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 週間投与した。被験者ごとの治験期間は、［同意取得時から治験薬投与終了（中止）の検査日又は治験中止時に必要な検査実施日のいずれか遅い日までの期間］とした。
治験デザインの概略を次頁に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-03）



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): 指定併用薬なしでも良い

b): 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（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）を使用しない場合、スクリーニング期を Day -42～-1 で設定する

c): コホートごとに定められた治療に加え、スクリーニング期使用可能薬を追加併用しても良い

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 9-1 より引用

被験者数：

計画時：全体として 160 例（治療期導入被験者数）

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

解析時：安全性解析対象集団 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

Full Analysis Set（FAS）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

Per Protocol Set（PPS）164 例

コホート 1（PG 関連薬併用）：47 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）：36 例
コホート 4（その他）：41 例

2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-03）

選択基準：
(1) POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者
(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
(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
    2) 両眼共に 35 mmHg 未満

除外基準：
(1) いずれかの眼で Goldmann 圧平眼圧計での眼圧測定が困難な者
(2) スクリーニング期検査開始時の隅角検査で、いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の者
(3) スクリーニング期検査開始時及び治療期開始時の視力検査で、いずれかの眼の最良矯正視力が 0.3 未満の者
(4) いずれかの眼で高度の視野障害を有し、治験責任医師又は治験分担医師により本治験の参加が不適当と判断された者
(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
(6) スクリーニング期検査開始時までにいずれかの眼に眼科手術又はレーザー眼科手術を受けた者
    ただし、以下の眼科手術及びレーザー眼科手術は除外基準の対象外とする
    1) 網膜レーザー凝固術、後発白内障 YAG レーザー切開術（スクリーニング期検査開始時に術後 90 日以上経過していること）
    2) 眼瞼を対象とした手術（スクリーニング期検査開始時に術後 120 日以上経過していること）
    3) 白内障手術（スクリーニング期検査開始時に術後 1 年以上経過していること）
(7) 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
    1) 緑内障・高眼圧症治療薬の使用（ただし、指定併用薬及びスクリーニング期使用可能薬は除く）
    2) 眼科手術、レーザー眼科手術の施術
    3) コンタクトレンズの装用
(8) 治療期開始時前 180 日以内にいずれかの眼でステロイドを硝子体内、テノン嚢下又は結膜下に投与された者
(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
(10) 脳血管障害、起立性低血圧、心血管系疾患等の循環不全を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
(11) リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の成分に対し過敏症の既往歴のある者

(12) 薬物過敏症としてショック、アナフィラキシーの既往を有する者 (13) 妊娠中、授乳中の者又は現在妊娠を希望している者 (14) スクリーニング期検査開始時前 30 日以内に他の臨床試験又は治験に参加した者、若しくは本治験と同時に他の治験に参加する者 (15) 過去に本剤の投与を受けたことのある者 (16) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者
治験薬、ロット番号： 本剤： 1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物を 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg)、及びブリモニジン酒石酸塩を 1.0 mg 含有した点眼液 包装ロット：[redacted]
投与方法・投与量及び投与期間： 投与方法・投与量：本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与 投与期間：52 週間
観察・検査・評価項目及び時期： 観察・検査スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準、角膜内皮細胞形態の評価基準を表 2.7.6.4-3、表 2.7.6.4-4 に示した。

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) 最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）
治験薬を少なくとも 1 回投与し、治療期開始時と、それ以降の少なくとも 1 時点の眼圧の測定値を有し、被験者の取扱い基準に従って採用された被験者とした。本集団を主要な解析集団とした。

2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set: PPS）
治験薬を少なくとも 1 回投与し、治療期開始時と、それ以降の朝点眼直前又は点眼 2 時間後の評価可能なデータを有し、被験者の取扱い基準に従って採用された被験者とした。

3) 安全性解析対象集団
治験薬を少なくとも 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とした。

(2) 解析方法

［有効性評価項目の解析方法］
各コホート別、スクリーニング期使用可能薬（リパスジル点眼液 0.4%、ブリモニジン点眼液 0.1%、無）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。

［安全性評価項目の解析方法］

- 各コホート別、スクリーニング期使用可能薬別及び被験者全体について、評価項目 1 の発現件数、発現例数及び発現率を算出した。評価項目 1 を基本語（PT）別［発現率、程度別、関連性別、時期別（治療期開始時から 12 週ごと）］、器官別大分類（SOC）別［発現率、程度別、関連性別、時期別（治療期開始時から 12 週ごと）］に集計した。
- 各コホート別、スクリーニング期使用可能薬別及び被験者全体について、評価項目 2 のデータの性質に応じて、各検査時期の基本統計量の算出又はカテゴリーごとの頻度を集計した。

(3) 評価項目

［有効性評価項目］
各来院時の各時点（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眼圧変化量（ΔIOPtime-match）
各眼圧測定時点の有効性評価対象眼の眼圧

［安全性評価項目］

- 評価項目 1
有害事象及び副作用の有無
- 評価項目 2
治療期開始時に対する 28 週時及び治療期終了時（52 週/中止時）の眼圧を除く眼科

的検査（細隙灯顕微鏡検査、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、角膜内皮細胞密度測定）、血圧・脈拍数測定、臨床検査値の変化

(4) 有意水準、信頼係数

有意水準：両側 5%

信頼係数：両側 95%

表 2.7.6.4-2 観察・検査スケジュール

来院時点	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期検査開始時	治療期開始時	2、4～24週	28週	32～48週	52週/中止 e)
同意取得	○a)					
被験者背景の調査	○	○				
仮登録・本登録	○	○				
診察、問診						
点眼状況		○	○	○	○	○
併用薬	←	―	―	―	―	→
自覚症状（眼・全身）	←	―	―	―	―	→
他覚所見（全身)	←	―	―	―	―	→
有害事象	←	―	―	―	―	→
眼科的検査						
眼圧測定	○	②	②	②	②	②
細隙灯顕微鏡検査	○	①	①	①	①	①
視力検査	○	○		○		○
眼底検査	○	○		○		○
視野検査		b) ← ― →		○		○
隅角検査	○					
角膜厚測定 c)	○	①	①	①	①	①
角膜内皮細胞形態観察 c)	○	①	①	①	①	①
角膜内皮細胞密度測定 c)	○	①	①	①	①	①
その他						
血圧・脈拍数測定	○	①	①	①	①	①
臨床検査		○		○		○
妊娠検査 d)	○			○		○

○: 時間の規定なし

①: 9 時（朝点眼直前）に 1 回測定

②: 9 時（朝点眼直前）及び 11 時にそれぞれ 1 回ずつ計 2 回測定

a）: 文書による同意を取得後、スクリーニング期へ移行する

b）: スクリーニング期検査開始時から過去 90 日以内のデータを利用可能とし、過去のデータがない場合は期間中に一度実施

c）: 実施可能な実施医療機関で行う

d）: 妊娠可能な女性のみ実施する

e）: 中止時は可能な限り 52 週と同一の観察検査を実施する

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 9-4 から引用

表 2.7.6.4-3 結膜充血（眼瞼結膜、眼球結膜）の評価基準

程度	内容
-	所見なし、又はごくわずかな所見を認めるが生理的な変化
+	数本の血管拡張が認められる
2+	多数の血管拡張又は輪部の血管拡張が認められる
3+	全体の血管拡張が認められる

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 9-8 から引用

表 2.7.6.4-4 角膜内皮細胞形態の評価基準

Grade	内容
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	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
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
3	内皮細胞の境界が同定できない
判定不能	Grade0～3のいずれにも当てはまらない

※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

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 9-10 から引用

2.7.6.4.2 被験者の内訳とその取扱い

治験対象となった被験者全体及びコホート別の内訳を表 2.7.6.4-5、スクリーニング期使用可能薬別の一覧を表 2.7.6.4-6 に示した。

同意を取得しスクリーニング期に移行した被験者は 200 例で、このうち 21 例がスクリーニング期中止となった。主なスクリーニング期中止理由は選択基準又は除外基準への不適合（14 例）であった。治療期に移行した被験者は 179 例で、内訳はコホート 1 が 48 例、コホート 2 が 44 例、コホート 3 が 41 例、コホート 4 が 46 例であった。また、治療期にて治験を中止した被験者は 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）であり、主な治療期中止理由は有害事象又は有害事象に関連した理由（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 4：10 例）であり、各コホートの中止理由及び頻度に大きな偏りはなかった。

治療期に移行した被験者のスクリーニング期使用可能薬別の内訳は、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）が 157 例、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）が 9 例、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）が 13 例であった。治療期にて治験を中止した被験者は、SCR-N 群が 35 例、SCR-R 群が 1 例、SCR-B 群が 2 例であり、有害事象又は有害事象に関連した理由で中止した例は、SCR-N 群が 33 例、SCR-R 群が 1 例、SCR-B 群が 2 例であった。

表 2.7.6.4-5 被験者の内訳（被験者全体及びコホート別）

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Undetermined**	Total
Obtained the consent (Entered the screening period)	53	49	45	49	4	200
Discontinued in screening period	5	5	4	3	4	21
Reasons for discontinuation in screening period						
Withdrawal by subject	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(50.0)	4(19.0)
Non-medical reasons	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse event*	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(25.0)	2(9.5)
Deviations from the protocol	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Failure to meet criteria	3(60.0)	4(80.0)	4(100.0)	2(66.7)	1(25.0)	14(66.7)
Physician decision	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)
Administered the study drug (Entered the treatment period)	48	44	41	46	-	179
Discontinued in treatment period	12	8	6	12	-	38
Reasons for discontinuation in treatment period						
Withdrawal by subject	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(16.7)	-	2(5.3)
Non-medical reasons	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)
Adverse event*	12(100.0)	8(100.0)	6(100.0)	10(83.3)	-	36(94.7)
Deviations from the protocol	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)
Failure to meet criteria	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)
Physician decision	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)
Completed	36	36	35	34	-	141

*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

**各コホートへの割り当て前に中止した症例

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 10-1 から引用

表 2.7.6.4-6 被験者の内訳（被験者全体及びスクリーニング期使用可能薬別）

	None	Ripasudil	Brimonidine	Total
Obtained the consent (Entered the screening period)	176	9	15	200
Discontinued in screening period	19	0	2	21
Reasons for discontinuation in screening period				
Withdrawal by subject	4(21.1)	0(0.0)	0(0.0)	4(19.0)
Non-medical reasons	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse event*	2(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(9.5)
Deviations from the protocol	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Failure to meet criteria	12(63.2)	0(0.0)	2(100.0)	14(66.7)
Physician decision	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)
Administered the study drug (Entered the treatment period)	157	9	13	179
Discontinued in treatment period	35	1	2	38
Reasons for discontinuation in treatment period				
Withdrawal by subject	2(5.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
Non-medical reasons	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse event*	33(94.3)	1(100.0)	2(100.0)	36(94.7)
Deviations from the protocol	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Failure to meet criteria	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Physician decision	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Completed	122	8	11	141

*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

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 10-2 から引用

2.7.6.4.3 解析したデータセット

有効性評価のための主要解析対象集団は FAS とした。

治療期に移行した被験者 179 例の全症例（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）を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団 179 例から FAS として除外すべき症例はなく、全症例を FAS とした。スクリーニング期使用可能薬別では、SCR-N 群が 157 例、SCR-R 群が 9 例、SCR-B 群が 13 例であった。

FAS から 15 例を除いた 164 例を PPS とした。PPS 不採用被験者 15 例の内訳は、コホート 1 が 1 例、コホート 2 が 4 例、コホート 3 が 5 例、コホート 4 が 5 例であった。

2.7.6.4.4 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被験者全体及びコホート別の主なデータを表 2.7.6.4-7、表 2.7.6.4-8、スクリーニング期使用可能薬別の主なデータを表 2.7.6.4-9、表 2.7.6.4-10 に示した。人口統計学的デ

ータは、コホート間及び群間で大きく異なることはなかった。なお、本治験では色素緑内障の被験者は 0 例であった。

表 2.7.6.4-7 人口統計学的データの基本統計量（被験者全体及びコホート別、FAS）

Demographics	Statistics	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Age (years)	n	48	44	41	46	179
	Mean(SD)	59.9(13.8)	65.3(9.5)	63.5(10.0)	65.2(9.1)	63.4(11.0)
	Median	59.5	67.0	63.0	67.0	66.0
	Q1,Q3	50.0,72.0	59.0,72.5	57.0,71.0	60.0,71.0	57.0,72.0
	Min,Max	31,81	43,80	40,81	39,83	31,83
Baseline IOP, before instillation (mmHg)	n	48	44	41	46	179
	Mean(SD)	17.50(1.69)	18.82(3.53)	17.57(1.93)	19.08(3.30)	18.25(2.81)
	Median	17.50	17.75	17.00	18.00	17.50
	Q1,Q3	16.00,18.50	16.50,20.75	16.50,18.50	16.00,21.50	16.00,20.00
	Min,Max	15.0,21.0	15.0,34.0	15.0,23.0	15.0,26.5	15.0,34.0
Baseline IOP, 2h after instillation (mmHg)	n	48	44	41	46	179
	Mean(SD)	16.49(1.97)	17.49(3.33)	15.95(2.12)	17.40(3.03)	16.85(2.73)
	Median	16.00	17.00	16.00	17.00	16.00
	Q1,Q3	15.00,18.00	15.00,19.00	15.00,17.50	15.00,19.50	15.00,18.00
	Min,Max	12.0,21.0	13.0,30.5	10.5,21.0	12.5,26.0	10.5,30.5

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-4 から引用

表 2.7.6.4-8 人口統計学的データの頻度集計（被験者全体及びコホート別、FAS）

Demographics	_	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Sex	Male	25(52.1)	26(59.1)	26(63.4)	22(47.8)	99(55.3)
	Female	23(47.9)	18(40.9)	15(36.6)	24(52.2)	80(44.7)
	Total	48	44	41	46	179
Target disease ,Evaluated eye	POAG(Broad)	42(87.5)	34(77.3)	39(95.1)	36(78.3)	151(84.4)
	Exfoliative Glaucoma	0(0.0)	2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
	Pigmentary Glaucoma	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	OH	6(12.5)	8(18.2)	2(4.9)	10(21.7)	26(14.5)
	Total	48	44	41	46	179
Relevant previous treatment for target disease	NO	1(2.1)	1(2.3)	0(0.0)	9(19.6)	11(6.1)
	YES	47(97.9)	43(97.7)	41(100.0)	37(80.4)	168(93.9)
	Total	48	44	41	46	179

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-5 から引用・作成

表 2.7.6.4-9 人口統計学的データの基本統計量
（被験者全体及びスクリーニング期使用可能薬別、FAS）

Demographics	Statistics	None	Ripasudil	Brimonidine	Total
Age (years)	n	157	9	13	179
	Mean(SD)	62.9(11.2)	64.8(4.1)	68.2(10.5)	63.4(11.0)
	Median	65.0	63.0	71.0	66.0
	Q1,Q3	56.0,71.0	62.0,68.0	62.0,77.0	57.0,72.0
	Min,Max	31,81	60,72	46,83	31,83
Baseline IOP, before instillation (mmHg)	n	157	9	13	179
	Mean(SD)	18.19(2.78)	18.44(2.82)	18.77(3.29)	18.25(2.81)
	Median	17.50	18.50	17.50	17.50
	Q1,Q3	16.00,19.00	16.00,20.50	17.00,20.00	16.00,20.00
	Min,Max	15.0,34.0	15.0,23.0	15.5,26.5	15.0,34.0
Baseline IOP, 2h after instillation (mmHg)	n	157	9	13	179
	Mean(SD)	17.00(2.76)	15.28(1.52)	16.08(2.63)	16.85(2.73)
	Median	17.00	15.00	16.00	16.00
	Q1,Q3	15.00,18.50	14.50,15.00	13.50,17.00	15.00,18.00
	Min,Max	10.5,30.5	14.0,19.0	13.0,20.0	10.5,30.5

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-6 から引用

表 2.7.6.4-10 人口統計学的データの頻度集計
（被験者全体及びスクリーニング期使用可能薬別、FAS）

Demographics	_	None	Ripasudil	Brimonidine	Total
Sex	Male	86(54.8)	6(66.7)	7(53.8)	99(55.3)
	Female	71(45.2)	3(33.3)	6(46.2)	80(44.7)
	Total	157	9	13	179
Target disease ,Evaluated eye	POAG(Broad)	132(84.1)	9(100.0)	10(76.9)	151(84.4)
	Exfoliative Glaucoma	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)
	Pigmentary Glaucoma	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	OH	23(14.6)	0(0.0)	3(23.1)	26(14.5)
	Total	157	9	13	179
Relevant previous treatment for target disease	NO	11(7.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(6.1)
	YES	146(93.0)	9(100.0)	13(100.0)	168(93.9)
	Total	157	9	13	179

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-7 から引用・作成

2.7.6.4.5 治療の遵守状況

FAS における治療期全体の治験薬の点眼率が 75%以上の被験者は、被験者全体で 173 例であり、コホート 1 が 47 例、コホート 2 が 42 例、コホート 3 が 41 例、コホート 4 が 43 例であった。治療期全体での点眼率が 75%未満であった被験者は、被験者全体で 6 例であり、コホート 1 で 1 例、コホート 2 で 2 例、コホート 3 で 0 例、コホート 4 で 3 例であった。なお、当該点眼不良例はいずれも中止例であり、主に治験薬投与終了日から最終観察日までの間に治験薬を投与していないことによるものであった。

また、指定併用薬を使用しなかった 25 例を除いた 154 例のうち、治療期全体における指定併用薬の点眼率が 75%以上の被験者は、被験者全体で 150 例であり、コホート 1 が 48 例、コホート 2 が 42 例、コホート 3 が 41 例、コホート 4 が 19 例であった。治療期全体での点眼率が 75%未満であった被験者は、被験者全体で 4 例であり、コホート 1 で 0 例、コホート 2 で 2 例、コホート 3 で 0 例、コホート 4 で 2 例であった。

スクリーニング期使用可能薬を使用しなかった 157 例を除いた 22 例のうち、スクリーニング期使用可能薬の点眼率が 75%以上の被験者は、被験者全体で 22 例であり、コホート 1 が

2 例、コホート 2 が 2 例、コホート 3 が 10 例、コホート 4 が 8 例であった。点眼率が 75%未満であった被験者はいずれのコホートでも認めなかった。

治験薬、指定併用薬及びスクリーニング期使用可能薬の点眼不良例の頻度は少なく、コホートごと及び時期ごとの点眼遵守状況に差を認めなかった。

2.7.6.4.6 有効性の解析

主要な解析対象集団である FAS の結果を示した。また特に断りのない限り有効性評価対象眼の結果を示した。

(1) 被験者全体及びコホート別の眼圧及び眼圧変化量の推移

1) 眼圧の推移

被験者全体及びコホート別の眼圧の各測定時点（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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-11～表 2.7.6.4-13 に示した。また、被験者全体及びコホート別の点眼 2 時間後の眼圧の推移図を図 2.7.6.4-1、図 2.7.6.4-2 に示した。

2 週以降の各時期及び測定時点で、被験者全体の眼圧平均値はベースラインに比べて低下した。また、各コホートで各測定時点のベースライン眼圧は大きな偏りはなかった。各コホートとも眼圧平均値はベースラインに比べて 2 週以降の各時期及び測定時点で低下した。

表 2.7.6.4-11 眼圧の推移（被験者全体及びコホート別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Baseline	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	17.50(1.69)	18.82(3.53)	17.57(1.93)	19.08(3.30)	18.25(2.81)
Week 2	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	16.23(2.32)	16.93(2.28)	16.39(2.77)	17.30(3.18)	16.72(2.68)
Week 4	n	46	44	40	45	175
Value	Mean(SD)	15.65(2.25)	17.10(2.83)	16.24(2.76)	17.26(3.48)	16.56(2.92)
Week 8	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	15.53(2.67)	17.14(3.21)	15.95(2.56)	17.01(3.44)	16.41(3.05)
Week 12	n	45	43	40	45	173
Value	Mean(SD)	15.91(2.41)	17.00(3.57)	16.26(3.13)	17.17(3.35)	16.59(3.16)
Week 16	n	44	43	38	42	167
Value	Mean(SD)	16.03(2.52)	16.58(2.86)	16.36(3.10)	17.20(3.31)	16.54(2.96)
Week 20	n	43	43	37	39	162
Value	Mean(SD)	15.88(2.52)	16.86(3.27)	15.93(2.93)	17.55(3.62)	16.56(3.15)
Week 24	n	42	38	37	39	156
Value	Mean(SD)	16.39(2.44)	17.43(3.69)	16.61(2.89)	17.50(3.85)	16.97(3.26)
Week 28	n	40	38	38	38	154
Value	Mean(SD)	16.61(2.60)	17.66(3.33)	16.66(3.12)	17.97(4.07)	17.22(3.33)
Week 32	n	35	36	36	38	145
Value	Mean(SD)	16.34(2.54)	17.32(4.10)	16.39(2.97)	17.78(4.02)	16.97(3.51)
Week 36	n	35	36	36	38	145
Value	Mean(SD)	15.49(2.52)	17.31(5.07)	16.81(3.80)	16.99(3.07)	16.66(3.76)
Week 40	n	36	34	35	34	139
Value	Mean(SD)	16.47(2.53)	16.97(3.45)	17.24(3.36)	17.19(3.01)	16.96(3.08)
Week 44	n	35	34	35	34	138
Value	Mean(SD)	15.91(2.79)	16.78(3.51)	16.33(2.62)	17.12(3.81)	16.53(3.21)
Week 48	n	35	36	34	35	140
Value	Mean(SD)	16.13(2.25)	16.64(3.77)	16.47(2.89)	16.87(3.84)	16.53(3.24)
Week 52	n	35	36	35	34	140
Value	Mean(SD)	16.69(3.02)	16.65(3.28)	16.61(3.19)	17.15(3.55)	16.77(3.24)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-11 から引用

表 2.7.6.4-12 眼圧の推移（被験者全体及びコホート別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Baseline	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	16.49(1.97)	17.49(3.33)	15.95(2.12)	17.40(3.03)	16.85(2.73)
Week 2	n	46	44	40	45	175
Value	Mean(SD)	12.90(2.45)	13.84(2.49)	13.19(2.39)	13.84(2.62)	13.45(2.51)
Week 4	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	12.63(2.49)	13.84(2.76)	12.86(2.43)	13.74(2.71)	13.27(2.64)
Week 8	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	12.65(1.97)	14.02(2.99)	12.78(2.11)	13.26(3.11)	13.18(2.63)
Week 12	n	45	43	40	44	172
Value	Mean(SD)	12.94(2.37)	13.56(2.57)	13.10(2.62)	13.92(2.83)	13.38(2.61)
Week 16	n	43	43	37	41	164
Value	Mean(SD)	12.87(1.90)	13.86(2.84)	12.64(2.42)	14.11(3.40)	13.39(2.74)
Week 20	n	43	43	37	39	162
Value	Mean(SD)	12.79(1.91)	14.08(3.03)	12.97(2.40)	13.56(3.35)	13.36(2.75)
Week 24	n	42	38	37	38	155
Value	Mean(SD)	13.01(2.16)	14.34(3.15)	12.95(1.80)	13.68(3.52)	13.49(2.77)
Week 28	n	37	36	38	38	149
Value	Mean(SD)	12.41(2.12)	14.10(3.68)	12.87(2.07)	13.72(3.28)	13.27(2.92)
Week 32	n	35	36	35	38	144
Value	Mean(SD)	12.54(2.11)	13.99(3.62)	13.07(2.22)	13.61(3.26)	13.31(2.91)
Week 36	n	35	34	36	36	141
Value	Mean(SD)	12.37(1.99)	13.84(3.10)	13.14(3.85)	13.76(3.21)	13.28(3.14)
Week 40	n	35	34	34	34	137
Value	Mean(SD)	12.99(2.40)	13.60(2.72)	13.41(2.11)	13.90(2.90)	13.47(2.54)
Week 44	n	34	33	35	34	136
Value	Mean(SD)	12.65(2.28)	13.80(3.31)	12.71(2.34)	13.53(2.63)	13.17(2.68)
Week 48	n	35	36	34	34	139
Value	Mean(SD)	12.37(2.16)	13.40(3.71)	13.26(2.79)	13.65(2.93)	13.17(2.97)
Week 52	n	35	36	35	34	140
Value	Mean(SD)	12.91(2.91)	13.75(3.36)	13.17(3.29)	13.01(2.94)	13.22(3.12)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-12 から引用

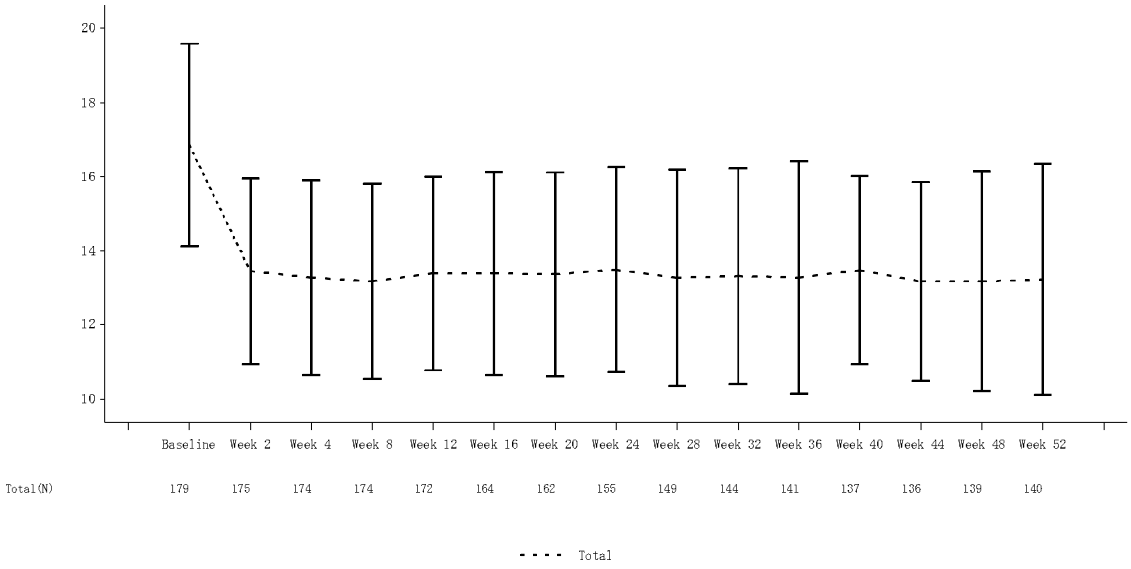
表 2.7.6.4-13 眼圧の推移
（被験者全体及びコホート別、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Baseline	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	16.99(1.65)	18.15(3.37)	16.76(1.84)	18.24(2.93)	17.55(2.61)
Week 2	n	46	44	40	45	175
Value	Mean(SD)	14.51(2.13)	15.39(2.21)	14.78(2.42)	15.57(2.72)	15.06(2.40)
Week 4	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	14.14(2.10)	15.46(2.65)	14.55(2.17)	15.50(2.91)	14.91(2.53)
Week 8	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	14.09(2.06)	15.58(2.95)	14.36(2.08)	15.13(3.07)	14.79(2.64)
Week 12	n	45	43	40	44	172
Value	Mean(SD)	14.43(2.14)	15.28(2.86)	14.68(2.55)	15.53(2.91)	14.98(2.65)
Week 16	n	43	43	37	41	164
Value	Mean(SD)	14.45(1.92)	15.22(2.65)	14.47(2.57)	15.68(3.13)	14.97(2.63)
Week 20	n	43	43	37	39	162
Value	Mean(SD)	14.34(1.92)	15.47(2.95)	14.45(2.39)	15.56(3.23)	14.96(2.70)
Week 24	n	42	38	37	38	155
Value	Mean(SD)	14.70(2.08)	15.89(3.26)	14.78(2.03)	15.59(3.54)	15.23(2.82)
Week 28	n	37	36	38	38	149
Value	Mean(SD)	14.53(1.88)	15.78(3.30)	14.76(2.35)	15.85(3.46)	15.23(2.86)
Week 32	n	35	36	35	38	144
Value	Mean(SD)	14.44(2.05)	15.65(3.77)	14.84(2.21)	15.69(3.37)	15.17(2.98)
Week 36	n	35	34	36	36	141
Value	Mean(SD)	13.93(1.99)	15.28(3.36)	14.97(3.67)	15.31(2.96)	14.87(3.08)
Week 40	n	35	34	34	34	137
Value	Mean(SD)	14.69(2.19)	15.29(2.92)	15.29(2.49)	15.54(2.60)	15.20(2.55)
Week 44	n	34	33	35	34	136
Value	Mean(SD)	14.32(2.34)	15.30(3.26)	14.52(2.26)	15.32(3.08)	14.86(2.77)
Week 48	n	35	36	34	34	139
Value	Mean(SD)	14.25(1.98)	15.02(3.50)	14.87(2.66)	15.30(3.19)	14.86(2.89)
Week 52	n	35	36	35	34	140
Value	Mean(SD)	14.80(2.65)	15.20(3.15)	14.89(3.08)	15.08(3.03)	14.99(2.96)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-13 から引用

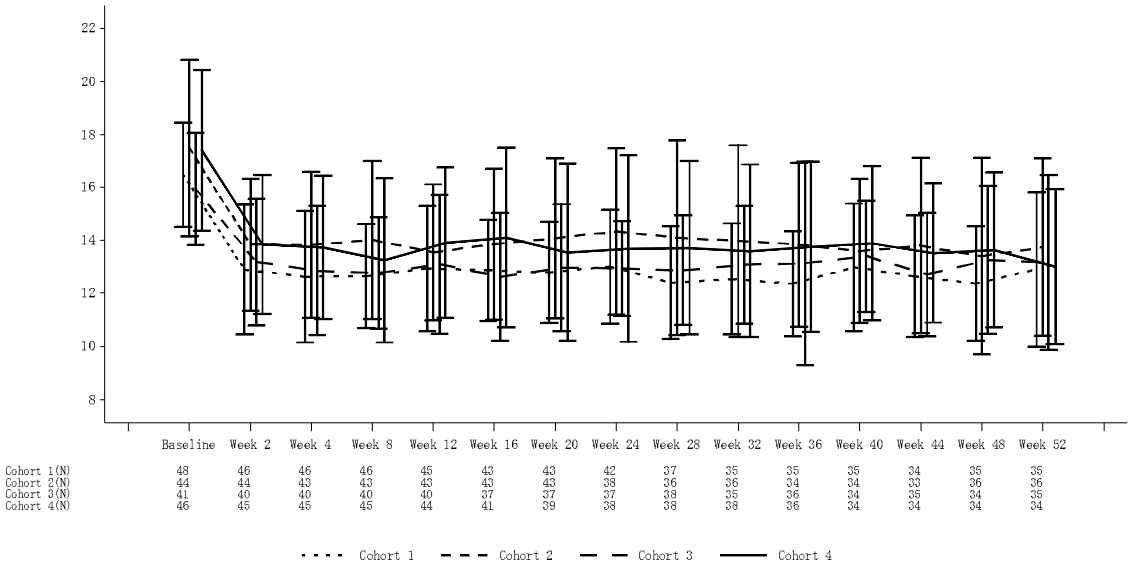
2.7.6 個々の試験のまとめ（K-232-03）



(Mean + / - SD, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-1 から引用

図 2.7.6.4-1 眼圧の推移図（被験者全体、点眼 2 時間後）



(Mean + / - SD, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-2 から引用

図 2.7.6.4-2 眼圧の推移図（コホート別、点眼 2 時間後）

2) 眼圧変化量の推移

被験者全体及びコホート別のΔIOPtime-match 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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-14～表 2.7.6.4-16 に示した。また、被験者全体及びコホート別の点眼 2 時間後のΔIOPtime-match の推移図を図 2.7.6.4-3、図 2.7.6.4-4 に示した。

2 週以降の各時期及び測定時点で、被験者全体及び各コホートともΔIOPtime-match の平均値はいずれも負の値を示し、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、治療期を通じて眼圧下降効果が維持された。

表 2.7.6.4-14 ΔIOPtime-match の推移（被験者全体及びコホート別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Baseline	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-	-	-
Week 2	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	-1.27(1.84)	-1.89(2.57)	-1.18(2.26)	-1.77(2.34)	-1.53(2.26)
	95%CI	-1.80,-0.74	-2.67,-1.10	-1.90,-0.47	-2.47,-1.08	-1.86,-1.20
Week 4	n	46	44	40	45	175
Value	Mean(SD)	-1.85(1.90)	-1.72(3.03)	-1.40(2.23)	-1.84(2.09)	-1.71(2.34)
	95%CI	-2.41,-1.28	-2.64,-0.80	-2.11,-0.69	-2.47,-1.22	-2.06,-1.36
Week 8	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	-1.97(1.84)	-1.70(3.25)	-1.65(2.11)	-2.09(2.31)	-1.86(2.42)
	95%CI	-2.51,-1.42	-2.70,-0.70	-2.33,-0.97	-2.78,-1.39	-2.22,-1.50
Week 12	n	45	43	40	45	173
Value	Mean(SD)	-1.62(1.90)	-1.84(3.50)	-1.33(2.84)	-1.93(2.48)	-1.69(2.71)
	95%CI	-2.19,-1.05	-2.91,-0.76	-2.23,-0.42	-2.68,-1.19	-2.10,-1.28
Week 16	n	44	43	38	42	167
Value	Mean(SD)	-1.53(2.00)	-2.26(3.75)	-1.33(2.68)	-1.83(2.60)	-1.75(2.83)
	95%CI	-2.14,-0.93	-3.41,-1.10	-2.21,-0.45	-2.64,-1.02	-2.18,-1.32
Week 20	n	43	43	37	39	162
Value	Mean(SD)	-1.72(2.11)	-1.98(3.20)	-1.62(2.84)	-1.69(2.56)	-1.76(2.68)
	95%CI	-2.37,-1.07	-2.96,-0.99	-2.57,-0.68	-2.52,-0.86	-2.18,-1.34
Week 24	n	42	38	37	39	156
Value	Mean(SD)	-1.23(2.14)	-1.68(3.53)	-1.04(2.41)	-1.74(2.44)	-1.42(2.66)
	95%CI	-1.89,-0.56	-2.85,-0.52	-1.84,-0.24	-2.53,-0.95	-1.84,-1.00
Week 28	n	40	38	38	38	154
Value	Mean(SD)	-1.00(1.85)	-1.46(2.68)	-0.96(2.54)	-1.20(2.58)	-1.15(2.41)
	95%CI	-1.59,-0.41	-2.34,-0.58	-1.80,-0.13	-2.05,-0.35	-1.54,-0.77
Week 32	n	35	36	36	38	145
Value	Mean(SD)	-1.23(1.69)	-1.64(3.30)	-1.28(2.52)	-1.39(3.05)	-1.39(2.70)
	95%CI	-1.81,-0.65	-2.75,-0.52	-2.13,-0.42	-2.40,-0.39	-1.83,-0.94
Week 36	n	35	36	36	38	145
Value	Mean(SD)	-2.09(2.12)	-1.65(2.80)	-0.88(3.45)	-2.18(2.47)	-1.70(2.77)
	95%CI	-2.81,-1.36	-2.60,-0.71	-2.04,0.29	-3.00,-1.37	-2.16,-1.25
Week 40	n	36	34	35	34	139
Value	Mean(SD)	-1.06(1.98)	-1.60(2.24)	-0.47(3.29)	-1.85(2.37)	-1.24(2.55)
	95%CI	-1.73,-0.39	-2.39,-0.82	-1.60,0.66	-2.68,-1.03	-1.66,-0.81
Week 44	n	35	34	35	34	138
Value	Mean(SD)	-1.59(2.48)	-1.79(2.52)	-1.29(2.49)	-1.93(2.73)	-1.64(2.54)
	95%CI	-2.44,-0.73	-2.67,-0.91	-2.14,-0.43	-2.88,-0.97	-2.07,-1.22
Week 48	n	35	36	34	35	140
Value	Mean(SD)	-1.37(2.02)	-1.86(2.79)	-1.18(2.75)	-2.06(3.23)	-1.62(2.73)
	95%CI	-2.07,-0.68	-2.81,-0.92	-2.14,-0.22	-3.17,-0.95	-2.08,-1.17
Week 52	n	35	36	35	34	140
Value	Mean(SD)	-0.81(2.24)	-1.85(2.43)	-1.00(2.87)	-1.90(3.04)	-1.39(2.68)
	95%CI	-1.58,-0.04	-2.67,-1.02	-1.99,-0.01	-2.96,-0.84	-1.84,-0.94

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-14 から引用

表 2.7.6.4-15 ΔIOPtime-match の推移（被験者全体及びコホート別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Total
Baseline	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-	-	-
Week 2	n	46	44	40	45	175
Value	Mean(SD)	-3.59(2.51)	-3.65(3.06)	-2.71(2.12)	-3.60(2.97)	-3.41(2.71)
	95%CI	-4.33,-2.84	-4.58,-2.72	-3.39,-2.03	-4.49,-2.71	-3.81,-3.00
Week 4	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	-3.86(2.56)	-3.66(3.19)	-3.11(2.64)	-3.70(2.99)	-3.60(2.85)
	95%CI	-4.62,-3.10	-4.65,-2.68	-3.96,-2.27	-4.60,-2.80	-4.02,-3.17
Week 8	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	-3.84(2.11)	-3.48(3.13)	-3.21(2.28)	-4.19(2.51)	-3.70(2.54)
	95%CI	-4.46,-3.21	-4.44,-2.51	-3.94,-2.48	-4.94,-3.43	-4.08,-3.32
Week 12	n	45	43	40	44	172
Value	Mean(SD)	-3.56(2.51)	-3.94(3.18)	-2.83(2.47)	-3.38(2.34)	-3.44(2.65)
	95%CI	-4.31,-2.80	-4.92,-2.96	-3.61,-2.04	-4.09,-2.66	-3.84,-3.04
Week 16	n	43	43	37	41	164
Value	Mean(SD)	-3.74(2.12)	-3.64(3.16)	-3.30(2.30)	-3.23(2.80)	-3.49(2.62)
	95%CI	-4.40,-3.09	-4.61,-2.67	-4.06,-2.53	-4.11,-2.35	-3.89,-3.08
Week 20	n	43	43	37	39	162
Value	Mean(SD)	-3.83(1.94)	-3.42(3.70)	-2.84(2.49)	-3.88(2.97)	-3.51(2.86)
	95%CI	-4.42,-3.23	-4.56,-2.28	-3.67,-2.01	-4.85,-2.92	-3.95,-3.06
Week 24	n	42	38	37	38	155
Value	Mean(SD)	-3.64(1.94)	-3.46(3.14)	-2.99(2.07)	-3.67(2.75)	-3.45(2.50)
	95%CI	-4.25,-3.04	-4.49,-2.43	-3.68,-2.30	-4.57,-2.77	-3.85,-3.05
Week 28	n	37	36	38	38	149
Value	Mean(SD)	-4.11(2.45)	-3.50(2.78)	-3.03(2.54)	-3.63(2.92)	-3.56(2.68)
	95%CI	-4.93,-3.29	-4.44,-2.56	-3.86,-2.19	-4.59,-2.67	-4.00,-3.13
Week 32	n	35	36	35	38	144
Value	Mean(SD)	-3.94(1.95)	-3.61(2.80)	-2.91(2.30)	-3.75(3.30)	-3.56(2.65)
	95%CI	-4.61,-3.27	-4.56,-2.66	-3.70,-2.13	-4.83,-2.67	-4.00,-3.12
Week 36	n	35	34	36	36	141
Value	Mean(SD)	-4.11(2.30)	-3.40(2.16)	-2.81(4.07)	-3.50(2.54)	-3.45(2.89)
	95%CI	-4.91,-3.32	-4.15,-2.64	-4.18,-1.43	-4.36,-2.64	-3.93,-2.97
Week 40	n	35	34	34	34	137
Value	Mean(SD)	-3.43(2.44)	-3.63(2.38)	-2.49(2.25)	-3.25(2.54)	-3.20(2.42)
	95%CI	-4.27,-2.59	-4.46,-2.80	-3.27,-1.70	-4.14,-2.36	-3.61,-2.79
Week 44	n	34	33	35	34	136
Value	Mean(SD)	-3.78(2.48)	-3.50(2.91)	-3.14(2.34)	-3.62(2.31)	-3.51(2.50)
	95%CI	-4.64,-2.91	-4.53,-2.47	-3.95,-2.34	-4.42,-2.81	-3.93,-3.08
Week 48	n	35	36	34	34	139
Value	Mean(SD)	-4.01(2.57)	-3.68(3.30)	-2.63(2.97)	-3.50(2.73)	-3.46(2.92)
	95%CI	-4.90,-3.13	-4.80,-2.56	-3.67,-1.60	-4.45,-2.55	-3.95,-2.97
Week 52	n	35	36	35	34	140
Value	Mean(SD)	-3.47(2.84)	-3.33(3.37)	-2.69(3.15)	-4.13(2.97)	-3.40(3.10)
	95%CI	-4.45,-2.50	-4.47,-2.19	-3.77,-1.60	-5.17,-3.10	-3.92,-2.88

(mmHg)

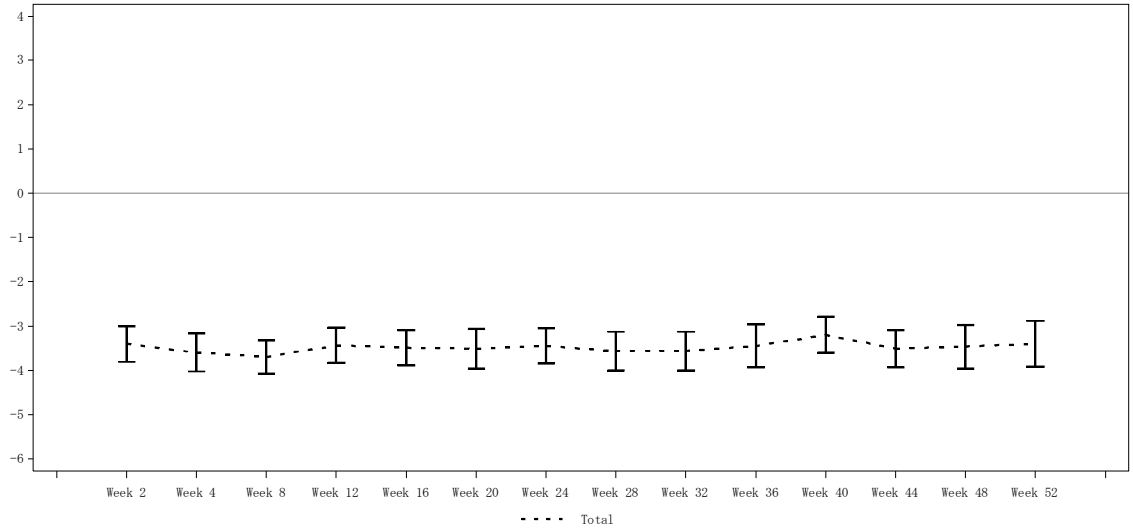
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-15 から引用

表 2.7.6.4-16 ΔIOPtime-match の推移
（被験者全体及びコホート別、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	Total
Baseline	n	48	44	41	46	179
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-	-	-
Week 2	n	46	44	40	45	175
Value	Mean(SD)	-2.48(1.72)	-2.77(2.63)	-1.94(2.04)	-2.71(2.20)	-2.49(2.18)
	95%CI	-2.99,-1.97	-3.57,-1.97	-2.59,-1.29	-3.37,-2.04	-2.81,-2.16
Week 4	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	-2.85(1.87)	-2.71(2.94)	-2.26(1.99)	-2.77(2.14)	-2.66(2.26)
	95%CI	-3.41,-2.30	-3.61,-1.81	-2.89,-1.62	-3.42,-2.13	-3.00,-2.32
Week 8	n	46	43	40	45	174
Value	Mean(SD)	-2.90(1.48)	-2.59(2.95)	-2.43(1.88)	-3.14(2.05)	-2.78(2.15)
	95%CI	-3.34,-2.46	-3.49,-1.68	-3.03,-1.83	-3.75,-2.52	-3.10,-2.46
Week 12	n	45	43	40	44	172
Value	Mean(SD)	-2.59(1.81)	-2.89(3.09)	-2.08(2.25)	-2.61(1.83)	-2.55(2.29)
	95%CI	-3.13,-2.05	-3.84,-1.94	-2.79,-1.36	-3.16,-2.05	-2.89,-2.20
Week 16	n	43	43	37	41	164
Value	Mean(SD)	-2.66(1.44)	-2.95(3.19)	-2.32(2.22)	-2.54(2.22)	-2.63(2.35)
	95%CI	-3.10,-2.21	-3.93,-1.97	-3.06,-1.58	-3.24,-1.84	-2.99,-2.27
Week 20	n	43	43	37	39	162
Value	Mean(SD)	-2.77(1.45)	-2.70(3.23)	-2.23(2.37)	-2.79(2.17)	-2.63(2.38)
	95%CI	-3.22,-2.33	-3.69,-1.70	-3.02,-1.44	-3.49,-2.09	-3.00,-2.26
Week 24	n	42	38	37	38	155
Value	Mean(SD)	-2.43(1.68)	-2.57(3.04)	-2.01(1.84)	-2.68(2.16)	-2.43(2.22)
	95%CI	-2.96,-1.91	-3.57,-1.57	-2.63,-1.40	-3.39,-1.97	-2.78,-2.07
Week 28	n	37	36	38	38	149
Value	Mean(SD)	-2.53(1.55)	-2.49(2.45)	-1.99(2.14)	-2.41(2.21)	-2.35(2.10)
	95%CI	-3.04,-2.01	-3.32,-1.66	-2.70,-1.29	-3.14,-1.69	-2.69,-2.01
Week 32	n	35	36	35	38	144
Value	Mean(SD)	-2.59(1.45)	-2.63(2.87)	-2.01(2.01)	-2.57(2.69)	-2.45(2.33)
	95%CI	-3.08,-2.09	-3.60,-1.65	-2.70,-1.32	-3.46,-1.69	-2.84,-2.07
Week 36	n	35	34	36	36	141
Value	Mean(SD)	-3.10(1.92)	-2.63(2.08)	-1.84(3.59)	-2.89(2.03)	-2.61(2.53)
	95%CI	-3.76,-2.44	-3.35,-1.90	-3.06,-0.62	-3.57,-2.20	-3.03,-2.19
Week 40	n	35	34	34	34	137
Value	Mean(SD)	-2.27(1.88)	-2.62(1.90)	-1.49(2.52)	-2.55(1.84)	-2.23(2.08)
	95%CI	-2.92,-1.62	-3.28,-1.96	-2.36,-0.61	-3.19,-1.91	-2.58,-1.88
Week 44	n	34	33	35	34	136
Value	Mean(SD)	-2.65(2.21)	-2.69(2.36)	-2.21(2.01)	-2.77(2.05)	-2.58(2.15)
	95%CI	-3.42,-1.88	-3.53,-1.85	-2.90,-1.52	-3.49,-2.06	-2.94,-2.22
Week 48	n	35	36	34	34	139
Value	Mean(SD)	-2.69(2.06)	-2.77(2.67)	-1.90(2.62)	-2.79(2.48)	-2.54(2.47)
	95%CI	-3.40,-1.98	-3.67,-1.87	-2.82,-0.99	-3.66,-1.93	-2.96,-2.13
Week 52	n	35	36	35	34	140
Value	Mean(SD)	-2.14(2.13)	-2.59(2.63)	-1.84(2.73)	-3.01(2.50)	-2.39(2.52)
	95%CI	-2.87,-1.41	-3.48,-1.70	-2.78,-0.91	-3.89,-2.14	-2.82,-1.97

(mmHg)

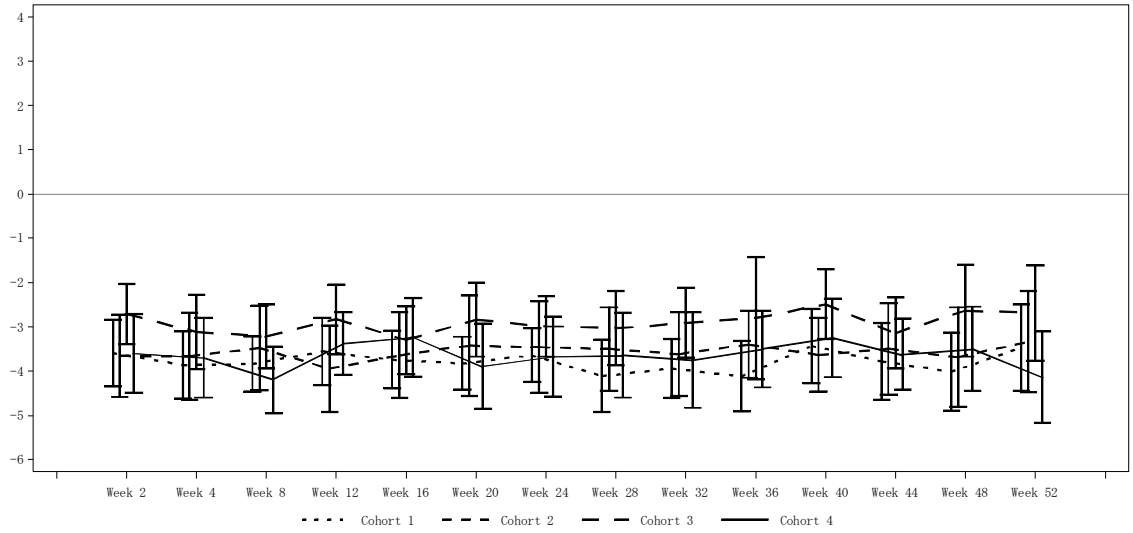
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-16 から引用



(Mean + / - 95%CI, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-3 から引用

図 2.7.6.4-3 ΔIOPtime-match の推移図（被験者全体、点眼 2 時間後）



(Mean + / - 95%CI, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-4 から引用

図 2.7.6.4-4 ΔIOPtime-match の推移図（コホート別、点眼 2 時間後）

(2) スクリーニング期使用可能薬別の眼圧及び眼圧変化量の推移

1) 眼圧の推移

スクリーニング期使用可能薬別の眼圧の各測定時点（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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-17～表 2.7.6.4-19 に示した。また、各群の点眼 2 時間後の眼圧の推移図を図 2.7.6.4-5 に示した。

各測定時点のベースライン眼圧は、SCR-N 群、SCR-R 群、SCR-B 群で大きな偏りはなかった。2 週以降の眼圧平均値は、SCR-N 群では全ての時期及び測定時点でベースラインに比べて低下した。SCR-R 群及び SCR-B 群では、朝点眼直前ではほとんどの時期及び測定時点でベースラインに比べて低下した。

表 2.7.6.4-17 眼圧の推移（スクリーニング期使用可能薬別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	None	Ripasudil	Brimonidine
Baseline	N	157	9	13
Value	Mean(SD)	18.19(2.78)	18.44(2.82)	18.77(3.29)
Week 2	N	157	9	13
Value	Mean(SD)	16.55(2.60)	18.33(3.93)	17.62(2.17)
Week 4	N	153	9	13
Value	Mean(SD)	16.40(2.89)	16.33(2.45)	18.69(2.85)
Week 8	N	153	9	12
Value	Mean(SD)	16.35(3.08)	16.39(2.90)	17.21(2.93)
Week 12	N	151	9	13
Value	Mean(SD)	16.44(3.07)	16.94(4.13)	18.04(3.35)
Week 16	N	148	8	11
Value	Mean(SD)	16.32(2.82)	18.13(3.68)	18.32(3.52)
Week 20	N	142	8	12
Value	Mean(SD)	16.34(3.07)	17.31(3.49)	18.58(3.37)
Week 24	N	137	8	11
Value	Mean(SD)	16.85(3.29)	17.38(2.99)	18.18(3.01)
Week 28	N	134	8	12
Value	Mean(SD)	16.91(3.21)	18.88(3.00)	19.58(3.85)
Week 32	N	126	8	11
Value	Mean(SD)	16.78(3.56)	17.56(2.04)	18.77(3.45)
Week 36	N	125	8	12
Value	Mean(SD)	16.39(3.51)	18.88(6.55)	18.00(3.62)
Week 40	N	121	8	10
Value	Mean(SD)	16.78(2.88)	18.38(5.32)	18.10(3.15)
Week 44	N	119	8	11
Value	Mean(SD)	16.43(3.16)	16.50(3.46)	17.64(3.64)
Week 48	N	122	8	10
Value	Mean(SD)	16.38(3.20)	17.13(3.94)	17.85(3.05)
Week 52	N	121	8	11
Value	Mean(SD)	16.56(3.12)	18.44(4.44)	17.86(3.34)

(mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-17 から引用

表 2.7.6.4-18 眼圧の推移（スクリーニング期使用可能薬別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	None	Ripasudil	Brimonidine
Baseline	N	157	9	13
Value	Mean(SD)	17.00(2.76)	15.28(1.52)	16.08(2.63)
Week 2	N	153	9	13
Value	Mean(SD)	13.38(2.54)	14.72(1.72)	13.38(2.53)
Week 4	N	152	9	13
Value	Mean(SD)	13.17(2.69)	14.06(1.98)	13.85(2.34)
Week 8	N	153	9	12
Value	Mean(SD)	13.11(2.69)	12.78(1.66)	14.33(2.33)
Week 12	N	150	9	13
Value	Mean(SD)	13.33(2.66)	13.56(1.69)	13.92(2.60)
Week 16	N	145	8	11
Value	Mean(SD)	13.30(2.73)	13.31(1.62)	14.55(3.42)
Week 20	N	142	8	12
Value	Mean(SD)	13.28(2.74)	14.44(1.92)	13.63(3.34)
Week 24	N	136	8	11
Value	Mean(SD)	13.37(2.78)	13.44(1.18)	14.95(3.21)
Week 28	N	129	8	12
Value	Mean(SD)	13.16(2.97)	14.56(1.40)	13.54(2.96)
Week 32	N	125	8	11
Value	Mean(SD)	13.16(2.91)	14.50(1.98)	14.18(3.39)
Week 36	N	121	8	12
Value	Mean(SD)	13.01(2.63)	16.31(6.69)	13.92(3.67)
Week 40	N	119	8	10
Value	Mean(SD)	13.29(2.49)	14.69(2.15)	14.70(3.08)
Week 44	N	117	8	11
Value	Mean(SD)	13.04(2.66)	14.19(2.00)	13.73(3.30)
Week 48	N	121	8	10
Value	Mean(SD)	12.98(2.88)	14.50(3.85)	14.35(2.99)
Week 52	N	121	8	11
Value	Mean(SD)	13.03(2.97)	15.69(4.11)	13.45(3.42)

(mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-18 から引用

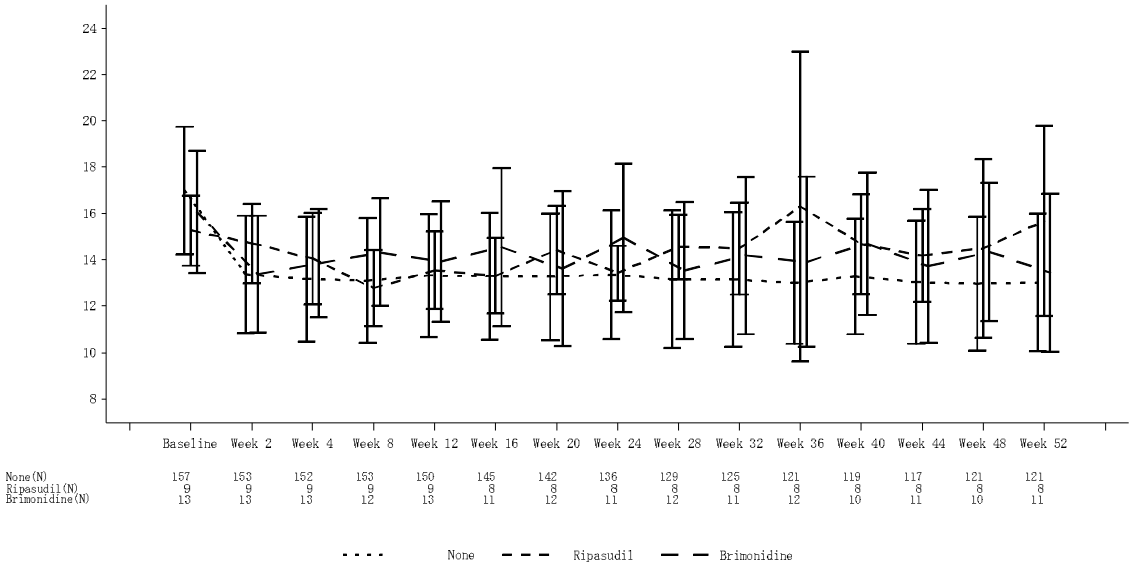
表 2.7.6.4-19 眼圧の推移
（スクリーニング期使用可能薬別、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	None	Ripasudil	Brimonidine
Baseline	N	157	9	13
Value	Mean(SD)	17.60(2.64)	16.86(2.04)	17.42(2.77)
Week 2	N	153	9	13
Value	Mean(SD)	14.94(2.38)	16.53(2.73)	15.50(2.14)
Week 4	N	152	9	13
Value	Mean(SD)	14.78(2.56)	15.19(1.73)	16.27(2.45)
Week 8	N	153	9	12
Value	Mean(SD)	14.73(2.68)	14.58(2.07)	15.77(2.42)
Week 12	N	150	9	13
Value	Mean(SD)	14.88(2.63)	15.25(2.69)	15.98(2.78)
Week 16	N	145	8	11
Value	Mean(SD)	14.81(2.56)	15.72(2.30)	16.43(3.35)
Week 20	N	142	8	12
Value	Mean(SD)	14.81(2.66)	15.88(2.42)	16.10(3.21)
Week 24	N	136	8	11
Value	Mean(SD)	15.11(2.85)	15.41(1.70)	16.57(2.85)
Week 28	N	129	8	12
Value	Mean(SD)	15.01(2.83)	16.72(1.74)	16.56(3.21)
Week 32	N	125	8	11
Value	Mean(SD)	15.00(2.99)	16.03(1.79)	16.48(3.29)
Week 36	N	121	8	12
Value	Mean(SD)	14.59(2.60)	17.59(6.50)	15.96(3.56)
Week 40	N	119	8	10
Value	Mean(SD)	15.01(2.44)	16.53(3.55)	16.40(2.63)
Week 44	N	117	8	11
Value	Mean(SD)	14.75(2.75)	15.34(2.53)	15.68(3.23)
Week 48	N	121	8	10
Value	Mean(SD)	14.69(2.83)	15.81(3.81)	16.10(2.57)
Week 52	N	121	8	11
Value	Mean(SD)	14.80(2.82)	17.06(4.07)	15.66(3.21)

(mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-19 から引用



(Mean + / - SD, mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-5 から引用

図 2.7.6.4-5 眼圧の推移図（スクリーニング期使用可能薬別、点眼 2 時間後）

2) 眼圧変化量の推移

スクリーニング期使用可能薬別のΔIOPtime-match 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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-20～表 2.7.6.4-22 に示した。また、スクリーニング期使用可能薬別の点眼 2 時間後のΔIOPtime-match の推移図を図 2.7.6.4-6 に示した。

2 週以降の各時期及び測定時点では、ΔIOPtime-match の平均値は、SCR-N 群は全ての時期及び測定時点で、SCR-R 群及び SCR-B 群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及び測定時点が散見された。

表 2.7.6.4-20 ΔIOPtime-match の推移（スクリーニング期使用可能薬別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	None	Ripasudil	Brimonidine
Baseline	n	157	9	13
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-
Week 2	n	157	9	13
Value	Mean(SD)	-1.64(2.19)	-0.11(3.38)	-1.15(2.10)
	95%CI	-1.99,-1.30	-2.71,2.49	-2.42,0.11
Week 4	n	153	9	13
Value	Mean(SD)	-1.83(2.36)	-2.11(1.14)	-0.08(2.07)
	95%CI	-2.20,-1.45	-2.99,-1.24	-1.33,1.17
Week 8	n	153	9	12
Value	Mean(SD)	-1.86(2.41)	-2.06(2.96)	-1.75(2.28)
	95%CI	-2.24,-1.47	-4.33,0.22	-3.20,-0.30
Week 12	n	151	9	13
Value	Mean(SD)	-1.78(2.70)	-1.50(3.58)	-0.73(2.13)
	95%CI	-2.22,-1.35	-4.25,1.25	-2.02,0.55
Week 16	n	148	8	11
Value	Mean(SD)	-1.86(2.80)	-0.75(4.29)	-0.91(1.63)
	95%CI	-2.32,-1.41	-4.34,2.84	-2.00,0.18
Week 20	n	142	8	12
Value	Mean(SD)	-1.88(2.68)	-1.56(3.31)	-0.42(2.10)
	95%CI	-2.33,-1.44	-4.33,1.21	-1.75,0.92
Week 24	n	137	8	11
Value	Mean(SD)	-1.45(2.70)	-1.50(2.76)	-1.05(2.25)
	95%CI	-1.90,-0.99	-3.81,0.81	-2.56,0.47
Week 28	n	134	8	12
Value	Mean(SD)	-1.38(2.32)	0.00(2.58)	0.58(2.59)
	95%CI	-1.77,-0.98	-2.15,2.15	-1.06,2.23
Week 32	n	126	8	11
Value	Mean(SD)	-1.47(2.71)	-1.31(2.59)	-0.45(2.67)
	95%CI	-1.95,-0.99	-3.48,0.85	-2.25,1.34
Week 36	n	125	8	12
Value	Mean(SD)	-1.88(2.45)	0.00(6.31)	-1.00(2.17)
	95%CI	-2.31,-1.45	-5.27,5.27	-2.38,0.38
Week 40	n	121	8	10
Value	Mean(SD)	-1.28(2.31)	-0.50(5.18)	-1.35(2.61)
	95%CI	-1.69,-0.86	-4.83,3.83	-3.22,0.52
Week 44	n	119	8	11
Value	Mean(SD)	-1.61(2.48)	-2.38(3.99)	-1.55(2.07)
	95%CI	-2.06,-1.15	-5.71,0.96	-2.93,-0.16
Week 48	n	122	8	10
Value	Mean(SD)	-1.61(2.63)	-1.75(4.49)	-1.60(2.53)
	95%CI	-2.09,-1.14	-5.50,2.00	-3.41,0.21
Week 52	n	121	8	11
Value	Mean(SD)	-1.46(2.51)	-0.44(4.70)	-1.32(2.76)
	95%CI	-1.91,-1.01	-4.37,3.49	-3.17,0.54

(mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-20 から引用

表 2.7.6.4-21 ΔIOPtime-match の推移（スクリーニング期使用可能薬別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	None	Ripasudil	Brimonidine
Baseline	n	157	9	13
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-
Week 2	n	153	9	13
Value	Mean(SD)	-3.63(2.70)	-0.56(2.17)	-2.69(1.87)
	95%CI	-4.06,-3.20	-2.22,1.11	-3.82,-1.56
Week 4	n	152	9	13
Value	Mean(SD)	-3.86(2.87)	-1.22(1.72)	-2.23(2.00)
	95%CI	-4.32,-3.40	-2.54,0.10	-3.44,-1.02
Week 8	n	153	9	12
Value	Mean(SD)	-3.91(2.52)	-2.50(1.90)	-1.88(2.32)
	95%CI	-4.31,-3.51	-3.96,-1.04	-3.35,-0.40
Week 12	n	150	9	13
Value	Mean(SD)	-3.65(2.64)	-1.72(1.52)	-2.15(2.71)
	95%CI	-4.08,-3.22	-2.89,-0.55	-3.79,-0.52
Week 16	n	145	8	11
Value	Mean(SD)	-3.71(2.52)	-2.00(2.52)	-1.68(3.12)
	95%CI	-4.12,-3.29	-4.11,0.11	-3.78,0.42
Week 20	n	142	8	12
Value	Mean(SD)	-3.74(2.76)	-0.88(2.25)	-2.46(3.47)
	95%CI	-4.20,-3.28	-2.75,1.00	-4.66,-0.26
Week 24	n	136	8	11
Value	Mean(SD)	-3.72(2.40)	-1.88(1.94)	-1.27(2.81)
	95%CI	-4.12,-3.31	-3.50,-0.25	-3.16,0.61
Week 28	n	129	8	12
Value	Mean(SD)	-3.83(2.55)	-0.75(2.38)	-2.54(3.12)
	95%CI	-4.28,-3.39	-2.74,1.24	-4.53,-0.56
Week 32	n	125	8	11
Value	Mean(SD)	-3.87(2.50)	-0.81(2.51)	-2.05(2.93)
	95%CI	-4.31,-3.42	-2.91,1.28	-4.01,-0.08
Week 36	n	121	8	12
Value	Mean(SD)	-3.87(2.06)	1.00(7.13)	-2.17(3.11)
	95%CI	-4.24,-3.50	-4.96,6.96	-4.14,-0.19
Week 40	n	119	8	10
Value	Mean(SD)	-3.52(2.23)	-0.63(2.39)	-1.45(2.90)
	95%CI	-3.92,-3.12	-2.62,1.37	-3.53,0.63
Week 44	n	117	8	11
Value	Mean(SD)	-3.79(2.38)	-1.13(2.05)	-2.27(2.91)
	95%CI	-4.22,-3.35	-2.84,0.59	-4.23,-0.32
Week 48	n	121	8	10
Value	Mean(SD)	-3.78(2.71)	-0.81(4.36)	-1.80(2.78)
	95%CI	-4.26,-3.29	-4.46,2.83	-3.79,0.19
Week 52	n	121	8	11
Value	Mean(SD)	-3.73(2.83)	0.38(4.07)	-2.55(3.56)
	95%CI	-4.24,-3.22	-3.03,3.78	-4.94,-0.15

(mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-21 から引用

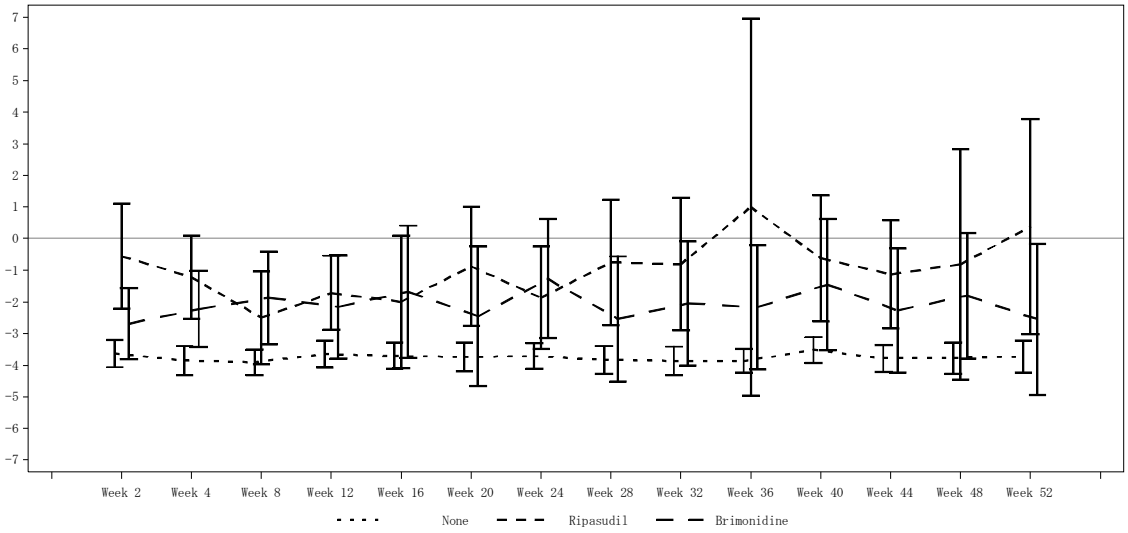
表 2.7.6.4-22 ΔIOPtime-match の推移
（スクリーニング期使用可能薬別、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	None	Ripasudil	Brimonidine
Baseline	n	157	9	13
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-
Week 2	n	153	9	13
Value	Mean(SD)	-2.66(2.13)	-0.33(2.72)	-1.92(1.47)
	95%CI	-3.00,-2.32	-2.42,1.75	-2.81,-1.03
Week 4	n	152	9	13
Value	Mean(SD)	-2.85(2.31)	-1.67(0.88)	-1.15(1.49)
	95%CI	-3.22,-2.48	-2.34,-0.99	-2.06,-0.25
Week 8	n	153	9	12
Value	Mean(SD)	-2.88(2.15)	-2.28(2.34)	-1.81(1.89)
	95%CI	-3.23,-2.54	-4.07,-0.48	-3.01,-0.61
Week 12	n	150	9	13
Value	Mean(SD)	-2.70(2.27)	-1.61(2.42)	-1.44(2.20)
	95%CI	-3.07,-2.34	-3.47,0.25	-2.77,-0.11
Week 16	n	145	8	11
Value	Mean(SD)	-2.80(2.28)	-1.38(3.11)	-1.30(2.15)
	95%CI	-3.17,-2.42	-3.98,1.23	-2.74,0.15
Week 20	n	142	8	12
Value	Mean(SD)	-2.81(2.34)	-1.22(2.40)	-1.44(2.41)
	95%CI	-3.20,-2.42	-3.22,0.78	-2.97,0.09
Week 24	n	136	8	11
Value	Mean(SD)	-2.57(2.21)	-1.69(1.93)	-1.16(2.18)
	95%CI	-2.95,-2.20	-3.30,-0.07	-2.62,0.30
Week 28	n	129	8	12
Value	Mean(SD)	-2.60(1.98)	-0.38(2.07)	-0.98(2.31)
	95%CI	-2.95,-2.26	-2.11,1.36	-2.45,0.49
Week 32	n	125	8	11
Value	Mean(SD)	-2.65(2.26)	-1.06(2.44)	-1.25(2.47)
	95%CI	-3.05,-2.25	-3.11,0.98	-2.91,0.41
Week 36	n	121	8	12
Value	Mean(SD)	-2.92(1.88)	0.50(6.60)	-1.58(2.46)
	95%CI	-3.26,-2.58	-5.02,6.02	-3.15,-0.02
Week 40	n	119	8	10
Value	Mean(SD)	-2.41(1.88)	-0.56(3.61)	-1.40(2.28)
	95%CI	-2.76,-2.07	-3.58,2.45	-3.03,0.23
Week 44	n	117	8	11
Value	Mean(SD)	-2.70(2.10)	-1.75(2.82)	-1.91(2.03)
	95%CI	-3.08,-2.31	-4.11,0.61	-3.28,-0.54
Week 48	n	121	8	10
Value	Mean(SD)	-2.70(2.32)	-1.28(4.25)	-1.70(2.28)
	95%CI	-3.12,-2.28	-4.83,2.27	-3.33,-0.07
Week 52	n	121	8	11
Value	Mean(SD)	-2.59(2.27)	-0.03(4.25)	-1.93(2.93)
	95%CI	-3.00,-2.18	-3.59,3.52	-3.90,0.04

(mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-22 から引用



(Mean + / - 95%CI, mmHg)

None: SCR-N 群、Ripasudil: SCR-R 群、Brimonidine: SCR-B 群

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-6 から引用

図 2.7.6.4-6 ΔIOPtime-match の推移図（スクリーニング期使用可能薬別、点眼 2 時間後）

(3) 指定併用薬の有無別の眼圧及び眼圧変化量の推移

1) 眼圧の推移

指定併用薬有無別の眼圧の各測定時点（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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-23～表 2.7.6.4-25 に示した。また、指定併用薬の有無別の点眼 2 時間後の眼圧の推移図を図 2.7.6.4-7 に示した。

各測定時点のベースライン眼圧は、指定併用薬を使用した群と使用しなかった群で大きな偏りはなかった。2 週以降の各時期及び測定時点で、いずれの群も眼圧平均値はベースラインに比べて低下した。

表 2.7.6.4-23 眼圧の推移（指定併用薬の有無別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	25	154
Value	Mean(SD)	20.32(3.42)	17.91(2.55)
Week 2	n	25	154
Value	Mean(SD)	18.16(3.31)	16.48(2.49)
Week 4	n	25	150
Value	Mean(SD)	18.48(3.62)	16.24(2.66)
Week 8	n	25	149
Value	Mean(SD)	18.14(3.47)	16.12(2.89)
Week 12	n	25	148
Value	Mean(SD)	18.10(3.65)	16.33(3.01)
Week 16	N	24	143
Value	Mean(SD)	17.98(3.62)	16.30(2.77)
Week 20	N	23	139
Value	Mean(SD)	18.48(3.89)	16.24(2.91)
Week 24	N	23	133
Value	Mean(SD)	18.80(4.04)	16.66(3.01)
Week 28	N	22	132
Value	Mean(SD)	19.30(4.39)	16.87(3.01)
Week 32	N	22	123
Value	Mean(SD)	19.09(4.40)	16.59(3.20)
Week 36	N	22	123
Value	Mean(SD)	17.93(3.18)	16.43(3.82)
Week 40	N	19	120
Value	Mean(SD)	18.05(3.26)	16.79(3.03)
Week 44	N	19	119
Value	Mean(SD)	18.21(4.41)	16.26(2.91)
Week 48	N	19	121
Value	Mean(SD)	18.08(4.03)	16.29(3.04)
Week 52	N	19	121
Value	Mean(SD)	18.05(4.12)	16.57(3.05)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-23 から引用

表 2.7.6.4-24 眼圧の推移（指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	N	25	154
Value	Mean(SD)	18.68(3.30)	16.55(2.51)
Week 2	N	25	150
Value	Mean(SD)	14.08(2.74)	13.34(2.46)
Week 4	N	25	149
Value	Mean(SD)	14.18(2.80)	13.12(2.59)
Week 8	N	25	149
Value	Mean(SD)	14.38(3.00)	12.97(2.52)
Week 12	N	24	148
Value	Mean(SD)	14.42(3.14)	13.22(2.48)
Week 16	N	24	140
Value	Mean(SD)	14.96(3.73)	13.12(2.46)
Week 20	N	23	139
Value	Mean(SD)	14.41(3.67)	13.19(2.54)
Week 24	N	22	133
Value	Mean(SD)	14.57(3.65)	13.31(2.57)
Week 28	N	22	127
Value	Mean(SD)	14.73(3.59)	13.02(2.72)
Week 32	N	22	122
Value	Mean(SD)	14.32(3.31)	13.13(2.81)
Week 36	N	20	121
Value	Mean(SD)	14.83(3.48)	13.02(3.02)
Week 40	N	19	118
Value	Mean(SD)	13.87(3.18)	13.41(2.44)
Week 44	N	19	117
Value	Mean(SD)	13.79(2.89)	13.06(2.65)
Week 48	N	19	120
Value	Mean(SD)	14.18(2.99)	13.01(2.94)
Week 52	N	19	121
Value	Mean(SD)	13.47(3.03)	13.18(3.14)

(mmHg)

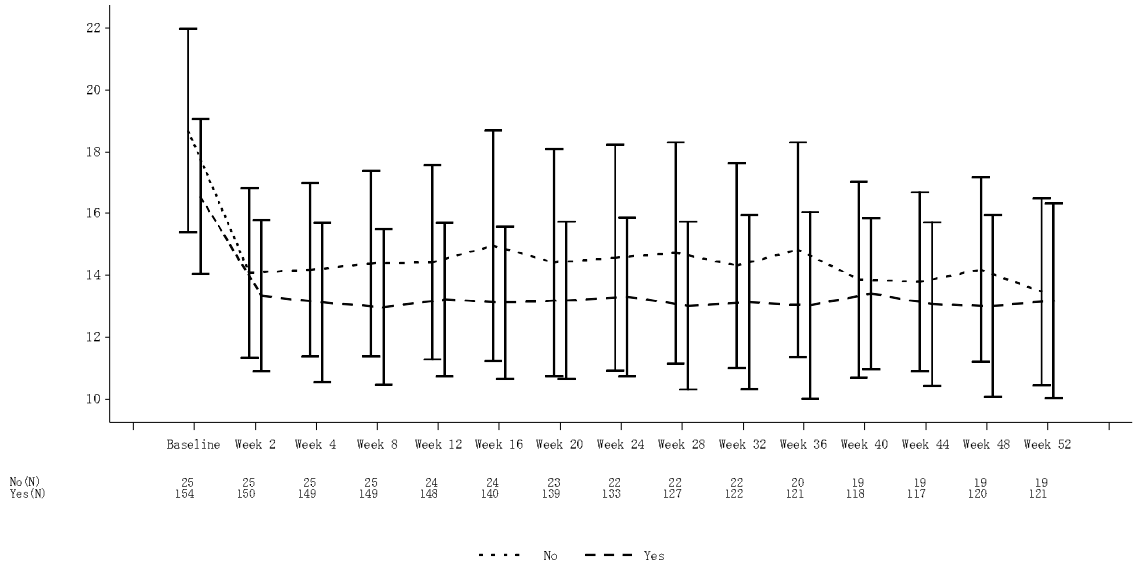
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-24 から引用

表 2.7.6.4-25 眼圧の推移（指定併用薬の有無別、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	N	25	154
Value	Mean(SD)	19.50(3.17)	17.23(2.37)
Week 2	N	25	150
Value	Mean(SD)	16.12(2.79)	14.89(2.29)
Week 4	N	25	149
Value	Mean(SD)	16.33(3.00)	14.67(2.38)
Week 8	N	25	149
Value	Mean(SD)	16.26(3.08)	14.55(2.48)
Week 12	N	24	148
Value	Mean(SD)	16.26(3.23)	14.78(2.49)
Week 16	N	24	140
Value	Mean(SD)	16.47(3.40)	14.71(2.39)
Week 20	N	23	139
Value	Mean(SD)	16.45(3.54)	14.71(2.47)
Week 24	N	22	133
Value	Mean(SD)	16.70(3.76)	14.98(2.57)
Week 28	N	22	127
Value	Mean(SD)	17.01(3.72)	14.92(2.57)
Week 32	N	22	122
Value	Mean(SD)	16.70(3.55)	14.89(2.79)
Week 36	N	20	121
Value	Mean(SD)	16.31(3.18)	14.64(3.01)
Week 40	N	19	118
Value	Mean(SD)	15.96(2.95)	15.07(2.47)
Week 44	N	19	117
Value	Mean(SD)	16.00(3.57)	14.68(2.59)
Week 48	N	19	120
Value	Mean(SD)	16.13(3.32)	14.66(2.78)
Week 52	N	19	121
Value	Mean(SD)	15.76(3.40)	14.87(2.88)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-25 から引用



(Mean + / - SD, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-7 から引用

図 2.7.6.4-7 眼圧の推移図（指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

2) 眼圧変化量の推移

指定併用薬有無別のΔIOPtime-match 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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-26～表 2.7.6.4-28 に示した。また、指定併用薬の有無別の点眼 2 時間後のΔIOPtime-match の推移図を図 2.7.6.4-8 に示した。

2 週以降の各時期及び各測定時点で、指定併用薬を使用した群及び使用しなかった群ともにΔIOPtime-match の平均値は負の値を示した。指定併用薬を使用した群では全ての時期及び測定時点で、指定併用薬を使用しなかった群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、治療期における眼圧下降効果は維持された。

表 2.7.6.4-26 ΔIOPtime-match の推移（指定併用薬の有無別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	25	154
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-
Week 2	n	25	154
Value	Mean(SD)	-2.16(2.30)	-1.43(2.25)
	95%CI	-3.11,-1.21	-1.79,-1.07
Week 4	n	25	150
Value	Mean(SD)	-1.84(2.10)	-1.69(2.38)
	95%CI	-2.71,-0.97	-2.07,-1.31
Week 8	n	25	149
Value	Mean(SD)	-2.18(1.74)	-1.81(2.51)
	95%CI	-2.90,-1.46	-2.21,-1.40
Week 12	n	25	148
Value	Mean(SD)	-2.22(2.33)	-1.60(2.77)
	95%CI	-3.18,-1.26	-2.05,-1.15
Week 16	n	24	143
Value	Mean(SD)	-2.19(2.62)	-1.67(2.86)
	95%CI	-3.29,-1.08	-2.15,-1.20
Week 20	n	23	139
Value	Mean(SD)	-1.78(2.48)	-1.76(2.72)
	95%CI	-2.86,-0.71	-2.21,-1.30
Week 24	n	23	133
Value	Mean(SD)	-1.46(2.52)	-1.42(2.69)
	95%CI	-2.55,-0.37	-1.88,-0.96
Week 28	n	22	132
Value	Mean(SD)	-0.89(2.77)	-1.20(2.36)
	95%CI	-2.11,0.34	-1.60,-0.79
Week 32	n	22	123
Value	Mean(SD)	-1.09(3.46)	-1.44(2.55)
	95%CI	-2.62,0.44	-1.90,-0.98
Week 36	n	22	123
Value	Mean(SD)	-2.25(2.79)	-1.61(2.77)
	95%CI	-3.49,-1.01	-2.10,-1.11
Week 40	n	19	120
Value	Mean(SD)	-1.95(2.54)	-1.13(2.54)
	95%CI	-3.17,-0.72	-1.58,-0.67
Week 44	n	19	119
Value	Mean(SD)	-1.79(2.64)	-1.62(2.54)
	95%CI	-3.06,-0.52	-2.08,-1.16
Week 48	n	19	121
Value	Mean(SD)	-1.92(2.41)	-1.57(2.78)
	95%CI	-3.08,-0.76	-2.07,-1.07
Week 52	n	19	121
Value	Mean(SD)	-1.95(2.73)	-1.30(2.67)
	95%CI	-3.26,-0.63	-1.78,-0.82

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-26 から引用

表 2.7.6.4-27 ΔIOPtime-match の推移（指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	25	154
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-
Week 2	n	25	150
Value	Mean(SD)	-4.60(2.87)	-3.21(2.63)
	95%CI	-5.78,-3.42	-3.63,-2.78
Week 4	n	25	149
Value	Mean(SD)	-4.50(2.59)	-3.45(2.87)
	95%CI	-5.57,-3.43	-3.91,-2.98
Week 8	n	25	149
Value	Mean(SD)	-4.30(2.36)	-3.59(2.56)
	95%CI	-5.27,-3.33	-4.01,-3.18
Week 12	n	24	148
Value	Mean(SD)	-4.04(1.92)	-3.34(2.74)
	95%CI	-4.85,-3.23	-3.78,-2.89
Week 16	n	24	140
Value	Mean(SD)	-3.50(3.05)	-3.49(2.55)
	95%CI	-4.79,-2.21	-3.91,-3.06
Week 20	n	23	139
Value	Mean(SD)	-4.11(3.05)	-3.41(2.83)
	95%CI	-5.43,-2.79	-3.88,-2.93
Week 24	n	22	133
Value	Mean(SD)	-3.84(2.96)	-3.38(2.43)
	95%CI	-5.15,-2.53	-3.80,-2.97
Week 28	n	22	127
Value	Mean(SD)	-3.68(3.33)	-3.54(2.57)
	95%CI	-5.16,-2.21	-3.99,-3.09
Week 32	n	22	122
Value	Mean(SD)	-4.09(3.66)	-3.46(2.43)
	95%CI	-5.71,-2.47	-3.90,-3.03
Week 36	n	20	121
Value	Mean(SD)	-3.53(2.80)	-3.44(2.92)
	95%CI	-4.83,-2.22	-3.96,-2.91
Week 40	n	19	118
Value	Mean(SD)	-4.32(2.56)	-3.02(2.36)
	95%CI	-5.55,-3.08	-3.45,-2.59
Week 44	n	19	117
Value	Mean(SD)	-4.39(2.45)	-3.36(2.49)
	95%CI	-5.57,-3.22	-3.82,-2.91
Week 48	n	19	120
Value	Mean(SD)	-4.00(2.88)	-3.38(2.93)
	95%CI	-5.39,-2.61	-3.91,-2.85
Week 52	n	19	121
Value	Mean(SD)	-4.71(2.99)	-3.19(3.08)
	95%CI	-6.15,-3.27	-3.75,-2.64

(mmHg)

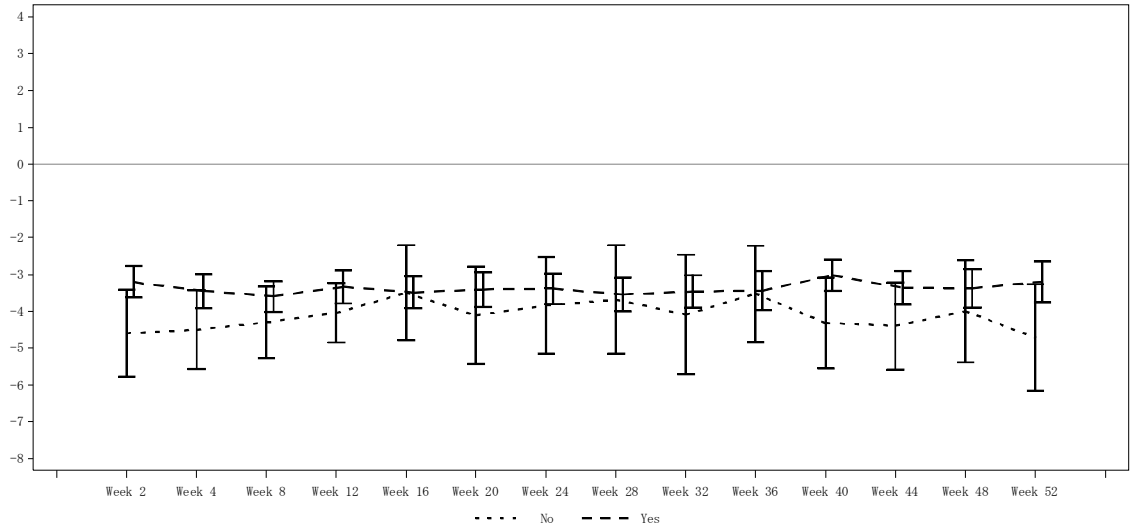
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-27 から引用

表 2.7.6.4-28 ΔIOPtime-match の推移
（指定併用薬の有無別、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	25	154
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-
Week 2	n	25	150
Value	Mean(SD)	-3.38(2.02)	-2.34(2.17)
	95%CI	-4.21,-2.55	-2.69,-1.99
Week 4	n	25	149
Value	Mean(SD)	-3.17(2.04)	-2.57(2.29)
	95%CI	-4.01,-2.33	-2.95,-2.20
Week 8	n	25	149
Value	Mean(SD)	-3.24(1.77)	-2.70(2.20)
	95%CI	-3.97,-2.51	-3.06,-2.34
Week 12	n	24	148
Value	Mean(SD)	-3.05(1.57)	-2.47(2.38)
	95%CI	-3.71,-2.39	-2.86,-2.08
Week 16	n	24	140
Value	Mean(SD)	-2.84(2.34)	-2.59(2.35)
	95%CI	-3.83,-1.86	-2.98,-2.20
Week 20	n	23	139
Value	Mean(SD)	-2.95(2.27)	-2.58(2.41)
	95%CI	-3.93,-1.96	-2.98,-2.18
Week 24	n	22	133
Value	Mean(SD)	-2.59(2.37)	-2.40(2.20)
	95%CI	-3.64,-1.54	-2.78,-2.02
Week 28	n	22	127
Value	Mean(SD)	-2.28(2.57)	-2.37(2.02)
	95%CI	-3.42,-1.14	-2.72,-2.01
Week 32	n	22	122
Value	Mean(SD)	-2.59(3.06)	-2.43(2.18)
	95%CI	-3.95,-1.24	-2.82,-2.04
Week 36	n	20	121
Value	Mean(SD)	-2.98(2.36)	-2.55(2.56)
	95%CI	-4.08,-1.87	-3.01,-2.09
Week 40	n	19	118
Value	Mean(SD)	-3.13(1.99)	-2.09(2.07)
	95%CI	-4.09,-2.17	-2.46,-1.71
Week 44	n	19	117
Value	Mean(SD)	-3.09(2.09)	-2.50(2.15)
	95%CI	-4.10,-2.08	-2.89,-2.10
Week 48	n	19	120
Value	Mean(SD)	-2.96(2.21)	-2.48(2.51)
	95%CI	-4.02,-1.90	-2.93,-2.03
Week 52	n	19	121
Value	Mean(SD)	-3.33(2.29)	-2.25(2.53)
	95%CI	-4.43,-2.22	-2.70,-1.79

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-28 から引用



(Mean + / - 95%CI, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-8 から引用

図 2.7.6.4-8 ΔIOPtime-match の推移図（指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

(4) スクリーニング期使用可能薬を使用しなかった群におけるコホート別の眼圧及び眼圧変化量の推移

1) 眼圧の推移

SCR-N 群におけるコホート別の眼圧の各測定時点（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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-29～表 2.7.6.4-31 に示した。また、各コホートの点眼 2 時間後の眼圧の推移図を図 2.7.6.4-9 に示した。

SCR-N 群における各測定時点のベースライン眼圧は各コホートで大きな偏りはなかった。2 週以降の各時期及び測定時点で、いずれのコホートも眼圧平均値はベースラインに比べて低下した。

表 2.7.6.4-29 眼圧の推移（SCR-N 群のコホート別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Baseline	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	17.52(1.71)	18.82(3.61)	17.42(1.72)	18.93(3.18)
Week 2	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	16.20(2.36)	16.83(2.28)	16.00(2.33)	17.11(3.29)
Week 4	n	44	42	30	37
Value	Mean(SD)	15.57(2.27)	16.94(2.79)	16.00(2.79)	17.08(3.49)
Week 8	n	44	41	31	37
Value	Mean(SD)	15.55(2.68)	17.02(3.24)	15.79(2.51)	17.01(3.53)
Week 12	n	43	41	30	37
Value	Mean(SD)	15.77(2.37)	16.90(3.62)	16.12(2.77)	16.99(3.29)
Week 16	n	43	41	30	34
Value	Mean(SD)	16.01(2.54)	16.44(2.83)	15.97(2.83)	16.90(3.14)
Week 20	n	42	41	28	31
Value	Mean(SD)	15.79(2.47)	16.70(3.23)	15.34(2.74)	17.53(3.50)
Week 24	n	41	36	29	31
Value	Mean(SD)	16.30(2.40)	17.38(3.78)	16.36(2.86)	17.44(3.99)
Week 28	n	39	36	29	30
Value	Mean(SD)	16.55(2.60)	17.51(3.36)	16.12(2.76)	17.40(4.01)
Week 32	n	34	34	28	30
Value	Mean(SD)	16.32(2.58)	17.16(4.16)	16.20(3.09)	17.40(4.16)
Week 36	n	34	34	27	30
Value	Mean(SD)	15.44(2.55)	17.13(5.16)	16.33(2.40)	16.67(2.82)
Week 40	n	35	32	27	27
Value	Mean(SD)	16.43(2.56)	16.81(3.49)	16.83(2.61)	17.13(2.83)
Week 44	n	34	32	26	27
Value	Mean(SD)	15.87(2.82)	16.64(3.56)	16.31(2.40)	17.00(3.72)
Week 48	n	34	34	26	28
Value	Mean(SD)	16.07(2.26)	16.47(3.81)	16.17(2.64)	16.84(3.90)
Week 52	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	16.65(3.06)	16.49(3.28)	16.13(2.53)	16.96(3.57)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-29 から引用

表 2.7.6.4-30 眼圧の推移（SCR-N 群のコホート別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Baseline	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	16.52(2.01)	17.63(3.33)	16.24(2.18)	17.50(3.11)
Week 2	n	44	42	30	37
Value	Mean(SD)	12.88(2.49)	13.80(2.54)	13.18(2.41)	13.65(2.67)
Week 4	n	44	41	30	37
Value	Mean(SD)	12.57(2.53)	13.79(2.82)	12.73(2.55)	13.57(2.73)
Week 8	n	44	41	31	37
Value	Mean(SD)	12.66(2.01)	13.91(3.02)	12.73(2.31)	13.07(3.16)
Week 12	n	43	41	30	36
Value	Mean(SD)	12.83(2.29)	13.48(2.60)	13.12(2.81)	13.93(2.98)
Week 16	n	42	41	29	33
Value	Mean(SD)	12.80(1.86)	13.71(2.82)	12.64(2.62)	14.03(3.43)
Week 20	n	42	41	28	31
Value	Mean(SD)	12.81(1.93)	13.94(3.03)	12.80(2.40)	13.47(3.40)
Week 24	n	41	36	29	30
Value	Mean(SD)	13.04(2.18)	14.21(3.18)	12.86(1.83)	13.32(3.57)
Week 28	n	36	34	29	30
Value	Mean(SD)	12.40(2.15)	13.94(3.71)	12.79(2.05)	13.55(3.46)
Week 32	n	34	34	27	30
Value	Mean(SD)	12.63(2.07)	13.82(3.65)	12.91(2.27)	13.23(3.26)
Week 36	n	34	32	27	28
Value	Mean(SD)	12.35(2.01)	13.67(3.09)	12.57(1.99)	13.48(3.08)
Week 40	n	34	32	26	27
Value	Mean(SD)	12.94(2.42)	13.38(2.63)	13.27(1.94)	13.63(2.92)
Week 44	n	33	31	26	27
Value	Mean(SD)	12.67(2.32)	13.60(3.30)	12.63(2.18)	13.26(2.65)
Week 48	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	12.35(2.19)	13.16(3.68)	13.02(2.48)	13.52(2.88)
Week 52	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	12.91(2.96)	13.54(3.34)	12.73(2.73)	12.83(2.81)

(mmHg)

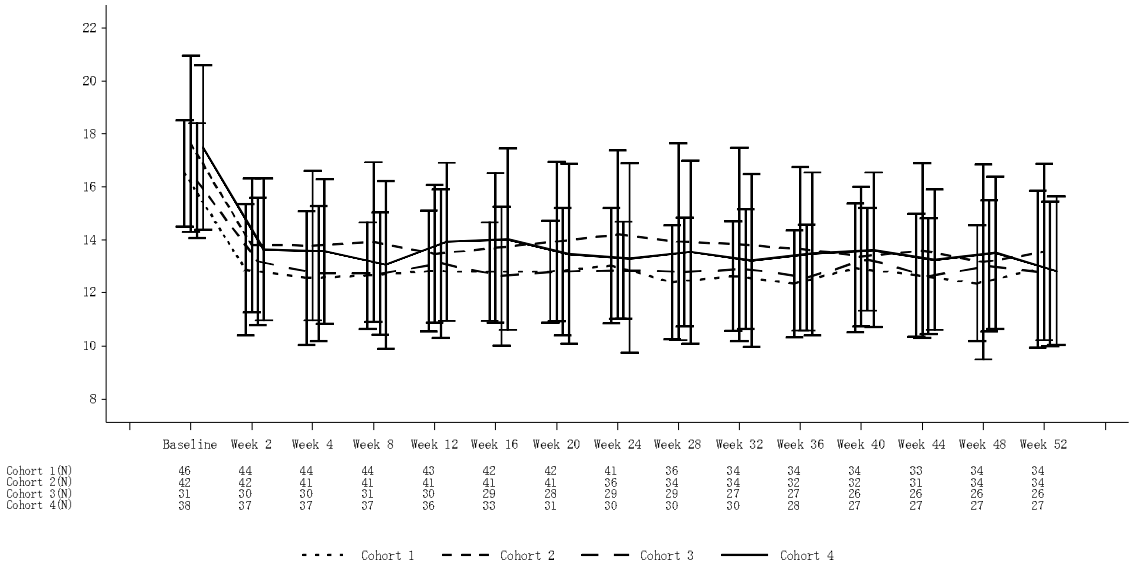
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-30 から引用

表 2.7.6.4-31 眼圧の推移（SCR-N 群のコホート別、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
Baseline	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	17.02(1.68)	18.23(3.42)	16.83(1.83)	18.22(2.91)
Week 2	n	44	42	30	37
Value	Mean(SD)	14.48(2.17)	15.32(2.23)	14.58(2.22)	15.36(2.81)
Week 4	n	44	41	30	37
Value	Mean(SD)	14.07(2.12)	15.35(2.67)	14.37(2.26)	15.32(2.93)
Week 8	n	44	41	31	37
Value	Mean(SD)	14.10(2.09)	15.47(2.97)	14.26(2.17)	15.04(3.16)
Week 12	n	43	41	30	36
Value	Mean(SD)	14.30(2.08)	15.19(2.89)	14.62(2.45)	15.44(2.97)
Week 16	n	42	41	29	33
Value	Mean(SD)	14.40(1.92)	15.07(2.62)	14.27(2.57)	15.49(3.05)
Week 20	n	42	41	28	31
Value	Mean(SD)	14.30(1.93)	15.32(2.94)	14.07(2.29)	15.50(3.18)
Week 24	n	41	36	29	30
Value	Mean(SD)	14.67(2.09)	15.79(3.32)	14.61(2.06)	15.37(3.65)
Week 28	n	36	34	29	30
Value	Mean(SD)	14.49(1.89)	15.63(3.32)	14.46(2.21)	15.48(3.54)
Week 32	n	34	34	27	30
Value	Mean(SD)	14.48(2.07)	15.49(3.81)	14.69(2.20)	15.32(3.42)
Week 36	n	34	32	27	28
Value	Mean(SD)	13.90(2.01)	15.09(3.35)	14.45(1.94)	14.98(2.74)
Week 40	n	34	32	26	27
Value	Mean(SD)	14.64(2.20)	15.09(2.90)	14.99(1.95)	15.38(2.61)
Week 44	n	33	31	26	27
Value	Mean(SD)	14.30(2.37)	15.13(3.27)	14.47(2.11)	15.13(3.06)
Week 48	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	14.21(1.99)	14.82(3.49)	14.60(2.33)	15.23(3.27)
Week 52	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	14.78(2.69)	15.01(3.13)	14.43(2.46)	14.90(2.99)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-31 から引用



(Mean + / - SD, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-9 から引用

図 2.7.6.4-9 眼圧の推移図（SCR-N 群のコホート別、点眼 2 時間後）

2) 眼圧変化量の推移

SCR-N 群におけるコホート別のΔIOPtime-match 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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-32～表 2.7.6.4-34 に示した。また、各コホートの点眼 2 時間後のΔIOPtime-match の推移図を図 2.7.6.4-10 に示した。

2 週以降の各時期及び測定時点、各コホートでΔIOPtime-match の平均値はいずれも負の値を示し、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、治療期における眼圧下降効果は維持された。

表 2.7.6.4-32 ΔIOPtime-match の推移（SCR-N 群のコホート別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Baseline	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-	-
Week 2	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	-1.33(1.81)	-1.99(2.59)	-1.42(1.84)	-1.83(2.38)
	95%CI	-1.86,-0.79	-2.79,-1.18	-2.09,-0.74	-2.61,-1.05
Week 4	n	44	42	30	37
Value	Mean(SD)	-1.95(1.87)	-1.88(2.97)	-1.50(2.32)	-1.88(2.21)
	95%CI	-2.52,-1.38	-2.81,-0.95	-2.37,-0.63	-2.61,-1.14
Week 8	n	44	41	31	37
Value	Mean(SD)	-1.98(1.86)	-1.82(3.28)	-1.63(2.28)	-1.95(2.01)
	95%CI	-2.54,-1.41	-2.85,-0.78	-2.46,-0.79	-2.62,-1.27
Week 12	n	43	41	30	37
Value	Mean(SD)	-1.79(1.75)	-1.94(3.55)	-1.32(2.70)	-1.97(2.60)
	95%CI	-2.33,-1.25	-3.06,-0.82	-2.32,-0.31	-2.84,-1.11
Week 16	n	43	41	30	34
Value	Mean(SD)	-1.55(2.02)	-2.40(3.78)	-1.47(2.34)	-1.97(2.63)
	95%CI	-2.17,-0.92	-3.60,-1.21	-2.34,-0.59	-2.89,-1.05
Week 20	n	42	41	28	31
Value	Mean(SD)	-1.81(2.05)	-2.15(3.18)	-1.95(2.89)	-1.58(2.59)
	95%CI	-2.45,-1.17	-3.15,-1.14	-3.07,-0.82	-2.53,-0.63
Week 24	n	41	36	29	31
Value	Mean(SD)	-1.30(2.10)	-1.76(3.61)	-1.02(2.39)	-1.68(2.49)
	95%CI	-1.97,-0.64	-2.99,-0.54	-1.93,-0.11	-2.59,-0.76
Week 28	n	39	36	29	30
Value	Mean(SD)	-1.05(1.85)	-1.63(2.66)	-1.26(2.41)	-1.62(2.42)
	95%CI	-1.65,-0.45	-2.52,-0.73	-2.18,-0.34	-2.52,-0.71
Week 32	n	34	34	28	30
Value	Mean(SD)	-1.24(1.72)	-1.81(3.32)	-1.20(2.60)	-1.62(3.05)
	95%CI	-1.83,-0.64	-2.97,-0.65	-2.21,-0.19	-2.75,-0.48
Week 36	n	34	34	27	30
Value	Mean(SD)	-2.12(2.14)	-1.84(2.77)	-1.11(2.26)	-2.35(2.51)
	95%CI	-2.87,-1.37	-2.81,-0.87	-2.01,-0.22	-3.29,-1.41
Week 40	n	35	32	27	27
Value	Mean(SD)	-1.09(2.00)	-1.75(2.22)	-0.61(2.74)	-1.63(2.26)
	95%CI	-1.77,-0.40	-2.55,-0.95	-1.69,0.47	-2.53,-0.73
Week 44	n	34	32	26	27
Value	Mean(SD)	-1.62(2.51)	-1.92(2.55)	-1.04(2.10)	-1.76(2.74)
	95%CI	-2.49,-0.74	-2.84,-1.00	-1.89,-0.19	-2.84,-0.68
Week 48	n	34	34	26	28
Value	Mean(SD)	-1.41(2.04)	-2.01(2.79)	-1.17(2.71)	-1.79(3.01)
	95%CI	-2.12,-0.70	-2.99,-1.04	-2.27,-0.08	-2.95,-0.62
Week 52	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	-0.84(2.27)	-2.00(2.42)	-1.21(2.37)	-1.80(2.96)
	95%CI	-1.63,-0.05	-2.84,-1.16	-2.17,-0.26	-2.97,-0.63

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-32 から引用

表 2.7.6.4-33 ΔIOPtime-match の推移（SCR-N 群のコホート別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4
Baseline	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-	-
Week 2	n	44	42	30	37
Value	Mean(SD)	-3.65(2.52)	-3.83(2.99)	-3.00(1.95)	-3.91(3.07)
	95%CI	-4.41,-2.88	-4.77,-2.90	-3.73,-2.27	-4.93,-2.88
Week 4	n	44	41	30	37
Value	Mean(SD)	-3.95(2.58)	-3.85(3.13)	-3.55(2.70)	-3.99(3.12)
	95%CI	-4.74,-3.17	-4.84,-2.86	-4.56,-2.54	-5.03,-2.95
Week 8	n	44	41	31	37
Value	Mean(SD)	-3.86(2.15)	-3.73(2.97)	-3.52(2.40)	-4.49(2.49)
	95%CI	-4.52,-3.21	-4.67,-2.80	-4.40,-2.63	-5.32,-3.66
Week 12	n	43	41	30	36
Value	Mean(SD)	-3.71(2.41)	-4.17(3.08)	-3.10(2.56)	-3.44(2.43)
	95%CI	-4.45,-2.97	-5.14,-3.20	-4.06,-2.14	-4.27,-2.62
Week 16	n	42	41	29	33
Value	Mean(SD)	-3.85(2.03)	-3.94(2.90)	-3.52(2.35)	-3.41(2.79)
	95%CI	-4.48,-3.21	-4.85,-3.02	-4.41,-2.62	-4.40,-2.42
Week 20	n	42	41	28	31
Value	Mean(SD)	-3.83(1.96)	-3.71(3.52)	-3.25(2.32)	-4.11(2.99)
	95%CI	-4.44,-3.22	-4.82,-2.60	-4.15,-2.35	-5.21,-3.02
Week 24	n	41	36	29	30
Value	Mean(SD)	-3.65(1.96)	-3.78(2.90)	-3.29(1.99)	-4.15(2.68)
	95%CI	-4.27,-3.03	-4.76,-2.80	-4.05,-2.54	-5.15,-3.15
Week 28	n	36	34	29	30
Value	Mean(SD)	-4.14(2.48)	-3.84(2.47)	-3.36(2.49)	-3.92(2.83)
	95%CI	-4.98,-3.30	-4.70,-2.98	-4.31,-2.42	-4.97,-2.86
Week 32	n	34	34	27	30
Value	Mean(SD)	-3.88(1.94)	-3.96(2.47)	-3.33(2.30)	-4.23(3.23)
	95%CI	-4.56,-3.20	-4.82,-3.09	-4.24,-2.43	-5.44,-3.03
Week 36	n	34	32	27	28
Value	Mean(SD)	-4.16(2.32)	-3.73(1.72)	-3.67(1.87)	-3.88(2.30)
	95%CI	-4.97,-3.35	-4.35,-3.11	-4.40,-2.93	-4.77,-2.98
Week 40	n	34	32	26	27
Value	Mean(SD)	-3.50(2.44)	-4.03(1.79)	-2.87(1.96)	-3.57(2.59)
	95%CI	-4.35,-2.65	-4.68,-3.39	-3.66,-2.07	-4.60,-2.55
Week 44	n	33	31	26	27
Value	Mean(SD)	-3.79(2.52)	-3.89(2.54)	-3.50(2.07)	-3.94(2.41)
	95%CI	-4.68,-2.90	-4.82,-2.95	-4.34,-2.66	-4.90,-2.99
Week 48	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	-4.06(2.59)	-4.07(2.94)	-3.12(2.55)	-3.69(2.74)
	95%CI	-4.96,-3.16	-5.10,-3.05	-4.14,-2.09	-4.77,-2.60
Week 52	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	-3.50(2.88)	-3.69(3.11)	-3.40(2.57)	-4.37(2.68)
	95%CI	-4.50,-2.50	-4.78,-2.61	-4.44,-2.37	-5.43,-3.31

(mmHg)

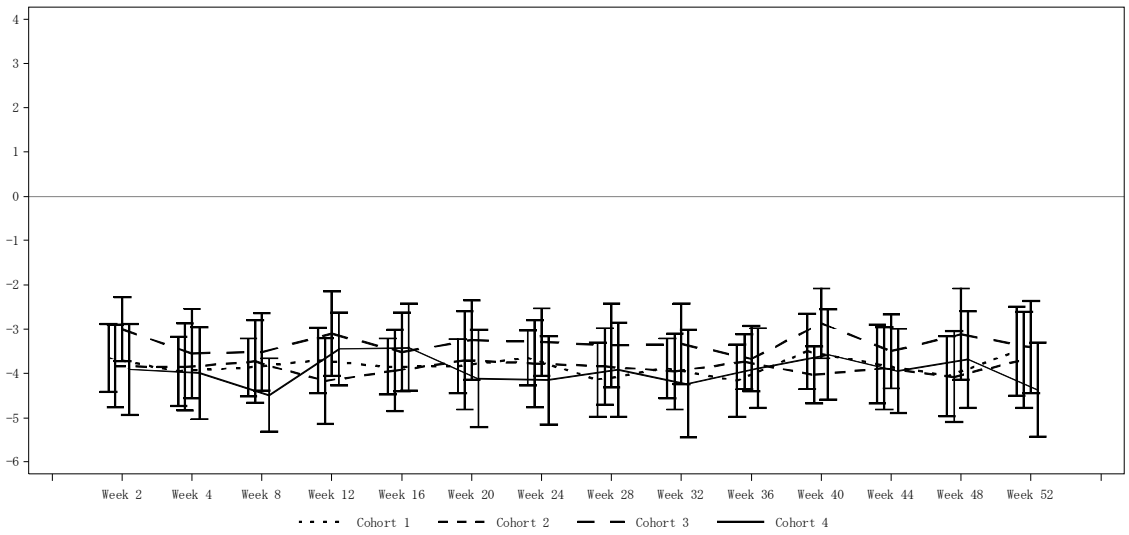
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-33 から引用

表 2.7.6.4-34 ΔIOPtime-match の推移
（SCR-N 群のコホート別、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
Baseline	n	46	42	31	38
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-	-	-
Week 2	n	44	42	30	37
Value	Mean(SD)	-2.55(1.73)	-2.91(2.60)	-2.20(1.73)	-2.89(2.26)
	95%CI	-3.07,-2.02	-3.72,-2.10	-2.85,-1.55	-3.64,-2.14
Week 4	n	44	41	30	37
Value	Mean(SD)	-2.95(1.85)	-2.89(2.87)	-2.53(2.15)	-2.93(2.32)
	95%CI	-3.52,-2.39	-3.80,-1.98	-3.33,-1.72	-3.70,-2.16
Week 8	n	44	41	31	37
Value	Mean(SD)	-2.92(1.50)	-2.77(2.88)	-2.57(2.05)	-3.22(1.95)
	95%CI	-3.38,-2.47	-3.68,-1.86	-3.32,-1.82	-3.87,-2.57
Week 12	n	43	41	30	36
Value	Mean(SD)	-2.75(1.64)	-3.05(3.06)	-2.21(2.21)	-2.65(1.88)
	95%CI	-3.26,-2.24	-4.02,-2.09	-3.03,-1.38	-3.29,-2.02
Week 16	n	42	41	29	33
Value	Mean(SD)	-2.71(1.40)	-3.17(3.10)	-2.50(2.11)	-2.70(2.16)
	95%CI	-3.15,-2.28	-4.15,-2.19	-3.30,-1.70	-3.47,-1.94
Week 20	n	42	41	28	31
Value	Mean(SD)	-2.82(1.43)	-2.93(3.13)	-2.60(2.36)	-2.85(2.21)
	95%CI	-3.27,-2.38	-3.91,-1.94	-3.51,-1.68	-3.66,-2.04
Week 24	n	41	36	29	30
Value	Mean(SD)	-2.48(1.68)	-2.77(2.99)	-2.16(1.79)	-2.88(2.18)
	95%CI	-3.00,-1.95	-3.78,-1.76	-2.84,-1.47	-3.69,-2.06
Week 28	n	36	34	29	30
Value	Mean(SD)	-2.57(1.55)	-2.75(2.26)	-2.31(2.12)	-2.77(2.03)
	95%CI	-3.09,-2.04	-3.54,-1.96	-3.12,-1.50	-3.52,-2.01
Week 32	n	34	34	27	30
Value	Mean(SD)	-2.56(1.46)	-2.88(2.74)	-2.16(2.07)	-2.93(2.59)
	95%CI	-3.07,-2.05	-3.84,-1.93	-2.98,-1.34	-3.89,-1.96
Week 36	n	34	32	27	28
Value	Mean(SD)	-3.14(1.93)	-2.90(1.82)	-2.39(1.87)	-3.18(1.88)
	95%CI	-3.81,-2.46	-3.55,-2.24	-3.13,-1.65	-3.91,-2.45
Week 40	n	34	32	26	27
Value	Mean(SD)	-2.32(1.89)	-2.89(1.58)	-1.75(2.15)	-2.60(1.83)
	95%CI	-2.98,-1.66	-3.46,-2.32	-2.62,-0.88	-3.32,-1.88
Week 44	n	33	31	26	27
Value	Mean(SD)	-2.67(2.24)	-2.95(2.18)	-2.27(1.87)	-2.85(2.10)
	95%CI	-3.47,-1.88	-3.75,-2.15	-3.02,-1.52	-3.68,-2.02
Week 48	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	-2.74(2.08)	-3.04(2.48)	-2.14(2.43)	-2.75(2.33)
	95%CI	-3.46,-2.01	-3.91,-2.18	-3.13,-1.16	-3.67,-1.83
Week 52	n	34	34	26	27
Value	Mean(SD)	-2.17(2.15)	-2.85(2.48)	-2.31(2.19)	-3.08(2.21)
	95%CI	-2.92,-1.42	-3.71,-1.98	-3.19,-1.42	-3.96,-2.21

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-34 から引用



(Mean + / - 95%CI, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-10 から引用

図 2.7.6.4-10 ΔIOPtime-match の推移図（SCR-N 群のコホート別、点眼 2 時間後）

(5) スクリーニング期使用可能薬を使用しなかった群における指定併用薬有無別の眼圧及び眼圧変化量の推移

1) 眼圧の推移

SCR-N 群における指定併用薬有無別の眼圧の各測定時点（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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-35～表 2.7.6.4-37 に示した。また、指定併用薬有無別の点眼 2 時間後の眼圧の推移図を図 2.7.6.4-11 に示した。

SCR-N 群における各測定時点のベースライン眼圧は指定併用薬の有無で大きな偏りはなかった。2 週以降の各時期及び測定時点で、いずれの群も眼圧平均値はベースラインに比べて低下した。

表 2.7.6.4-35 眼圧の推移（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	21	136
Value	Mean(SD)	20.19(3.12)	17.88(2.60)
Week 2	n	21	136
Value	Mean(SD)	18.00(3.41)	16.32(2.39)
Week 4	n	21	132
Value	Mean(SD)	18.33(3.53)	16.09(2.66)
Week 8	n	21	132
Value	Mean(SD)	17.98(3.63)	16.09(2.91)
Week 12	n	21	130
Value	Mean(SD)	17.76(3.48)	16.23(2.96)
Week 16	n	20	128
Value	Mean(SD)	17.55(3.26)	16.13(2.71)
Week 20	n	19	123
Value	Mean(SD)	18.21(3.63)	16.05(2.88)
Week 24	n	19	118
Value	Mean(SD)	18.66(4.07)	16.56(3.07)
Week 28	n	18	116
Value	Mean(SD)	18.78(4.22)	16.62(2.95)
Week 32	n	18	108
Value	Mean(SD)	18.72(4.45)	16.45(3.30)
Week 36	n	18	107
Value	Mean(SD)	17.33(2.78)	16.23(3.60)
Week 40	n	15	106
Value	Mean(SD)	17.80(2.93)	16.63(2.85)
Week 44	n	15	104
Value	Mean(SD)	18.00(4.26)	16.20(2.93)
Week 48	n	15	107
Value	Mean(SD)	17.77(4.30)	16.19(2.99)
Week 52	n	15	106
Value	Mean(SD)	17.50(4.24)	16.43(2.92)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-35 から引用

表 2.7.6.4-36 眼圧の推移（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	21	136
Value	Mean(SD)	19.02(3.22)	16.69(2.56)
Week 2	n	21	132
Value	Mean(SD)	13.95(2.75)	13.28(2.50)
Week 4	n	21	131
Value	Mean(SD)	14.02(2.71)	13.04(2.67)
Week 8	n	21	132
Value	Mean(SD)	14.17(3.07)	12.94(2.60)
Week 12	n	20	130
Value	Mean(SD)	14.40(3.22)	13.16(2.54)
Week 16	n	20	125
Value	Mean(SD)	14.70(3.70)	13.08(2.49)
Week 20	n	19	123
Value	Mean(SD)	14.21(3.62)	13.13(2.56)
Week 24	n	18	118
Value	Mean(SD)	14.22(3.57)	13.24(2.64)
Week 28	n	18	111
Value	Mean(SD)	14.50(3.73)	12.95(2.79)
Week 32	n	18	107
Value	Mean(SD)	13.89(3.34)	13.04(2.83)
Week 36	n	16	105
Value	Mean(SD)	14.47(3.18)	12.79(2.48)
Week 40	n	15	104
Value	Mean(SD)	13.70(3.36)	13.23(2.35)
Week 44	n	15	102
Value	Mean(SD)	13.53(2.97)	12.97(2.62)
Week 48	n	15	106
Value	Mean(SD)	14.03(3.14)	12.83(2.83)
Week 52	n	15	106
Value	Mean(SD)	13.00(2.86)	13.04(3.00)

(mmHg)

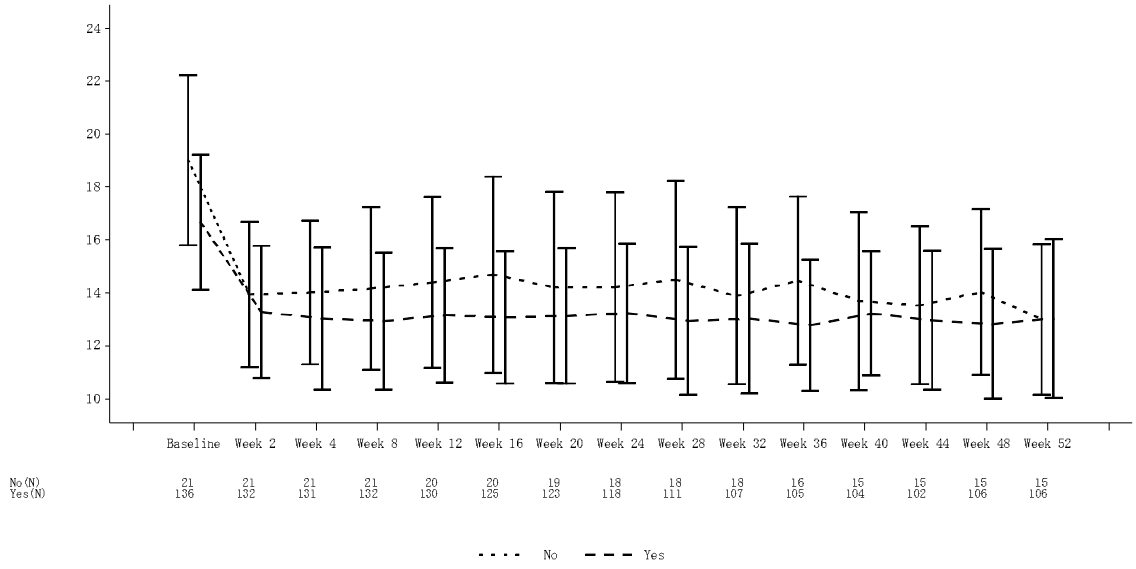
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-36 から引用

表 2.7.6.4-37 眼圧の推移
（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	21	136
Value	Mean(SD)	19.61(3.01)	17.28(2.44)
Week 2	n	21	132
Value	Mean(SD)	15.98(2.86)	14.78(2.26)
Week 4	n	21	131
Value	Mean(SD)	16.18(2.89)	14.56(2.44)
Week 8	n	21	132
Value	Mean(SD)	16.07(3.19)	14.51(2.54)
Week 12	n	20	130
Value	Mean(SD)	16.08(3.22)	14.70(2.49)
Week 16	n	20	125
Value	Mean(SD)	16.13(3.19)	14.60(2.39)
Week 20	n	19	123
Value	Mean(SD)	16.21(3.37)	14.59(2.48)
Week 24	n	18	118
Value	Mean(SD)	16.46(3.74)	14.90(2.65)
Week 28	n	18	111
Value	Mean(SD)	16.64(3.73)	14.75(2.59)
Week 32	n	18	107
Value	Mean(SD)	16.31(3.58)	14.78(2.84)
Week 36	n	16	105
Value	Mean(SD)	15.78(2.79)	14.40(2.53)
Week 40	n	15	104
Value	Mean(SD)	15.75(2.94)	14.90(2.36)
Week 44	n	15	102
Value	Mean(SD)	15.77(3.53)	14.60(2.60)
Week 48	n	15	106
Value	Mean(SD)	15.90(3.57)	14.52(2.69)
Week 52	n	15	106
Value	Mean(SD)	15.25(3.41)	14.73(2.74)

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-37 から引用



(Mean + / - SD, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-11 から引用

図 2.7.6.4-11 眼圧の推移図（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

2) 眼圧変化量の推移

SCR-N 群における指定併用薬有無別のΔIOPtime-match 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）の時期別推移について、それぞれ表 2.7.6.4-38～表 2.7.6.4-40 に示した。また、スクリーニング期使用可能薬別の点眼 2 時間後のΔIOPtime-match の推移図を図 2.7.6.4-12 に示した。

2 週以降の各時期及び測定時点で、指定併用薬を使用した群及び使用しなかった群ともにΔIOPtime-match の平均値は負の値を示した。指定併用薬を使用した群では全ての時期及び測定時点で、指定併用薬を使用しなかった群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、治療期における眼圧下降効果は維持された。

表 2.7.6.4-38 ΔIOPtime-match の推移（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、朝点眼直前）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	21	136
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-
Week 2	n	21	136
Value	Mean(SD)	-2.19(2.21)	-1.56(2.18)
	95%CI	-3.20,-1.18	-1.93,-1.19
Week 4	n	21	132
Value	Mean(SD)	-1.86(2.25)	-1.82(2.39)
	95%CI	-2.88,-0.83	-2.23,-1.41
Week 8	n	21	132
Value	Mean(SD)	-2.21(1.60)	-1.80(2.51)
	95%CI	-2.94,-1.49	-2.23,-1.37
Week 12	n	21	130
Value	Mean(SD)	-2.43(2.45)	-1.68(2.74)
	95%CI	-3.54,-1.32	-2.15,-1.20
Week 16	n	20	128
Value	Mean(SD)	-2.45(2.76)	-1.77(2.81)
	95%CI	-3.74,-1.16	-2.26,-1.28
Week 20	n	19	123
Value	Mean(SD)	-1.89(2.44)	-1.88(2.72)
	95%CI	-3.07,-0.72	-2.37,-1.40
Week 24	n	19	118
Value	Mean(SD)	-1.45(2.49)	-1.45(2.74)
	95%CI	-2.65,-0.25	-1.95,-0.95
Week 28	n	18	116
Value	Mean(SD)	-1.22(2.59)	-1.40(2.29)
	95%CI	-2.51,0.07	-1.82,-0.98
Week 32	n	18	108
Value	Mean(SD)	-1.28(3.42)	-1.50(2.60)
	95%CI	-2.98,0.42	-2.00,-1.01
Week 36	n	18	107
Value	Mean(SD)	-2.67(2.70)	-1.75(2.40)
	95%CI	-4.01,-1.33	-2.21,-1.29
Week 40	n	15	106
Value	Mean(SD)	-1.93(2.48)	-1.18(2.28)
	95%CI	-3.31,-0.56	-1.62,-0.74
Week 44	n	15	104
Value	Mean(SD)	-1.73(2.74)	-1.59(2.45)
	95%CI	-3.25,-0.22	-2.06,-1.11
Week 48	n	15	107
Value	Mean(SD)	-1.97(2.46)	-1.57(2.66)
	95%CI	-3.33,-0.60	-2.07,-1.06
Week 52	n	15	106
Value	Mean(SD)	-2.23(2.48)	-1.35(2.51)
	95%CI	-3.61,-0.86	-1.83,-0.87

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-38 から引用

表 2.7.6.4-39 ΔIOPtime-match の推移（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	21	136
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-
Week 2	n	21	132
Value	Mean(SD)	-5.07(2.83)	-3.41(2.61)
	95%CI	-6.36,-3.78	-3.86,-2.96
Week 4	n	21	131
Value	Mean(SD)	-5.00(2.52)	-3.67(2.89)
	95%CI	-6.15,-3.85	-4.17,-3.17
Week 8	n	21	132
Value	Mean(SD)	-4.86(2.03)	-3.76(2.57)
	95%CI	-5.78,-3.93	-4.20,-3.32
Week 12	n	20	130
Value	Mean(SD)	-4.38(1.78)	-3.54(2.74)
	95%CI	-5.21,-3.54	-4.01,-3.06
Week 16	n	20	125
Value	Mean(SD)	-4.08(2.90)	-3.65(2.46)
	95%CI	-5.43,-2.72	-4.08,-3.21
Week 20	n	19	123
Value	Mean(SD)	-4.66(3.00)	-3.60(2.71)
	95%CI	-6.11,-3.21	-4.09,-3.12
Week 24	n	18	118
Value	Mean(SD)	-4.53(2.64)	-3.59(2.35)
	95%CI	-5.84,-3.21	-4.02,-3.16
Week 28	n	18	111
Value	Mean(SD)	-4.25(3.12)	-3.77(2.45)
	95%CI	-5.80,-2.70	-4.23,-3.30
Week 32	n	18	107
Value	Mean(SD)	-4.86(3.42)	-3.70(2.29)
	95%CI	-6.56,-3.16	-4.14,-3.26
Week 36	n	16	105
Value	Mean(SD)	-4.25(2.35)	-3.81(2.02)
	95%CI	-5.50,-3.00	-4.20,-3.42
Week 40	n	15	104
Value	Mean(SD)	-4.83(2.36)	-3.33(2.15)
	95%CI	-6.14,-3.53	-3.75,-2.91
Week 44	n	15	102
Value	Mean(SD)	-5.00(2.34)	-3.61(2.35)
	95%CI	-6.29,-3.71	-4.07,-3.15
Week 48	n	15	106
Value	Mean(SD)	-4.50(2.75)	-3.67(2.70)
	95%CI	-6.02,-2.98	-4.19,-3.15
Week 52	n	15	106
Value	Mean(SD)	-5.53(2.45)	-3.47(2.79)
	95%CI	-6.89,-4.17	-4.01,-2.93

(mmHg)

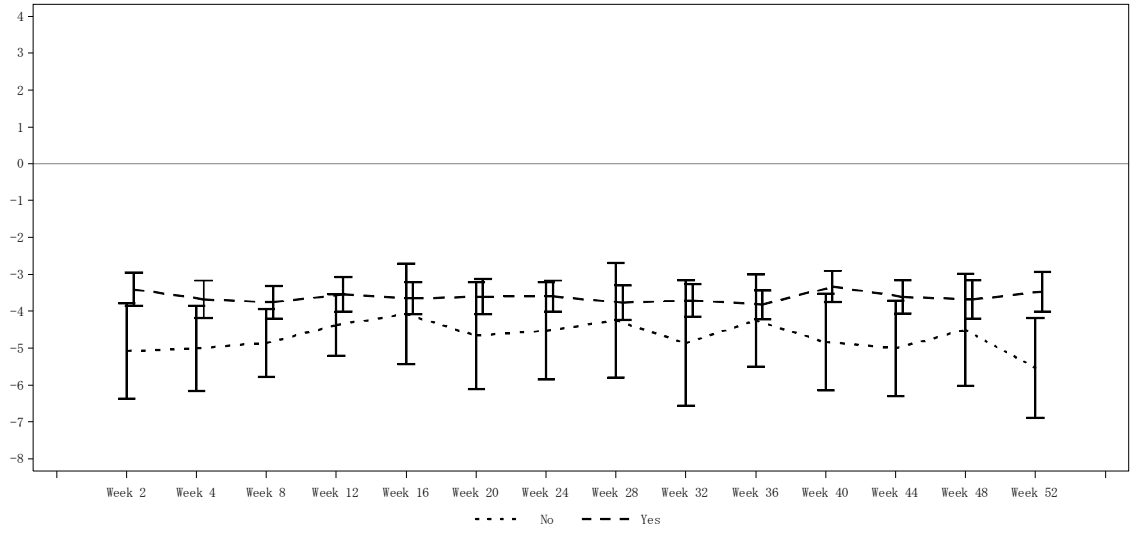
K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-39 から引用

表 2.7.6.4-40 ΔIOPtime-match の推移
（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均）

Visit Variable	Statistic	No	Yes
Baseline	n	21	136
Value	Mean(SD)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
	95%CI	-	-
Week 2	n	21	132
Value	Mean(SD)	-3.63(1.97)	-2.51(2.12)
	95%CI	-4.53,-2.73	-2.87,-2.14
Week 4	n	21	131
Value	Mean(SD)	-3.43(2.12)	-2.75(2.34)
	95%CI	-4.39,-2.46	-3.16,-2.35
Week 8	n	21	132
Value	Mean(SD)	-3.54(1.58)	-2.78(2.21)
	95%CI	-4.26,-2.82	-3.16,-2.40
Week 12	n	20	130
Value	Mean(SD)	-3.31(1.49)	-2.61(2.36)
	95%CI	-4.01,-2.61	-3.02,-2.20
Week 16	n	20	125
Value	Mean(SD)	-3.26(2.26)	-2.72(2.28)
	95%CI	-4.32,-2.20	-3.13,-2.32
Week 20	n	19	123
Value	Mean(SD)	-3.28(2.24)	-2.74(2.36)
	95%CI	-4.35,-2.20	-3.16,-2.32
Week 24	n	18	118
Value	Mean(SD)	-2.92(2.25)	-2.52(2.21)
	95%CI	-4.04,-1.80	-2.92,-2.12
Week 28	n	18	111
Value	Mean(SD)	-2.74(2.28)	-2.58(1.94)
	95%CI	-3.87,-1.60	-2.95,-2.22
Week 32	n	18	107
Value	Mean(SD)	-3.07(2.89)	-2.58(2.15)
	95%CI	-4.51,-1.63	-2.99,-2.17
Week 36	n	16	105
Value	Mean(SD)	-3.59(1.92)	-2.81(1.86)
	95%CI	-4.62,-2.57	-3.17,-2.45
Week 40	n	15	104
Value	Mean(SD)	-3.38(1.83)	-2.27(1.85)
	95%CI	-4.40,-2.37	-2.63,-1.91
Week 44	n	15	102
Value	Mean(SD)	-3.37(2.14)	-2.60(2.09)
	95%CI	-4.55,-2.18	-3.01,-2.19
Week 48	n	15	106
Value	Mean(SD)	-3.23(2.12)	-2.62(2.35)
	95%CI	-4.41,-2.06	-3.07,-2.17
Week 52	n	15	106
Value	Mean(SD)	-3.88(1.73)	-2.41(2.29)
	95%CI	-4.84,-2.92	-2.85,-1.97

(mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)表 11-40 から引用



(Mean + / - 95%CI, mmHg)

K-232-03(資料 5.3.5.2-1)図 11-12 から引用

図 2.7.6.4-12 ΔIOPtime-match の推移図（SCR-N 群の指定併用薬の有無別、点眼 2 時間後）

(6) PPS 及び部分集団の検討

PPS の検討結果は FAS と大きく異なることはなく、PPS から除外された被験者の影響は小さいと考えた。

部分集団として FAS の有効性評価対象眼での眼圧及びΔIOPtime-match について、被験者全体の年齢別、性別、対象疾患別、ベースライン眼圧別、各指定併用薬の有無別で差異を検討した。同意取得時の年齢別（＜65、65≤）、性別（男性、女性）、対象疾患別［POAG（広義）、落屑緑内障、OH］、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（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI、EP2 作動薬）で、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た。また、部分集団の群間で大きな違いを認めなかった。

(7) 有効性の結論

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 と併用したとき等において、併用薬なし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。

2.7.6.4.7 安全性の評価

治療期に移行した 179 例中 141 例が 52 週を完了し、中止した 38 例の治験薬投与中止までの期間は治験薬投与から 0～4 週が 4 例、4～8 週が 0 例、8～12 週が 4 例、12～16 週が 6 例、16～20 週が 1 例、20～24 週が 4 例、24～28 週が 3 例、28～32 週が 4 例、32～36 週が 5 例、36～40 週が 4 例、40～44 週が 2 例、44～48 週が 1 例であった。また、コホート別及びスクリーニング期使用可能薬別で、それぞれ大きな違いを認めなかった。被験者全体の投与期間は、中央値が 365.0 日、最小値が 4 日であった。

(1) 有害事象

1) 有害事象の表示

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 2.7.6.4-41、表 2.7.6.4-42 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。

被験者全体で発現した有害事象を SOC 別にみると、眼障害が最も多く、148 例 328 件（82.7%）であった。PT 別で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。

死亡例は発現せず、重篤な有害事象は 4 例 5 件（血栓性脳梗塞、鼡径ヘルニア、前立腺癌、橈骨骨折、膝蓋骨骨折）が認められたが、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

コホート別及びスクリーニング期使用可能薬別の有害事象及び副作用の発現頻度、程度の分布、発現時期は、コホート間及び群間で大きく異なることはなかった。また、性別、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、ROCK 阻害薬以外の前治療薬の使用歴の有無、ROCK 阻害薬の使用歴の有無、ROCK 阻害薬に起因する結膜及び眼瞼の炎症性疾患の罹患歴の有無、結膜及び眼瞼の炎症性疾患の罹患歴の有無、指定併用薬投与の有無、指定併用薬（PG 関連薬）投与の有無、指定併用薬（β 遮断薬）投与の有無、指定併用薬（CAI）投与の有無、指定併用薬（EP2 作動薬）投与の有無、アレルギー歴の有無、

新型コロナウイルスワクチン接種の有無別における有害事象及び副作用の発現頻度は、被験者数が極端に少ない部分集団を除いて、部分集団別で大きく異なることはなかった。

表 2.7.6.4-41 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）

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 2.7.6.4-41 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（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 2.7.6.4-41 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（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]
細菌性外陰膣炎	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 2.7.6.4-41 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（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]
【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]

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 2.7.6.4-41 SOC、PT 別の有害事象集計（被験者全体及びコホート別）（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】	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 2.7.6.4-42 SOC、PT 別の副作用集計（被験者全体及びコホート別）

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]

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 2.7.6.4-42 SOC、PT 別の副作用集計（被験者全体及びコホート別）（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】	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]
【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

2) 有害事象の分析

(a) 有害事象及び副作用の程度別集計

被験者全体における高度の有害事象は、1 例（0.6%）1 件（膝蓋骨骨折 1 件）で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、単径ヘルニア 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、コホート別及びスクリーニング期使用可能薬別における有害事象及び副作用の程度の分布は、コホート間及び群間で大きく異なることはなかった。

(b) 有害事象及び副作用の発現時期別集計

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、いずれも 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。

発現率 2%以上の PT 別の有害事象は、表 2.7.6.4-43 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 2.7.6.4-44 に示す通り、同様の傾向で

あった。また、コホート別及びスクリーニング期使用可能薬別における有害事象及び副作用の発現時期の傾向は、コホート間及び群間で大きく異なることはなかった。

表 2.7.6.4-43 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 2.7.6.4-44 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

(c) 治験中止の原因となった有害事象

治験中止の原因となった有害事象は、被験者全体で 36 例（20.1%）に 47 件（アレルギー性結膜炎 16 件、眼瞼炎 9 件、結膜充血 8 件、結膜炎 3 件、心房細動、回転性めまい、結膜濾胞、結膜出血、ドライアイ、眼そう痒症、膝蓋骨骨折、脳出血、そう痒症、高血圧、低血圧、各 1 件）であった。程度は、膝蓋骨骨折 1 件が高度、結膜充血 4 件、アレルギー性結膜炎 4 件、眼瞼炎 2 件が中等度と判定された以外は全て軽度であった。

治験中止の原因となった副作用は、被験者全体で 34 例（19.0%）に 44 件（アレルギー性結膜炎 16 件、眼瞼炎 9 件、結膜充血 8 件、結膜炎 3 件、回転性めまい、結膜濾胞、結膜出血、ドライアイ、眼そう痒症、そう痒症、高血圧、低血圧、各 1 件）であった。

転帰は、心房細動（関連なし、通常診療にて経過観察）の 1 件を除いて回復又は軽快であった。

(d) 結膜充血

被験者全体で頻度が最も高かった結膜充血の程度別集計を表 2.7.6.4-45 に、結膜充血の発現パターン別集計を表 2.7.6.4-46、結膜充血の時期別集計を表 2.7.6.4-47 に示した。

結膜充血の程度は有害事象及び副作用ともに中等度 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かった。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った。転帰は、2 例 2 件が未回復であった。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 2.7.6.4-45 結膜充血の程度別集計（被験者全体、有害事象及び副作用）

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]

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 2.7.6.4-46 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）

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]

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 2.7.6.4-47 結膜充血の時期別集計（被験者全体、有害事象及び副作用）

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]

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

(e) アレルギー・炎症関連の眼障害

グラナテック点眼液 0.4%の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は、被験者全体で 99 例 161 件（55.3%）発現し、そのうち 80 例 126 件（44.7%）［アレルギー性結膜炎 33 例 41 件（18.4%）、眼瞼炎 31 例 36 件（17.3%）、点状角膜炎 14 例 20 件（7.8%）、結膜炎 11 例 13 件（6.1%）、眼そう痒症 7 例 7 件（3.9%）、角膜後面沈着物 2 例 2 件（1.1%）、結膜濾胞 1 例 2 件（0.6%）、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 例 1 件（0.6%）］が副作用と判断された。

被験者全体におけるアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の時期別集計を表 2.7.6.4-48、アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象累積発現率の推移（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.6.4-13 に示した。時期別の有害事象発現率は、0～12 週で 36 例 45 件（20.1%）、12～24 週で 37 例 45 件（21.4%）、24～36 週で 30 例 39 件（18.4%）、36～48 週で 23 例 25 件（15.2%）、48～52 週で 6 例 7 件（4.2%）であり、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、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。また、中等度の有害事象はアレルギー性結膜炎が 7 例 7 件（3.9%）、眼瞼炎が 3 例 3 件（1.7%）、点状角膜炎が 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。

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を表 2.7.6.4-49、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発現の累積発現率の推移（Kaplan-Meier プロット）を図 2.7.6.4-14 に示した。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 30 件（14.5%）であった。PT 別では、アレルギー性結膜炎 16 例 16 件（8.9%）、眼瞼炎 9 例 9 件（5.0%）、結膜炎 3 例 3 件（1.7%）、結膜濾胞 1 例 1 件（0.6%）、眼そう痒症 1 例 1 件（0.6%）であった。副作用も同様であった。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の累積発現率を示す Kaplan-Meier プロットより、これらの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、その後は発現するまでの期間に一定の傾向は認められなかった。

アレルギー・炎症関連の眼障害の転帰は、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 26 例 30 件全てが回復した。また、有害事象の発現後の処置では、67 例 96 件が処置あり、32 例 65 件が無処置であった。

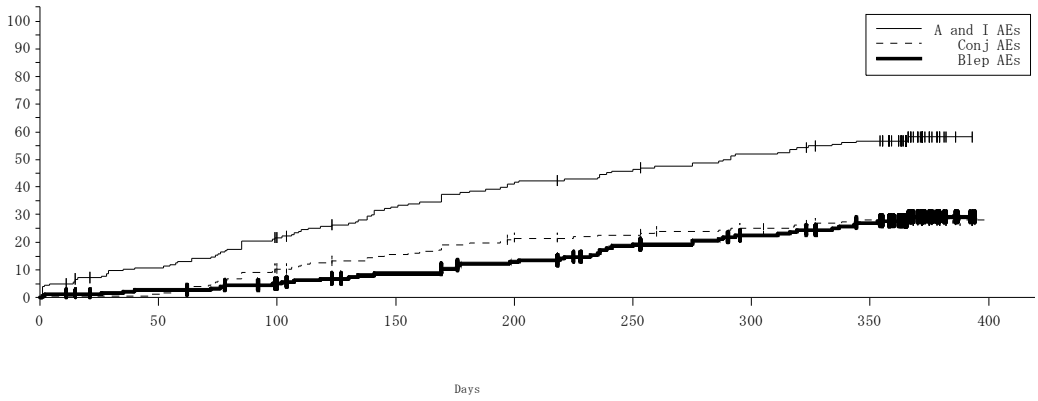
コホート別及びスクリーニング期使用可能薬別におけるアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現時期・程度は、コホート間及び群間で大きく異なることはなかった。また、性別等の部分集団別のアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現頻度は、被験者数が極端に少ない部分集団を除いて、部分集団別で大きく異なることはなかった。

表 2.7.6.4-48 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）］

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



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

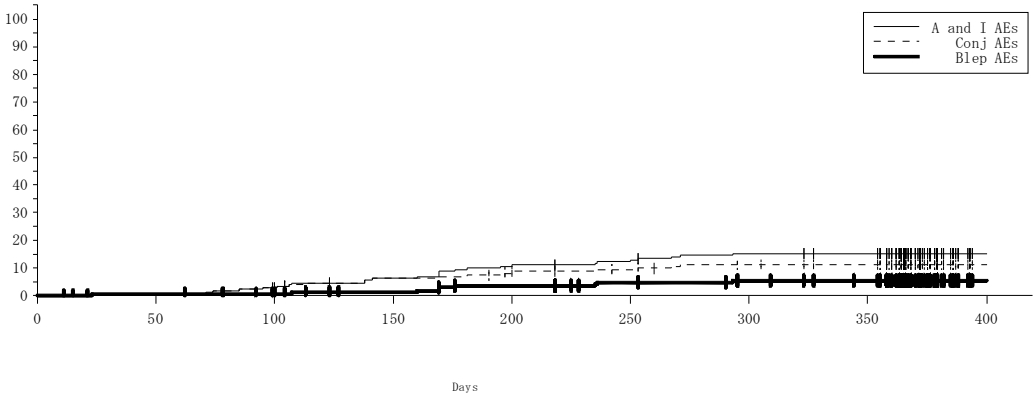
図 2.7.6.4-13 アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象の累積発現率
（Kaplan-Meier プロット、被験者全体）

表 2.7.6.4-49 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）］

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



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 2.7.6.4-14 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）

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

本治験では死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は 4 例 5 件認められ、事象の概要を被験者ごとに以下に示した。

- アテローム血栓性脳梗塞

被験者識別コード：[redacted]

投与群：コホート 1（本剤 2 回/日、ラタノプロスト点眼液 0.005% 1 回/日）

性別：男性、年齢（歳）[*1]：7[redacted]

病歴：白内障、高血圧、高尿酸血症、動脈閉塞性疾患、季節性アレルギー、糖尿病、脂質異常症、背部痛、便秘

有害事象名（基本語）[*2]：血栓性脳梗塞

重篤度：重篤、程度：中等度

発現時期（day）[*3]：71、持続期間（day）[*4]：147、転帰：軽快

治験薬との関連性：関連なし

有害事象に対する処置：あり（薬物治療：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）

前治療薬：ラタノプロスト
併用薬[*5]：ラタノプロスト、ピレノキシン、テルミサルタン錠 40 mg、アムロジピンベシル塩酸塩 OD 錠 2.5 mg、アロプリノール錠 100mg、ケトプロフェン L テープ、ケトプロフェンテープ 20 mg、フルスルチアミン塩酸塩錠 50 mg
その他の有害事象：結膜充血、結膜炎、上咽頭炎、角膜炎、アレルギー性結膜炎、皮膚炎

経緯：

Day -44*	同意取得
20[redacted]	治験薬投与開始（0 週）
Day 57*	治療期 8 週時検査実施
Day 73*	脳梗塞にて他院に入院。治験薬投与は継続
Day 92*	退院
Day 94*	実施医療機関を受診。後遺症はほとんどなく治験継続に問題ないこと及び本人の継続意思を確認し治療期 12 週時検査を実施。また、被験者よりDay 71* に右手足に力が入らなかったことを聴取したため発現日を変更
Day 113*	治療期 16 週時検査実施
Day 169*	治療期 24 週時検査実施
Day 204*	他の有害事象（アレルギー性結膜炎）のため治験薬投与中止
Day 218*	中止時検査実施。Day 92* 退院時に治癒に近い状態であり、その後変化がないため追跡終了

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との関連性については、基礎疾患によるものと考え、「関連なし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
治験責任医師等の判断は妥当と考える。

*1: 同意取得時
*2: MedDRA/J version 24.0
*3: 治験薬投与開始日を 1 日目として起算
*4: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
*5: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

- 単径ヘルニア、前立腺癌
  被験者識別コード：[redacted]

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

投与群：コホート 3（本剤 2 回/日、ドルゾラミド・チモロールマレイン酸塩配合点眼液 2 回/日、トラボプロスト点眼液 0.004% 1 回/日）
性別：男性、年齢（歳）[*1]：6[redacted]
病歴：高血圧、脊椎すべり症、眼瞼色素沈着、ドライアイ、白内障、結膜充血、前立腺特異性抗原異常

有害事象名（基本語）[*2]：鼠径ヘルニア
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）[*3]：197、持続期間（day）[*4]：90、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
有害事象に対する処置：あり（手術、薬物治療：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）
前治療薬：トラボプロスト、ドルモロール配合点眼液、ブリモニジン酒石酸塩
併用薬[*5]：アジルサルタン 20 mg、ドルモロール配合点眼液、トラボプロスト、ロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤注射液 3.6 単位、プリジノールメシル酸塩注 2 mg、ヒドロクロロチアジド錠 12.5 mg、エペリゾン塩酸塩錠 50 mg 、ケトプロフェンテープ 40 mg、シルニジピン 5 mg、メコバラミン錠 500 ug、プロペト 、L-システイン錠 40 mg、アスコルビン酸 200 mg・パントテン酸カルシウム 3 mg 錠
その他の有害事象：椎間板突出、尿潜血陽性、尿蛋白、血尿、前立腺癌、注射部位疼痛、高コレステロール血症、網膜滲出物

経緯：
Day -35*　同意取得
20[redacted]/[redacted]/[redacted]　治験薬投与開始（0 週）

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Day 197*	他院泌尿器科受診。鼠径ヘルニアを指摘され、他院外科を紹介される
Day 204*	他院外科受診。手術が必要と指摘され、翌週手術となる
Day 211*	他院外科入院。腹腔鏡下鼠径ヘルニア根治術を実施
Day 213*	他院外科退院
Day 224*	治療期 32 週の規定来院。手術は完了しており、経過観察中であるため、転帰は軽快とする
Day 271*	腹腔鏡下鼠径ヘルニア根治術の経過観察のため、念のために大腸内視鏡検査実施。結果に問題なし
Day 287*	経過観察のため、他院外科受診。問題なく観察終了し、転帰が回復となった

因果関係判定の治験責任医師等の見解：

治験薬との関連性については、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、「関連なし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：

治験責任医師等の判断は妥当と考える。

有害事象名（基本語）[*2]：前立腺癌

重篤度：重篤、程度：中等度

発現時期（day）[*3]：246、持続期間（day）[*4]：140 、転帰：軽快

治験薬との関連性：関連なし

有害事象に対する処置：あり（手術、薬物治療：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

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

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）

前治療薬：トラボプロスト、ドルモロール配合点眼液、ブリモニジン酒石酸塩

併用薬[*5]：ドルモロール配合点眼液、トラボプロスト、ロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg、レバミピド錠 100 mg、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤注射液 3.6 単位、プリジノールメシル酸塩注 2 mg、ヒドロクロロチアジド錠 12.5 mg、エペリゾン塩酸塩錠 50 mg 、ケトプロフェンテープ 40 mg、アセトアミノフェン錠 500 mg、シルニジピン 5 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 72mL、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、メコバラミン錠 500 ug、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、 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、プロペト、リドカイン塩酸塩水和物注 5 mL 1%、ブピバカイン塩酸塩水和物注脊麻用 4 mL 0.5%、 ソルデム 3A 輸液 1000 mL、ラクテック G 輸液 1000 mL、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物静注 50 mg、トラネキサム酸 注 5 mL 5%、L-システイン錠 40 mg、コミナティ筋注、アスコルビン酸 200 mg・パントテン酸カルシウム 3 mg 錠

その他の有害事象：椎間板突出、尿潜血陽性、尿蛋白、鼠径ヘルニア、血尿、注射部位疼痛、高コレステロール血症、網膜滲出物

経緯：

Day -35*	同意取得
20[redacted]	治験薬投与開始（0 週）
Day 190*	他院内科受診時、前立腺特異抗原 PSA の値が 2 年連続高値であるという指摘を受け、他院泌尿器科を紹介される
Day 197*	他院泌尿器科受診。鼠径ヘルニアの治療を優先するため、6 月に検査入院となる
Day 238*	検査入院
Day 239*	退院（検査入院）
Day 246*	検査の結果、前立腺癌を指摘される
Day 340*	入院
Day 341*	前立腺悪性腫瘍手術実施
Day 350*	退院
Day 365*	治療期 52 週規定来院。退院後は外来にて経過観察中

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Day 386*　　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と判断した

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との関連性については､作用機序より考えにくいこと､治験開始前よりPSA高値を指摘されていたことから、「関連なし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
治験責任医師等の判断は妥当と考える。

*1: 同意取得時
*2: MedDRA/J version 24.0
*3: 治験薬投与開始日を1日目として起算
*4: 発現日を1日目として転帰確認日までの期間を算出
*5: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

- 右橈骨遠位端骨折

被験者識別コード：[redacted]
投与群：コホート4（本剤 2回/日）
性別：女性、年齢（歳）*1：7[redacted]
病歴：胃食道逆流性疾患、高血圧、高尿酸血症、不整脈、浮動性めまい、頭痛、眼精疲労、白内障、季節性アレルギー
有害事象名（基本語）*2：橈骨骨折
重篤度：重篤、程度：中等度
発現時期（day）*3：82、持続期間（day）*4：122、転帰：回復
治験薬との関連性：関連なし
有害事象に対する処置：あり（手術、薬物治療：セレコキシブ）
前治療薬：なし
併用薬*5：トリメブチンマレイン酸塩 100 mg、シアノコバラミン、エソメプラゾールマグネシウム水和物 20 mg、アルギン酸ナトリウム 5%、スピロノラクトン、テルミサルタン、フェブキソスタット、ベニジピン塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg 錠
その他の有害事象：なし

経緯：

Day -24*	同意取得
20[redacted]	治験薬投与開始（0週）
Day 82*	自宅にて椅子から転倒し右腕骨折
Day 83*	他院受診

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

Day 91*	他院入院。当日夜から治験薬投与中断
Day 92*	右腕骨折部位手術実施
Day 97*	他院を退院。症状は回復傾向であり治験継続は問題ないと判断 当日夜から治験薬投与再開
Day 185*	他院へのリハビリ通院終了
Day 204*	治療期 28 週時検査実施、橈骨骨折は回復と判断

因果関係判定の治験責任医師等の見解：
治験薬との関連性については、椅子から落ちたためであることから、「関連なし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：
治験責任医師等の判断は妥当と考える。

*1: 同意取得時
*2: MedDRA/J version 24.0
*3: 治験薬投与開始日を 1 日目として起算
*4: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出
*5: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

- 右膝蓋骨骨折
  被験者識別コード：[redacted]
  投与群：コホート 4（本剤 2 回/日、ブリンゾラミド点眼液 1 % 2 回/日）
  性別：男性、年齢（歳）[*1]：7[redacted]
  病歴：ドライアイ、高脂血症、高血圧、脳梗塞、変形性脊椎症

  有害事象名（基本語）[*2]：膝蓋骨骨折
  重篤度：重篤、程度：高度
  発現時期（day）[*3]：260、持続期間（day）[*4]：67、転帰：軽快
  治験薬との関連性：関連なし
  有害事象に対する処置：あり（手術、薬物治療：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）
  前治療薬：アゾルガ配合懸濁性点眼液、ブリンゾラミド
  併用薬[*5]：ブリンゾラミド、精製ヒアルロン酸ナトリウム 0.1%、ロスバスタチンカルシウム錠 2.5 mg、カンデサルタンシレキセチル錠 8 mg、バファリン配合錠 A81、ロキソプロフェンナトリウム水和物パップ 100 mg、インフルエンザ HA ワクチン、 アスピリン錠 100 mg
  その他の有害事象：結膜充血、眼刺激、眼挫傷、骨粗鬆症

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

経緯：

Day -28*	同意取得
20[redacted]	治験薬投与開始（0 週）
Day 260*	午前 11 時頃段差にて躓き、右膝蓋骨骨折。当日中に他院にて手術し、約 2 か月の入院となる。当日治験薬は午前 8 時に点眼しており、ふらつき・めまいはなかった
Day 270*	リハビリに特化している病院に転院。被験者より右膝蓋骨骨折の治療を優先したく、治験の継続は困難であるとの申し出があったため、治験中止を判断し、治験薬及び指定併用薬（ブリンゾラミド）の使用を中止とした
Day 308*	退院
Day 313*	退院されたことから右膝蓋骨骨折の転帰は軽快とする
Day 327*	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

因果関係判定の治験責任医師等の見解：

治験薬との関連性については、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であることから、「関連なし」と判断した。

因果関係判定根拠に関する依頼者の見解：

治験責任医師等の判断は妥当と考える。

*1: 同意取得時

*2: MedDRA/J version 24.0

*3: 治験薬投与開始日を 1 日目として起算

*4: 発現日を 1 日目として転帰確認日までの期間を算出

*5: 有害事象発現までに使用していた薬剤のみ記載

(3) 臨床検査

臨床検査値の治療期開始時に対する変化の検討では、Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討で有意な変動や基準値の上限又は下限を超える変動が散見されたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。

(4) バイタルサイン及び眼科的検査

血圧・脈拍数測定の治療期開始時に対する変化の検討では、Wilcoxon 符号付順位検定に基づく検討で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。

眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査、視野検査、角膜厚測定、角膜内皮細胞密度測定、角膜内皮細胞形態観察）の治療期開始時に対する変化の検討では、特筆すべき事項はなかった。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

(5) 安全性の結論

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と併用したとき等において、主な有害事象として、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎を認めた。結膜充血は、ほとんどが軽度で、多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返す一過性の事象であり、本剤の使用にあたって大きな問題にはならないと考えた。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は、本治験での主な中止原因であったものの、多くが軽度であり、高度や重篤な事象はなく、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、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、本剤が原因で中止に至った有害事象は回復又は軽快する可逆性の事象であった。各検査値の変動等も含め、投与期間を通じて本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

2.7.6.4.8 結論

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と併用したとき等において、併用薬なし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。また、主な有害事象として、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎を認めた。結膜充血は、ほとんどが軽度で、多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返す一過性の事象であり、本剤の使用にあたって大きな問題にはならないと考えた。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は、本治験での主な中止原因であったものの、多くが軽度であり、高度や重篤な事象はなく、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、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、本剤が原因で中止に至った有害事象は回復又は軽快する可逆性の事象であった。各検査値の変動等も含め、投与期間を通じて本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。