

**アゾルガ特定使用成績調査
(CURJ984A1401, 緑内障, 高眼圧症) の最終集計結果
(再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、アゾルガ特定使用成績調査 (CURJ984A1401, 緑内障, 高眼圧症) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2014年9月～2019年5月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2019年4月改訂 (第4版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合
緑内障, 高眼圧症

【用法及び用量】

1回1滴, 1日2回点眼する。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

Table of contents

	Table of contents.....	2
	List of tables.....	3
	List of figures.....	4
1	調査の要約.....	5
2	略号一覧.....	8
3	結果.....	9
	3.1 対象患者及び施設数.....	9
	3.2 症例構成.....	9
	3.3 患者背景.....	10
	3.4 本剤の投与状況.....	13
	3.4.1 中止症例.....	14
	3.5 観察期間.....	14
	3.6 安全性.....	15
	3.6.1 有害事象発現状況.....	15
	3.6.2 観察期間内及び追跡期間別の有害事象の転帰.....	17
	3.6.3 投与中止に至った有害事象.....	18
	3.6.4 重篤な有害事象発現状況.....	19
	3.6.5 副作用発現状況.....	20
	3.6.6 前治療薬（緑内障・高眼圧症治療薬）別の副作用の発現状況.....	24
	3.6.7 併用薬（緑内障・高眼圧症治療薬）別の副作用の発現状況.....	24
	3.6.8 副作用の重篤度及び転帰.....	25
	3.6.9 死亡例.....	28
	3.6.10 重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況.....	28
	3.6.11 患者要因別安全性解析.....	30
	3.6.12 特別な背景を有する患者.....	33
	3.7 有効性.....	35
	3.7.1 眼圧の推移.....	35
	3.7.2 眼圧測定時期別の眼圧の推移.....	43
	3.7.3 患者要因別有効性解析.....	45
	3.8 その他の解析.....	51
	3.8.1 視野への影響.....	51
4	考察.....	51
	4.1 調査結果及び結論.....	51
	4.1.1 安全性.....	51
	4.1.2 有効性.....	52
	4.2 調査方法等の限界.....	53
	4.3 結果の解釈.....	53

4.4	一般化可能性	54
5	結論	54

List of tables

Table 3-1	設立主体別調査医療機関数と症例数	9
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）	11
Table 3-3	投与状況（安全性解析対象症例）	13
Table 3-4	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	14
Table 3-5	観察期間（安全性解析対象症例）	15
Table 3-6	有害事象発現状況（安全性解析対象症例）	16
Table 3-7	観察期間内及び追跡期間別の有害事象の転帰（安全性解析対象症例）	18
Table 3-8	投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）	18
Table 3-9	重篤な有害事象発現状況（安全性解析対象症例）	19
Table 3-10	副作用発現状況（安全性解析対象症例）	21
Table 3-11	初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	22
Table 3-12	前治療薬別の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	24
Table 3-13	併用薬別の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	25
Table 3-14	副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）	26
Table 3-15	死亡症例の一覧（安全性解析対象症例）	28
Table 3-16	重点調査項目別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）	28
Table 3-17	初回発現時期別の重点調査項目（副作用）の発現状況（安全性解析対象症例）	29
Table 3-18	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	30
Table 3-19	本剤投与開始時の併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）の有無別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	32
Table 3-20	65歳未満と65歳以上別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	34
Table 3-21	眼圧の推移（本剤投与開始時からの変化量及び変化率）（有効性解析対象症例）	36
Table 3-22	本剤使用理由別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）	39
Table 3-23	前治療薬別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）	42
Table 3-24	眼圧測定時期別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）	44
Table 3-25	患者要因別の眼圧変化量の要因分析（有効性解析対象症例）	45
Table 3-26	患者要因別の眼圧変化量の要因分析（多変量）（有効性解析対象症例）	46
Table 3-27	眼以外の合併症なしの症例の眼圧の推移（有効性解析対象症例）	49

Table 3-28	眼以外の合併症ありの症例の眼圧の推移（有効性解析対象症例）	49
Table 3-29	視野への影響（有効性解析対象症例）	51

List of figures

Figure 3-1	症例構成図	10
Figure 3-2	眼圧の推移図（有効性解析対象症例）	37
Figure 3-3	本剤使用理由別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）	39
Figure 3-4	前治療薬別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）	42
Figure 3-5	患者背景別の眼圧の推移（年齢（高齢者））	47
Figure 3-6	患者要因別の眼圧の推移（眼以外の合併症の有無）（有効性解析対象症例）	48

1 調査の要約

調査の標題	アゾルガ配合懸濁性点眼液 特定使用成績調査（緑内障・高眼圧症）
キーワード	日本, ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩, 緑内障・高眼圧症, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	アゾルガ配合懸濁性点眼液（以下, 本剤）は, 緑内障・高眼圧症（他の緑内障治療薬が効果不十分な場合）を効能又は効果として 2013 年 9 月 20 日に承認された。臨床試験において, 本剤の長期投与時の安全性及び他の緑内障治療薬と併用したときの安全性及び有効性は検討されていないことから, 特定使用成績調査を実施した。
調査の課題及び目的	日常診療下における, 緑内障・高眼圧症患者に対する本剤長期使用時の安全性及び有効性の情報を収集し検討する。
調査デザイン	本調査は, 中央登録方式, 比較対照群を設定しない, 多施設共同の観察研究である。EDC システムを用いた中央登録方式で実施し, 調査予定症例数は 300 例（安全性解析対象症例数）, 標準的な観察期間は本剤投与開始後 24 ヶ月間とした。
調査の要件	調査対象とする施設は, 本剤が採用・納入された施設とした。
対象患者	<p>緑内障・高眼圧症患者（他の緑内障治療薬が効果不十分な場合）。対象集団のうち, 以下の基準を満たし, 及びいずれの除外基準にも該当しない患者とした。</p> <p>本剤の添付文書に示す効能・効果及び用法・用量に従って本剤を使用する患者</p> <p>（除外基準）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の禁忌に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> 気管支喘息, 又はその既往歴のある患者, 気管支痙攣, 重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 コントロール不十分な心不全, 洞性徐脈, 房室ブロック（II, III 度）, 心原性ショックのある患者 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者 重篤な腎障害のある患者 その他, 調査担当医師が本調査の対象として不適当と判断した患者 本調査に一度組み入れられたことのある患者
主な調査項目	患者背景, 本剤による治療, 併用薬剤, 観察期間中の緑内障・高眼圧症に対する眼手術, 検査項目, 有害事象
結果	<p>登録症例 354 例のうち, 340 例の調査票データを固定した。安全性解析対象症例は 339 例, 有効性解析対象症例は 311 例であった。</p> <p>安全性解析対象症例 339 例の患者背景は, 男性が 46.31%（157 例）, 女性が 53.69%（182 例）であった。本剤投与開始時の年齢の平均値（範囲）は 67.6（26～99）歳であった。本剤使用理由別では, 原発開放隅角緑内障が 54.57%（185 例）で最も多く, 次いで正常眼圧緑内障が 21.83%（74 例）, 高眼圧症が 6.19%（21 例）, 落屑緑内障が 5.31%（18 例）,</p>

	<p>原発閉塞隅角緑内障が 3.54% (12 例) , その他が 8.55% (29 例) であった。</p> <p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象症例 339 例の結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用の発現割合は 7.96% (27 例) であった。発現した副作用は眼刺激が 1.77% (6 例) , 霧視が 1.47% (5 例) , 眼瞼炎及び眼充血が 1.18% (4 例) , 結膜炎, 味覚異常, 及び点状角膜炎が各 0.59% (2 例) , 第 3 脳神経麻痺, 頭蓋内動脈瘤, 眼の異常感, 角膜混濁, 眼脂, 眼部腫脹, 角膜炎, 角膜症, 視力障害, 角膜後面沈着物, 及び喘息が各 0.29% (1 例) であった。 重点調査項目 (眼局所の副作用, 呼吸・循環器系等の全身性の副作用) の副作用発現割合は 5.31% (18 例) であった。眼局所の副作用の発現割合が 4.72% (16 例) , 呼吸・循環器系等の全身性の副作用発現割合が 0.88% (3 例) であった。定義別では, 角膜関連疾患及び眼刺激が各 1.77% (6 例) , 霧視が 1.47% (5 例) , 味覚異常が 0.59% (2 例) であった。 初回発現時期別の副作用発現状況は, 本剤投与開始日から 6 ヶ月以内累積の発現症例が 7 例で, 他の期間の発現症例数 (1~4 例) と比較して多かったが, 特定の時期に偏って副作用が発現する傾向は認められず, 特定の事象のみが好発することはなかった。また, 投与期間の長期化に伴う副作用発現の増加傾向は認められなかった。 特別な背景を有する患者のうち, 高齢者では主な副作用として眼刺激, 霧視, 眼瞼炎及び眼充血等を認めたが, 非高齢者と比較して特異的に発現する副作用は認められなかった。なお, 他の特別な背景を有する患者では, 小児の症例は報告されず, 妊婦, 肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例では副作用は認められなかった。 <p>【有効性】</p> <p>有効性解析対象症例 311 例の結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 19.1 mmHg, 本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量 (平均値) は -4.0 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧変化量 (平均値) は -4.1 mmHg ~ -3.1 mmHg の範囲であり, すべての評価時期で眼圧下降を維持した。 患者背景要因別の眼圧変化量 (調整済み平均値) の結果から, 「年齢 (高齢者) 」, 「合併症 : 眼以外」の 2 要因でカテゴリ間での異なる傾向を認めた。
考察	<p>本調査の結果から, 緑内障又は高眼圧症の患者に対して本剤を長期使用した際の安全性及び有効性に関して, 新たな懸念は認められなかった。承認申請時までに認められた有害事象の発現リスクを上回らないことから, 新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は認められず, 既に実施している医療現場への注意喚起を継続して行うことで十分と考えられた。</p>

	使用実態下における長期観察時の有効性に関して、一定の有効性が確認され、特段の注意喚起が必要と評価される背景要因もないことから、新たに追加の対応が必要となる結果は認められなかった。
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
CAI	carbonic anhydrase inhibitor	炭酸脱水酵素阻害薬
CI	confidence interval	信頼区間
EDC	electronic data capture	電子的臨床検査情報収集
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NTG	normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障
PACG	primary angle-closure glaucoma	原発閉塞隅角緑内障
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
PT	preferred term	基本語
ROCK	Rho-Kinase	Rho キナーゼ
SOC	system organ class	器官別大分類

3 結果

調査期間開始（2014年9月1日）より調査終了日（2019年5月30日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、58施設より354例が登録され、登録症例のうち340例の調査票データが固定された。

調査票固定症例の設立主体別医療機関数及び症例数を [Table 3-1](#) に示す。

設立主体は、分類F「開業医・診療所」が45施設（78.95%）／248症例（72.94%）で最も多く、次いで分類E「A～D以外の法人・個人等の開設病院」が4施設（7.02%）／35症例（10.29%）であった。

Table 3-1 設立主体別調査医療機関数と症例数

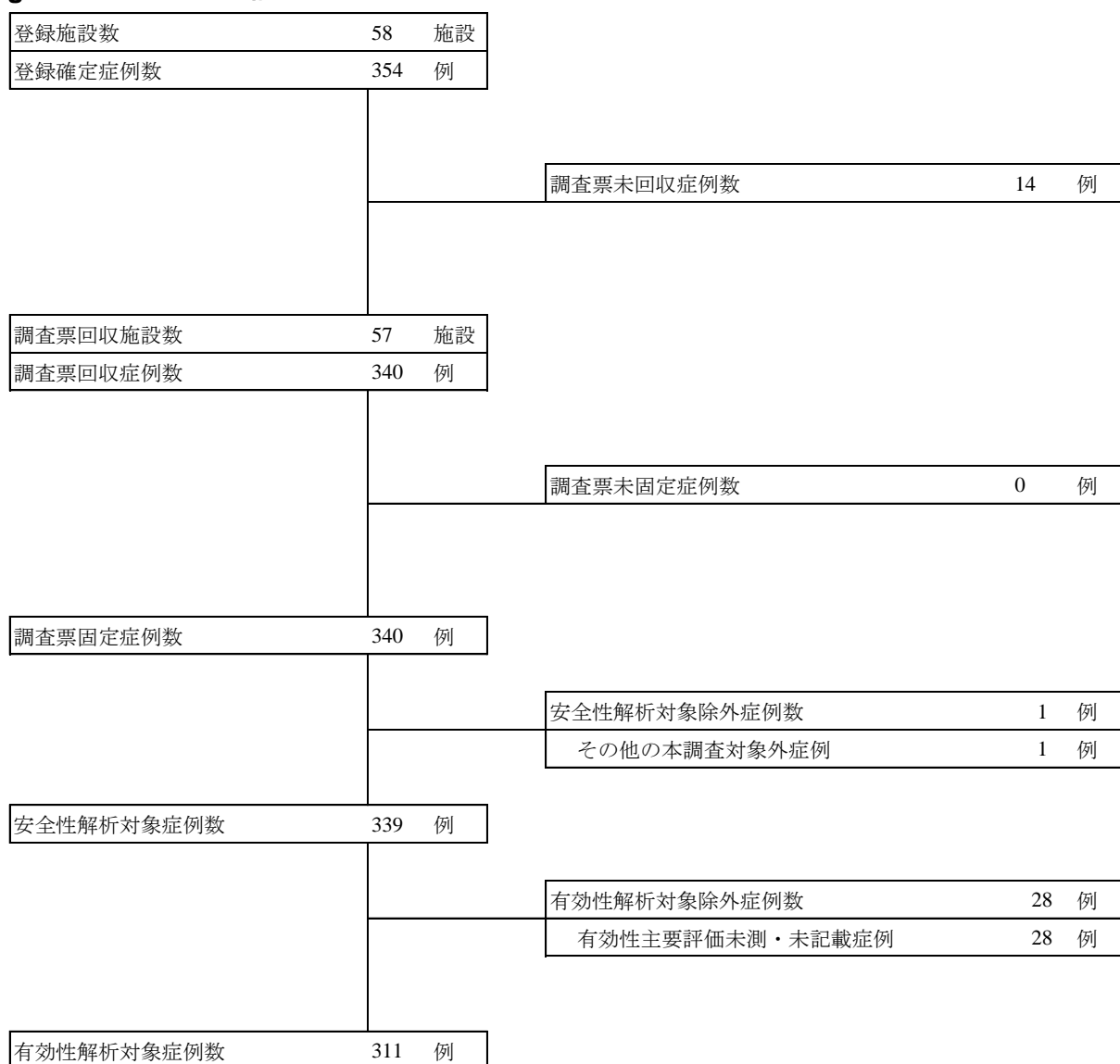
設立主体分類	設立主体	医療機関数(%)		症例数(%)	
全体		57		340	
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	3	(5.26)	22	(6.47)
B	厚生労働省開設の国立病院	2	(3.51)	15	(4.41)
C	都道府県立・市町村立病院	2	(3.51)	15	(4.41)
D	A～C以外の公的病院	1	(1.75)	5	(1.47)
E	A～D以外の法人・個人等の開設病院	4	(7.02)	35	(10.29)
F	開業医・診療所	45	(78.95)	248	(72.94)

3.2 症例構成

症例構成を [Figure 3-1](#) に示す。

登録確定症例 354 例のうち、「調査票未回収症例」の 14 例を除く 340 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例は、調査票固定症例 340 例から「その他の本調査対象外症例」の 1 例（気管支喘息の既往歴を有する本剤の禁忌に該当する症例）を除く 339 例であった。

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 339 例のうち、「有効性主要評価未測・未記載症例」の 28 例を除く 311 例とした。

Figure 3-1 症例構成図

3.3 患者背景

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、男性が 46.31% (157 例)、女性が 53.69% (182 例) であった。本剤投与開始時の年齢の平均値 (範囲) は 67.6 (26~99) 歳、中央値は 69.0 歳であった。65 歳以上の高齢者が 64.31% (218 例)、65 歳未満の患者が 35.69% (121 例) で、15 歳未満の小児及び欧州規制に基づく 18 歳未満の小児は含まれていなかった。

本剤使用理由別では、原発開放隅角緑内障 (POAG) が 54.57% (185 例) で最も多く、次いで正常眼圧緑内障 (NTG) が 21.83% (74 例)、高眼圧症が 6.19% (21 例)、落屑緑内障が 5.31%

(18 例) , 原発閉塞隅角緑内障 (PACG) が 3.54% (12 例) であった。なお、その他は 8.55% (29 例) であった。

眼の合併症ありの症例は 55.16% (187 例) , 眼の合併症なしの症例は 44.84% (152 例) であった。眼以外の合併症ありの症例は 22.42% (76 例) , 眼以外の合併症なしの症例は 67.85% (230 例) であった。本剤投与開始時、緑内障・高眼圧症に対する治療薬を併用していた症例は 64.60% (219 例) , 併用していなかった症例は 35.10% (119 例) であり、緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外を併用していた症例は 15.63% (53 例) , 併用していなかった症例は 68.73% (233 例) であった。

隅角所見では、不明・未記載が 44.84% (152 例) と最も多く、正常が 40.71% (138 例) , 異常が 14.45% (49 例) であった。細隙灯顕微鏡での緑内障所見では、正常が 77.88% (264 例) , 異常が 21.53% (73 例) であった。また、眼底での緑内障所見では、正常が 46.90% (159 例) , 異常が 52.51% (178 例) であった。視野判定では、異常が 50.74% (172 例) と最も多く、不明・未記載が 48.97% (166 例) , 正常が 0.29% (1 例) であった。

有効性解析対象症例 311 例の人口統計学的特性及び疾患特性は、安全性解析対象症例と同様であった。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例)

背景要因	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
	N=339		N=311	
性別 - n (%)				
	男	157 (46.31)	149 (47.91)	
	女	182 (53.69)	162 (52.09)	
年齢 (歳)	症例数	339	311	
	平均値 (標準偏差)	67.6 (12.67)	67.6 (12.57)	
	中央値	69.0	69.0	
	最小値 - 最大値	26 - 99	26 - 99	
年齢カテゴリー - n (%)				
	15 歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)	
	15 歳以上-65 歳未満	121 (35.69)	112 (36.01)	
	65 歳以上	218 (64.31)	199 (63.99)	
年齢 (小児/日本) - n (%)				
	15 歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)	
	15 歳以上	339 (100.00)	311 (100.00)	
年齢 (小児/EU) - n (%)				
	18 歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)	
	18 歳以上	339 (100.00)	311 (100.00)	
年齢 (高齢者) - n (%)				

背景要因	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
	N=339		N=311	
65歳未満	121	(35.69)	112	(36.01)
65歳以上	218	(64.31)	199	(63.99)
本剤使用理由 - n (%)				
原発開放隅角緑内障	185	(54.57)	165	(53.05)
原発閉塞隅角緑内障	12	(3.54)	12	(3.86)
正常眼圧緑内障	74	(21.83)	69	(22.19)
高眼圧症	21	(6.19)	20	(6.43)
落屑緑内障	18	(5.31)	17	(5.47)
その他	29	(8.55)	28	(9.00)
合併症：眼 - n (%)				
なし	152	(44.84)	146	(46.95)
あり	187	(55.16)	165	(53.05)
合併症：眼以外 - n (%)				
なし	230	(67.85)	211	(67.85)
あり	76	(22.42)	70	(22.51)
不明・未記載	33	(9.73)	30	(9.65)
前治療薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬 - n (%)				
なし	78	(23.01)	69	(22.19)
あり	260	(76.70)	241	(77.49)
不明・未記載	1	(0.29)	1	(0.32)
併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬（本剤投与開始時） - n (%)				
なし	119	(35.10)	109	(35.05)
あり	219	(64.60)	201	(64.63)
不明・未記載	1	(0.29)	1	(0.32)
併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外（本剤投与開始時） - n (%)				
なし	233	(68.73)	215	(69.13)
あり	53	(15.63)	46	(14.79)
不明・未記載	53	(15.63)	50	(16.08)
隅角所見（本剤投与開始時） - n (%)				
正常	138	(40.71)	125	(40.19)
異常	49	(14.45)	46	(14.79)
不明・未記載	152	(44.84)	140	(45.02)
緑内障所見（細隙灯顕微鏡）（本剤投与開始時） - n (%)				
正常	264	(77.88)	246	(79.10)
異常	73	(21.53)	65	(20.90)
不明・未記載	2	(0.59)	0	(0.00)
緑内障所見（眼底）（本剤投与開始時） - n (%)				
正常	159	(46.90)	147	(47.27)
異常	178	(52.51)	164	(52.73)

背景要因	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例		
	N=339		N=311		
	不明・未記載	2	(0.59)	0	(0.00)
視野判定 (本剤投与開始時) - n (%)					
	正常	1	(0.29)	1	(0.32)
	異常	172	(50.74)	162	(52.09)
	不明・未記載	166	(48.97)	148	(47.59)

3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 339 例の本剤の投与状況を Table 3-3 に示す。

本調査における本剤投与期間は、以下のとおり算出した。

- 本剤初回投与開始日から観察期間終了日までの日数と定義する。
- 両眼投与症例の場合は、左右にかかわらず、初回の投与開始日から最終の投与終了日までの期間とする。
- 両眼ともに全く投与していなかった期間は休薬期間とし、投与期間から除く。

本剤投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は 566.6 ± 262.83 日、中央値は 730.0 日であった。本剤投与期間カテゴリ一別では、2 年が 69.03% (234 例) と最も多く、次いで 3 ヶ月未満が 11.50% (39 例) であった。本剤投与開始時の 1 日投与量カテゴリ一別では、2 滴超 4 滴以下が 77.88% (264 例) と最も多く、4 滴超の症例はいなかった。また、本剤累積投与量を本剤投与期間で除した本剤 1 日平均投与量は、2 滴超 4 滴以下が 79.06% (268 例)、2 滴以下が 20.94% (71 例)、4 滴超の症例はいなかった。

本剤の添付文書 (第 4 版) で、緑内障・高眼圧症に対する用法用量は「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する」と記載されていることから、両眼を治療対象とする症例は本剤の 1 日投与量が最大で 4 滴となる。調査期間を通じて、承認された用量を超えて本剤が投与された症例はいなかった。

Table 3-3 投与状況 (安全性解析対象症例)

		安全性解析対象症例	
		N=339	
本剤投与期間* (日)	症例数	339	
	平均値 (標準偏差)	566.6 (262.83)	
	中央値	730.0	
	Q1 - Q3	349.0 - 730.0	
	最小値 - 最大値	1 - 730	
本剤投与期間カテゴリ - n (%)			
	3 ヶ月未満	39	(11.50)
	3 ヶ月以上-6 ヶ月未満	21	(6.19)
	6 ヶ月以上-1 年未満	26	(7.67)
	1 年以上-2 年未満	19	(5.60)

		安全性解析対象症例 N=339	
		2年	234 (69.03)
本剤1日投与量カテゴリー (本剤投与開始時) - n (%)			
	2滴以下	75	(22.12)
	2滴超-4滴以下	264	(77.88)
	4滴超	0	(0.00)
本剤累積投与量 (滴数)			
	症例数	339	
	平均値 (標準偏差)	2023.9 (1069.70)	
	中央値	2920.0	
	Q1 - Q3	1236.0 - 2920.0	
	最小値 - 最大値	2 - 2920	
本剤1日平均投与量カテゴリー - n (%)			
	2滴以下	71	(20.94)
	2滴超-4滴以下	268	(79.06)
	4滴超	0	(0.00)

* 本剤投与期間 = 観察期間終了日 - 本剤投与開始日 + 1 (ただし, 休薬期間を除く)

3.4.1 中止症例

中止症例数及びその理由の内訳を [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 339 例のうち, 中止症例は 28.61% (97 例) であった。中止理由は「途中より患者が来院せず」が 9.73% (33 例) で最も多く, 次いで「有害事象の発現」が 5.60% (19 例), 「患者の希望」が 2.95% (10 例), 「効果不十分」が 2.36% (8 例), 「本剤投与開始以降, 一度も患者が来院せず」が 1.77% (6 例) であった。なお, 「その他」が 6.19% (21 例) であった。

Table 3-4 中止症例数及び中止理由の内訳 (安全性解析対象症例)

		安全性解析対象症例 N=339 症例数 (%)	
中止理由			
中止		97	(28.61)
途中より患者が来院せず		33	(9.73)
有害事象の発現		19	(5.60)
患者の希望		10	(2.95)
効果不十分		8	(2.36)
本剤投与開始以降, 一度も患者が来院せず		6	(1.77)
その他		21	(6.19)

3.5 観察期間

安全性解析対象症例 339 例の観察期間を [Table 3-5](#) に示す。

観察期間カテゴリー別では、2年が69.62%（236例）、3ヵ月未満が11.50%（39例）、6ヵ月以上1年未満が7.67%（26例）、3ヵ月以上6ヵ月未満が6.19%（21例）、1年以上2年未満が5.01%（17例）であった。

Table 3-5 観察期間（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=339	
観察期間* (日)		
症例数	339	
平均値 (標準偏差)	567.5 (263.12)	
中央値	730.0	
Q1 - Q3	349.0 - 730.0	
最小値 - 最大値	1 - 730	
観察期間カテゴリー - n (%)		
3ヵ月未満	39	(11.50)
3ヵ月以上-6ヵ月未満	21	(6.19)
6ヵ月以上-1年未満	26	(7.67)
1年以上-2年未満	17	(5.01)
2年	236	(69.62)

* 観察期間 = 観察期間終了日 - 本剤投与開始日 + 1

3.6 安全性

3.6.1 有害事象発現状況

有害事象の発現状況を Table 3-6 に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、有害事象の発現割合は 16.81%（57 例）であった。SOC 別の主な有害事象（1.00%以上）は「眼障害」が 12.39%（42 例）で最も高く、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」が各 1.47%（5 例）、「臨床検査」が 1.18%（4 例）であった。PT 別の主な有害事象（1.00%以上）は、眼刺激が 1.77%（6 例）、霧視が 1.47%（5 例）、眼瞼炎、眼充血、及び視力低下が各 1.18%（4 例）であった。

Table 3-6 有害事象発現状況（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=339	
	発現症例数 (%)	
合計	57	(16.81)
感染症および寄生虫症	5	(1.47)
結膜炎	2	(0.59)
帯状疱疹	1	(0.29)
麦粒腫	1	(0.29)
肺炎	1	(0.29)
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）	2	(0.59)
再発肺腺癌	1	(0.29)
肺の悪性新生物	1	(0.29)
精神障害	1	(0.29)
不眠症	1	(0.29)
神経系障害	5	(1.47)
味覚異常	2	(0.59)
認知症	1	(0.29)
第3脳神経麻痺	1	(0.29)
頭蓋内動脈瘤	1	(0.29)
視野欠損	1	(0.29)
眼障害	42	(12.39)
眼刺激	6	(1.77)
霧視	5	(1.47)
眼瞼炎	4	(1.18)
眼充血	4	(1.18)
視力低下	4	(1.18)
ドライアイ	3	(0.88)
点状角膜炎	3	(0.88)
白内障	2	(0.59)
アレルギー性結膜炎	2	(0.59)
角膜びらん	2	(0.59)
緑内障	2	(0.59)
視力障害	2	(0.59)
眼の異常感	1	(0.29)
結膜出血	1	(0.29)
角膜浮腫	1	(0.29)
角膜混濁	1	(0.29)
眼脂	1	(0.29)
眼部腫脹	1	(0.29)
角膜炎	1	(0.29)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=339	
	発現症例数 (%)	
角膜症	1	(0.29)
後囊部混濁	1	(0.29)
硝子体浮遊物	1	(0.29)
硝子体出血	1	(0.29)
角膜後面沈着物	1	(0.29)
緑内障性視神経乳頭萎縮	1	(0.29)
裂孔原性網膜剥離	1	(0.29)
毛様小帯断裂	1	(0.29)
心臓障害	1	(0.29)
狭心症	1	(0.29)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2	(0.59)
喘息	1	(0.29)
アレルギー性気管支炎	1	(0.29)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.29)
シェーグレン症候群	1	(0.29)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.29)
死亡	1	(0.29)
臨床検査	4	(1.18)
眼圧上昇	3	(0.88)
血圧低下	1	(0.29)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例としてカウント

SOCは国際合意順, PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.6.2 観察期間内及び追跡期間別の有害事象の転帰

観察期間内及び追跡期間別の有害事象の転帰を [Table 3-7](#) に示す。

観察期間内に発現した有害事象のうち, 転帰が, 未回復 (1件) 及び不明 (54件) であった 55件については, その後の転帰を確認するために 6ヵ月の追跡期間を設定し転帰を調査した。

追跡期間別に 55件の転帰を確認した結果, 回復及び軽快は, 追跡期間全体でそれぞれ 21件及び 8件であり大半は 3ヵ月未満に確認できた。転帰が得られるまでの追跡期間が 6ヵ月以上であった有害事象のうち, 回復したが後遺症あり, 未回復, 及び不明は, それぞれ 1件, 12件, 及び 1件であった。一方, 転帰が得られるまでの追跡期間が 6ヵ月未満であった有害事象のうち, 回復したが後遺症あり, 未回復, 及び不明は, それぞれ 1件, 7件, 及び 3件であった。転帰が死亡の 1件は, 本剤との因果関係は否定された (3.6.9)。

Table 3-7 観察期間内及び追跡期間別の有害事象の転帰（安全性解析対象症例）

	観察期間内 件数	追跡期間				
		3 ヶ月未満 件数	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満 件数	6 ヶ月以上 9 ヶ月未満 件数	9 ヶ月以上 12 ヶ月未満 件数	12 ヶ月以上 件数
転帰	件数	件数	件数	件数	件数	件数
回復	15	18	1	2	0	0
軽快	10	3	2	3	0	0
回復したが後遺症あり	0	0	1	1	0	0
未回復	1	2	5	7	2	3
死亡	0	1	0	0	0	0
不明	54	3	0	0	1	0

3.6.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を Table 3-8 に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.19%（21 例）であった。PT 別は、眼刺激が 1.18%（4 例）で最も高く、次いで眼瞼炎が 0.88%（3 例）、眼充血が 0.59%（2 例）、その他の PT は各 0.29%（1 例）であった。

本剤との因果関係が関連ありの事象はすべて非重篤と判断され、転帰は未回復の角膜混濁 1 例を除き、すべて回復又は軽快であった。

医師が重篤と判断した有害事象は、裂孔原性網膜剥離の 1 例であり、転帰は不明、本剤との因果関係は否定された。

Table 3-8 投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=339 発現症例数 (%)	
	件数	(%)
合計	21	(6.19)
感染症および寄生虫症	1	(0.29)
結膜炎	1	(0.29)
神経系障害	2	(0.59)
認知症	1	(0.29)
味覚異常	1	(0.29)
眼障害	15	(4.42)
眼刺激	4	(1.18)
眼瞼炎	3	(0.88)
眼充血	2	(0.59)
角膜混濁	1	(0.29)
ドライアイ	1	(0.29)
眼脂	1	(0.29)
眼部腫脹	1	(0.29)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=339 発現症例数 (%)	
	角膜炎	1
角膜症	1	(0.29)
点状角膜炎	1	(0.29)
霧視	1	(0.29)
裂孔原性網膜剥離	1	(0.29)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2	(0.59)
喘息	1	(0.29)
アレルギー性気管支炎	1	(0.29)
臨床検査	1	(0.29)
血圧低下	1	(0.29)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例としてカウント

SOCは国際合意順, PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.6.4 重篤な有害事象発現状況

重篤な有害事象の発現状況を [Table 3-9](#) に示す。

安全性解析対象症例 339 例中, 重篤な有害事象の発現割合は 3.83% (13 例) であった。SOC 別の主な重篤な有害事象 (0.50%以上) は, 「眼障害」が 1.77% (6 例) で最も高く, 「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)」が 0.59% (2 例) であった。PT 別の重篤な有害事象は, 緑内障が 0.59% (2 例), 肺炎, 再発肺腺癌, 肺の悪性新生物, 頭蓋内動脈瘤, 白内障, 視力低下, 視力障害, 緑内障性視神経乳頭萎縮, 裂孔原性網膜剥離, 狭心症, 死亡, 及び眼圧上昇が各 0.29% (1 例) であった。

Table 3-9 重篤な有害事象発現状況 (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=339 発現症例数 (%)	
	合計	13
感染症および寄生虫症	1	(0.29)
肺炎	1	(0.29)
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)	2	(0.59)
再発肺腺癌	1	(0.29)
肺の悪性新生物	1	(0.29)
神経系障害	1	(0.29)
頭蓋内動脈瘤	1	(0.29)
眼障害	6	(1.77)
緑内障	2	(0.59)
白内障	1	(0.29)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=339	
	発現症例数 (%)	
視力低下	1	(0.29)
視力障害	1	(0.29)
緑内障性視神経乳頭萎縮	1	(0.29)
裂孔原性網膜剥離	1	(0.29)
心臓障害	1	(0.29)
狭心症	1	(0.29)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.29)
死亡	1	(0.29)
臨床検査	1	(0.29)
眼圧上昇	1	(0.29)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順, PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.6.5 副作用発現状況

副作用の発現状況を [Table 3-10](#) に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、副作用の発現割合は 7.96% (27 例) であった。SOC 別の主な副作用 (0.50%以上) は、「眼障害」が 6.49% (22 例) で最も高く、次いで「神経系障害」が 0.88% (3 例)、「感染症および寄生虫症」が 0.59% (2 例) であった。PT 別の副作用は、眼刺激が 1.77% (6 例)、霧視が 1.47% (5 例)、眼瞼炎及び眼充血が各 1.18% (4 例)、結膜炎、味覚異常、及び点状角膜炎が各 0.59% (2 例)、第 3 脳神経麻痺、頭蓋内動脈瘤、眼の異常感、角膜混濁、眼脂、眼部腫脹、角膜炎、角膜症、視力障害、角膜後面沈着物、及び喘息が各 0.29% (1 例) であった。

安全性解析対象症例 339 例の初回発現時期別 (本剤投与開始日から 1 ヶ月以内、1 ヶ月超 3 ヶ月以内、3 ヶ月超 6 ヶ月以内、6 ヶ月超 9 ヶ月以内、9 ヶ月超 12 ヶ月以内、12 ヶ月超 18 ヶ月以内、18 ヶ月超 24 ヶ月以内、24 ヶ月超 25 ヶ月以内、発現時期不明) の副作用発現状況を [Table 3-11](#) に示す。

初回発現時期別では、「発現時期不明」が 12 例と最も多かった。「本剤投与開始日から 1 ヶ月以内」及び「18 ヶ月超 24 ヶ月以内」が各 4 例、「3 ヶ月超 6 ヶ月以内」及び「9 ヶ月超 12 ヶ月以内」が各 2 例、「1 ヶ月超 3 ヶ月以内」、「6 ヶ月超 9 ヶ月以内」、及び「12 ヶ月超 18 ヶ月以内」が各 1 例であった。なお、「24 ヶ月超 25 ヶ月以内」では副作用は認められなかった。

本剤投与開始日から「6 ヶ月以内累積」の副作用発現症例が 7 例で、他の 6 ヶ月間隔の期間 (6 ヶ月超 12 ヶ月以内累積、12 ヶ月超 18 ヶ月以内、18 ヶ月超 24 ヶ月以内) の副作用発現症例数 (1 ~ 4 例) と比較して多かったが、特定の時期に偏って副作用が発現する傾向は認められず、特定の事象のみが好発することはなかった。また、投与期間の長期化に伴う副作用発現の増加傾向は認められなかった。

Table 3-10 副作用発現状況（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=339 発現症例数 (%)	
合計	27	(7.96)
感染症および寄生虫症	2	(0.59)
結膜炎	2	(0.59)
神経系障害	3	(0.88)
味覚異常	2	(0.59)
第3脳神経麻痺	1	(0.29)
頭蓋内動脈瘤	1	(0.29)
眼障害	22	(6.49)
眼刺激	6	(1.77)
霧視	5	(1.47)
眼瞼炎	4	(1.18)
眼充血	4	(1.18)
点状角膜炎	2	(0.59)
眼の異常感	1	(0.29)
角膜混濁	1	(0.29)
眼脂	1	(0.29)
眼部腫脹	1	(0.29)
角膜炎	1	(0.29)
角膜症	1	(0.29)
視力障害	1	(0.29)
角膜後面沈着物	1	(0.29)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.29)
喘息	1	(0.29)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウント

SOCは国際合意順，PTは発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

SOC PT	合計 N=339	初回発現時期												発現時期 不明
		1ヵ月以 内	1ヵ月超 3ヵ月以 内	3ヵ月超 6ヵ月以 内	6ヵ月以 内累積	6ヵ月超 9ヵ月以 内	9ヵ月超 12ヵ月以 内	6ヵ月超 12ヵ月以 内累積	12ヵ月超 18ヵ月以 内	18ヵ月超 24ヵ月以 内	12ヵ月超 24ヵ月以 内累積	24ヵ月超 25ヵ月以 内		
		発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	
角膜後面沈着物	1 (0.29)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.29)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
喘息	1 (0.29)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 初回の発現時期でカウント
 SOCは国際合意順, PTは合計の列での発現割合が高い順→PTコード順に表示
 MedDRA/J version 22.0

3.6.6 前治療薬（緑内障・高眼圧症治療薬）別の副作用の発現状況

前治療薬別の副作用の発現状況を Table 3-12 に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、前治療薬に緑内障・高眼圧症治療薬を使用した症例は 260 例で副作用発現割合は 8.46%（22 例）であった。前治療薬に緑内障・高眼圧症治療薬を使用していない症例の副作用発現割合 6.41%（5/78 例）と比較して、前治療薬に緑内障・高眼圧症治療薬を使用した症例の方が副作用発現割合は高かった（Table 3-18）。

前治療薬に緑内障・高眼圧症治療薬を使用した症例 260 例中、前治療薬に局所投与薬を使用した症例は 258 例で、副作用発現割合は 8.53%（22/258 例）であった。前治療薬に全身投与薬を使用した症例は 2 例で、副作用の発現は認められなかった。

前治療薬に局所投与薬を使用した 258 例中、PG 製剤のみ使用していた症例は 106 例と最も多く、副作用発現割合は 7.55%（8/106 例）であった。PG 製剤、炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）及びβ遮断薬を組み合わせで治療されていた症例は 26 例で、副作用発現割合は 15.38%（4/26 例）であった。PG 製剤、炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）、β遮断薬以外の「その他」薬効を含めて治療された症例は 73 例で、副作用発現割合は 13.70%（10/73 例）であった。

Table 3-12 前治療薬別の副作用の発現状況（安全性解析対象症例）

前治療薬	症例数	副作用発現例数 (%)
薬効分類		
安全性解析対象症例	339	27 (7.96)
局所投与薬	258	22 (8.53)
PG 製剤	106	8 (7.55)
炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）	1	0 (0.00)
β遮断薬	10	0 (0.00)
PG 製剤+β遮断薬	30	0 (0.00)
PG 製剤+炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）	4	0 (0.00)
炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）+β遮断薬	8	0 (0.00)
PG 製剤+炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）+β遮断薬	26	4 (15.38)
その他	73	10 (13.70)
全身投与薬	2	0 (0.00)
炭酸脱水酵素阻害薬（全身投与製剤）	2	0 (0.00)
高張浸透圧薬	1	0 (0.00)

3.6.7 併用薬（緑内障・高眼圧症治療薬）別の副作用の発現状況

併用薬別の副作用の発現状況を Table 3-13 に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、本剤投与開始時に緑内障・高眼圧症治療薬を併用した症例は 219 例で副作用発現割合は 9.13%（20/219 例）であった。本剤投与開始時に緑内障・高眼圧症治療薬を併用していない症例の副作用発現割合 5.88%（7/119 例）と比較して、本剤投与開始時に緑内障・高眼圧症治療薬を併用した症例の方が副作用発現割合は高かった（Table 3-18）。

併用薬に緑内障・高眼圧症治療薬を使用した症例中、併用薬に局所投与薬を使用した症例は 227 例で、副作用発現割合は 9.25% (21/227 例) であった。併用薬に全身投与薬を使用した症例は 7 例で、副作用の発現は認められなかった。

併用薬に緑内障・高眼圧症治療薬を使用した症例中、PG 製剤のみを併用した症例は 122 例と最も多く、副作用発現割合は 7.38% (9/122 例) であった。PG 製剤及び ROCK 阻害薬を併用した症例は 8 例で、副作用の発現は認められなかった。PG 製剤、炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI)、 β 遮断薬、ROCK 阻害薬以外の「その他」薬効を含めて治療された症例は 91 例で、副作用発現割合は 13.19% (12/91 例) であった。

Table 3-13 併用薬別の副作用の発現状況 (安全性解析対象症例)

併用薬	症例数	副作用発現例数 (%)	
薬効分類			
安全性解析対象症例	339	27	(7.96)
局所投与薬	227	21	(9.25)
PG 製剤	122	9	(7.38)
PG 製剤+ β 遮断薬	4	0	(0.00)
PG 製剤+炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI)	0	0	(-)
PG 製剤+炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) + β 遮断薬	2	0	(0.00)
PG 製剤+ROCK 阻害薬	8	0	(0.00)
その他	91	12	(13.19)
全身投与薬	7	0	(0.00)
炭酸脱水酵素阻害薬 (全身投与製剤)	6	0	(0.00)
高張浸透圧薬	1	0	(0.00)

3.6.8 副作用の重篤度及び転帰

副作用の重篤度及び転帰を Table 3-14 に示す。

安全性解析対象症例 339 例のうち、1 例 (0.29%) に 1 件の頭蓋内動脈瘤を認め、重篤と判断された。

当該症例は 70 歳男性で、血管新生緑内障の治療のため本剤投与を開始し、ドライアイ、結膜炎、糖尿病網膜症 (いずれも両眼)、及び糖尿病の合併症を有していた。本剤投与開始後 703 日目に頭蓋内動脈瘤を認め、副作用発現後 69 日目に確認された転帰は未回復であった。他院の脳神経外科に紹介されたが、動脈瘤は古いものであり治療の必要性はないとの判断から経過観察となり、本剤の投与は継続された。本事象は他院での経過観察のため、その後の転帰は報告されなかった。

Table 3-14 副作用の重篤度及び転帰（安全性解析対象症例）

SOC PT	合計 N=339 発現症例数 (%)		発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
				非重篤	重篤	回復	軽快	回復したが後 遺症あり	未回復	死亡	不明
合計	27	(7.96)	36	35	1	0	0	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	2	(0.59)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2	(0.59)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3	(0.88)	4	3	1	0	0	0	1	0	0
味覚異常	2	(0.59)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
第3脳神経麻痺	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	1	(0.29)	1	0	1	0	0	0	1	0	0
眼障害	22	(6.49)	29	29	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	6	(1.77)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
霧視	5	(1.47)	5	5	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	4	(1.18)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	4	(1.18)	4	4	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	2	(0.59)	2	2	0	0	0	0	0	0	0
眼の異常感	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
角膜混濁	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
角膜症	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
角膜後面沈着物	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

SOC PT	合計 N=339 発現症例数 (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	回復したが後 遺症あり	未回復	死亡	不明
喘息	1 (0.29)	1	1	0	0	0	0	0	0	0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント

SOCは国際合意順、PTは合計の列での発現割合が高い順→PTコード順

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 22.0

3.6.9 死亡例

死亡例の一覧を [Table 3-15](#) に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、1 例の死亡例を認めた。死因等詳細は不明であるものの、患者は高齢で糖尿病を合併しており、本剤との因果関係は関連なしと判断された。

Table 3-15 死亡症例の一覧（安全性解析対象症例）

性別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載/PT)	発現までの日数*1	死亡までの日数*2	転帰	本剤との因果関係
男	75	死亡/死亡	306	1	死亡	関連なし

*1 有害事象の発現日 - 本剤投与開始日 + 1

*2 死亡に至った有害事象の転帰日 - 有害事象の発現日 + 1

MedDRA/J version 22.0

3.6.10 重点調査項目の有害事象及び副作用の発現状況

本調査では重点調査項目として、眼局所（角膜関連疾患、眼刺激、霧視）及び呼吸器系・循環器系等の全身性（味覚異常、呼吸器系疾患、及び循環器系疾患）の有害事象を設定し、各事象を定義した。

重点調査項目別の有害事象及び副作用の発現状況を [Table 3-16](#) に、初回発現時期別の重点調査項目（副作用）の発現状況を [Table 3-17](#) に示す。

安全性解析対象症例 339 例中、重点調査項目別の有害事象の発現割合は 7.08%（24 例）、重点調査項目の副作用の発現割合は 5.31%（18 例）であった。「眼局所の有害事象及び副作用」、「呼吸・循環器系等の全身性の有害事象及び副作用」は、[3.6.10.1](#) 以降に詳述する。

Table 3-16 重点調査項目別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象症例）

重点調査項目 定義	安全性解析対象症例 N=339			
	有害事象		副作用	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	24	(7.08)	18	(5.31)
眼局所	20	(5.90)	16	(4.72)
角膜関連疾患	10	(2.95)	6	(1.77)
眼刺激	6	(1.77)	6	(1.77)
霧視	5	(1.47)	5	(1.47)
呼吸・循環器系等の全身性	5	(1.47)	3	(0.88)
味覚異常	2	(0.59)	2	(0.59)
呼吸器系疾患	2	(0.59)	1	(0.29)
循環器系疾患	1	(0.29)	0	(0.00)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1 例としてカウント

MedDRA/J version 22.0

Table 3-17 初回発現時期別の重点調査項目（副作用）の発現状況（安全性解析対象症例）

重点調査項目 定義	合計 N=339 発現症例数	初回発現時期												発現時期 不明 発現症例 数
		1ヵ月以 内	1ヵ月超 3ヵ月以 内	3ヵ月超 6ヵ月以 内	6ヵ月以 内累積	6ヵ月超 9ヵ月以 内	9ヵ月超 12ヵ月以 内	6ヵ月超 12ヵ月以 内累積	12ヵ月超 18ヵ月以 内	18ヵ月超 24ヵ月以 内	12ヵ月超 24ヵ月以 内累積	24ヵ月超 25ヵ月以 内		
		発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	発現症例 数	
合計	18 (5.31)	2	1	1	4	0	2	2	0	3	3	0	9	
眼局所の副作用	16 (4.72)	2	1	1	4	0	2	2	0	3	3	0	7	
角膜関連疾患	6 (1.77)	1	0	0	1	0	2	2	0	3	3	0	0	
眼刺激	6 (1.77)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5	
霧視	5 (1.47)	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3	
呼吸・循環器系等の全身性の副作用	3 (0.88)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
味覚異常	2 (0.59)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
呼吸器系疾患	1 (0.29)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
循環器系疾患	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、初回の発現時期でカウント

MedDRA/J version 22.0

3.6.10.1 眼局所の有害事象及び副作用

安全性解析対象症例 339 例中、重点調査項目「眼局所の有害事象」の発現割合は 5.90% (20 例)、「眼局所の副作用」の発現割合は 4.72% (16 例)であった。

「眼局所の副作用」の定義別では、角膜関連疾患及び眼刺激が各 1.77% (6 例)、霧視が 1.47% (5 例)であった。転帰は回復が 11 件、未回復が 3 件、軽快が 2 件、不明が 1 件で、いずれの事象も非重篤であった。また、初回発現時期別の副作用発現状況から、「眼局所の副作用」が特定の時期に偏って発現する傾向は認められず、投与期間の長期化に伴う副作用発現割合の増加傾向は認められなかった。

3.6.10.2 呼吸・循環器系等の全身性の有害事象及び副作用

安全性解析対象症例 339 例中、重点調査項目「呼吸・循環器系等の全身性の有害事象」の発現割合は 1.47% (5 例)、「呼吸・循環器系等の全身性の副作用」の発現割合は 0.88% (3 例)であった。

「呼吸・循環器系等の全身性の副作用」の定義別では、味覚異常が 0.59% (2 例)で、呼吸器系疾患が 0.29% (1 例)、循環器系疾患は認められなかった。転帰はいずれも回復で、いずれの事象も非重篤であった。また、初回発現時期別の副作用発現状況から、「呼吸・循環器系等の全身性の副作用」が特定の時期に偏って発現する傾向は認められず、投与期間の長期化に伴う副作用発現割合の増加傾向は認められなかった。

3.6.11 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 339 例における、患者要因別の副作用発現状況を Table 3-18 に示す。

患者要因別に、副作用発現割合及びオッズ比 (95%CI) を算出した結果、本剤投与開始時の「併用薬 (緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外) なし」に対する本剤投与開始時の「併用薬 (緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外) あり」のオッズ比 (95%CI) で高い傾向が示された。

Table 3-18 患者要因別の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)

背景要因*1	症例数	副作用 発現症例数 (%)		オッズ比 (95% CI)*2	
安全性解析対象症例	339	27	(7.96)	--	--
性別 - n (%)					
* 男	157	13	(8.28)	--	--
女	182	14	(7.69)	0.92	(0.42, 2.03)
年齢 (高齢者) - n (%)					
* 65 歳未満	121	7	(5.79)	--	--
65 歳以上	218	20	(9.17)	1.65	(0.67, 4.01)
本剤使用理由 - n (%)					
* 原発開放隅角緑内障	185	14	(7.57)	--	--

背景要因*1	症例数	副作用 発現症例数 (%)		オッズ比 (95% CI)*2	
原発閉塞隅角緑内障	12	0	(0.00)	-	-
正常眼圧緑内障	74	7	(9.46)	1.28	(0.49, 3.30)
高眼圧症	21	2	(9.52)	1.29	(0.27, 6.09)
落屑緑内障	18	0	(0.00)	-	-
その他	29	4	(13.79)	--	--
合併症：眼 - n (%)					
*なし	152	8	(5.26)	--	--
あり	187	19	(10.16)	2.04	(0.87, 4.79)
合併症：眼以外 - n (%)					
*なし	230	17	(7.39)	--	--
あり	76	7	(9.21)	1.27	(0.51, 3.19)
不明・未記載	33	3	(9.09)	--	--
前治療薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬 - n (%)					
*なし	78	5	(6.41)	--	--
あり	260	22	(8.46)	1.35	(0.49, 3.69)
不明・未記載	1	0	(0.00)	--	--
併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬（本剤投与開始時） - n (%)					
*なし	119	7	(5.88)	--	--
あり	219	20	(9.13)	1.61	(0.66, 3.92)
不明・未記載	1	0	(0.00)	--	--
併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外（本剤投与開始時） - n (%)					
*なし	233	16	(6.87)	--	--
あり	53	9	(16.98)	2.77	(1.15, 6.68)
不明・未記載	53	2	(3.77)	--	--
隅角所見（本剤投与開始時） - n (%)					
*正常	138	10	(7.25)	--	--
異常	49	2	(4.08)	0.54	(0.12, 2.58)
不明・未記載	152	15	(9.87)	--	--
視野判定（本剤投与開始時） - n (%)					
*正常	1	0	(0.00)	--	--
異常	172	14	(8.14)	-	-
不明・未記載	166	13	(7.83)	--	--

1 オッズ比の基準には「」を付した。

*2 不明・未記載及びその他はオッズ比の算出対象外とした。

--：算出対象外

3.6.11.1 本剤投与開始時の併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）の有無

本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）あり」の症例（53例）と、本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）なし」の症例（233例）の副作用発現割合は、それぞれ16.98%（9/53例）及び6.87%（16/233例）であった。本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）なし」に対する本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）あり」の症例のオッズ比（95% CI）は2.77（1.15, 6.68）であり、本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）あり」の症例で高い傾向が示された（Table 3-18）。

本剤投与開始時の併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）の有無別の副作用発現状況をTable 3-19に示す。

本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）あり」の症例（53例）のSOC別の主な副作用は、「眼障害」が15.09%（8/53例）、「神経系障害」が3.77%（2/53例）であった。PT別の主な副作用は、眼刺激が5.66%（3例）、眼瞼炎及び霧視が各3.77%（2例）であった。本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）なし」の症例（233例）のSOC別の主な副作用は、「眼障害」が5.15%（12/233例）、「感染症および寄生虫症」が0.86%（2/233例）であった。PT別の主な副作用は、眼充血が1.29%（3例）、結膜炎、眼刺激、眼瞼炎、及び点状角膜炎が各0.86%（2例）で、いずれも非重篤と判断された。

本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）あり」の症例及び「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）なし」の症例で最も多く認められた「眼障害」の副作用は、添付文書の「その他の副作用」で注意喚起を記載している。

重篤な副作用と判断された頭蓋内動脈瘤の1例は、「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）あり」の症例で、詳細は3.6.8に記載した。

Table 3-19 本剤投与開始時の併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）の有無別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

SOC PT	併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外 (本剤投与開始時) - n (%)					
	なし N=233		あり N=53		不明 N=53	
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	16	(6.87)	9	(16.98)	2	(3.77)
感染症および寄生虫症	2	(0.86)	0	(0.00)	0	(0.00)
結膜炎	2	(0.86)	0	(0.00)	0	(0.00)
神経系障害	1	(0.43)	2	(3.77)	0	(0.00)
味覚異常	1	(0.43)	1	(1.89)	0	(0.00)
第3脳神経麻痺	0	(0.00)	1	(1.89)	0	(0.00)
頭蓋内動脈瘤	0	(0.00)	1	(1.89)	0	(0.00)

SOC PT	併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外 (本剤投与開始時) - n (%)					
	なし		あり		不明	
	N=233	N=53	N=53	N=53	N=53	N=53
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
眼障害	12	(5.15)	8	(15.09)	2	(3.77)
眼刺激	2	(0.86)	3	(5.66)	1	(1.89)
眼瞼炎	2	(0.86)	2	(3.77)	0	(0.00)
霧視	1	(0.43)	2	(3.77)	2	(3.77)
眼の異常感	0	(0.00)	1	(1.89)	0	(0.00)
角膜症	0	(0.00)	1	(1.89)	0	(0.00)
眼充血	3	(1.29)	1	(1.89)	0	(0.00)
角膜混濁	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)
眼脂	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)
眼部腫脹	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)
角膜炎	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)
点状角膜炎	2	(0.86)	0	(0.00)	0	(0.00)
視力障害	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)
角膜後面沈着物	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)
喘息	1	(0.43)	0	(0.00)	0	(0.00)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合，1例としてカウント

SOCは国際合意順，PTはありの列での発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.6.12 特別な背景を有する患者

3.6.12.1 小児（15歳未満）

安全性解析対象症例 339 例のうち，15歳未満の小児への使用は認められなかった。

3.6.12.2 小児（18歳未満）

安全性解析対象症例 339 例のうち，18歳未満の小児への使用は認められなかった。

3.6.12.3 高齢者

65歳未満と65歳以上別の副作用の発現状況を [Table 3-20](#) に示す。

安全性解析対象症例 339 例中，64.31% (218 例) が65歳以上の高齢者であった。

高齢者の副作用発現割合は 9.17% (20/218 例)，65歳未満の非高齢者の副作用発現割合は 5.79% (7/121 例) で，高齢者の副作用発現割合の方が高かった。

高齢者のSOC別の主な副作用は，「眼障害」が 8.26% (18/218 例) で最も高く，次いで「神経系障害」が 0.92% (2/218 例)，「感染症および寄生虫症」が 0.46% (1/218 例) であった。高齢者のPT別の副作用は，眼刺激，霧視，及び眼瞼炎が各4例，眼充血が2例，結膜炎，味覚異常，

第3脳神経麻痺，頭蓋内動脈瘤，点状角膜炎，眼の異常感，角膜混濁，眼脂，眼部腫脹，角膜炎，角膜症，視力障害，及び角膜後面沈着物が各1例であった。

非高齢者のSOC別の副作用は，「眼障害」が3.31%（4/121例）で最も高く，次いで「感染症および寄生虫症」，「神経系障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各1例であった。非高齢者のPT別の副作用は，眼刺激及び眼充血が各2例，結膜炎，味覚異常，点状角膜炎，霧視，及び喘息が各1例であった。

Table 3-20 65歳未満と65歳以上別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

SOC PT	年齢（高齢者）			
	65歳未満		65歳以上	
	N=121	N=218	N=218	N=218
	発現症例数 (%)		発現症例数 (%)	
合計	7	(5.79)	20	(9.17)
感染症および寄生虫症	1	(0.83)	1	(0.46)
結膜炎	1	(0.83)	1	(0.46)
神経系障害	1	(0.83)	2	(0.92)
味覚異常	1	(0.83)	1	(0.46)
第3脳神経麻痺	0	(0.00)	1	(0.46)
頭蓋内動脈瘤	0	(0.00)	1	(0.46)
眼障害	4	(3.31)	18	(8.26)
眼瞼炎	0	(0.00)	4	(1.83)
眼刺激	2	(1.65)	4	(1.83)
霧視	1	(0.83)	4	(1.83)
眼充血	2	(1.65)	2	(0.92)
眼の異常感	0	(0.00)	1	(0.46)
角膜混濁	0	(0.00)	1	(0.46)
眼脂	0	(0.00)	1	(0.46)
眼部腫脹	0	(0.00)	1	(0.46)
角膜炎	0	(0.00)	1	(0.46)
角膜症	0	(0.00)	1	(0.46)
点状角膜炎	1	(0.83)	1	(0.46)
視力障害	0	(0.00)	1	(0.46)
角膜後面沈着物	0	(0.00)	1	(0.46)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	(0.83)	0	(0.00)
喘息	1	(0.83)	0	(0.00)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウント

SOCは国際合意順，65歳以上の列での発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 22.0

3.6.12.4 妊婦

安全性解析対象症例 339 例のうち、0.59% (2 例) が妊婦であった。
妊婦症例での副作用は認められなかった。

3.6.12.5 腎機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 339 例のうち、本剤投与開始時で腎機能障害を合併する患者は 0.59% (2 例) であった。
腎機能障害を合併する患者での副作用は認められなかった。

3.6.12.6 肝機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 339 例のうち、本剤投与開始時で肝機能障害を合併する患者は 0.59% (2 例) であった。
肝機能障害を合併する患者での副作用は認められなかった。

3.7 有効性

3.7.1 眼圧の推移

有効性解析対象症例 311 例の眼圧の推移 (本剤投与開始時からの変化量及び変化率) を [Table 3-21](#) に、眼圧の推移図を [Figure 3-2](#) に示す。

本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 19.1 mmHg, 本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量 (平均値) は-4.0 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧変化量 (平均値) は-4.1 mmHg~-3.1 mmHg の範囲であり、すべての評価時期で眼圧下降を維持した。また、最終評価時の眼圧変化率 (平均値) は-17.561% であった。

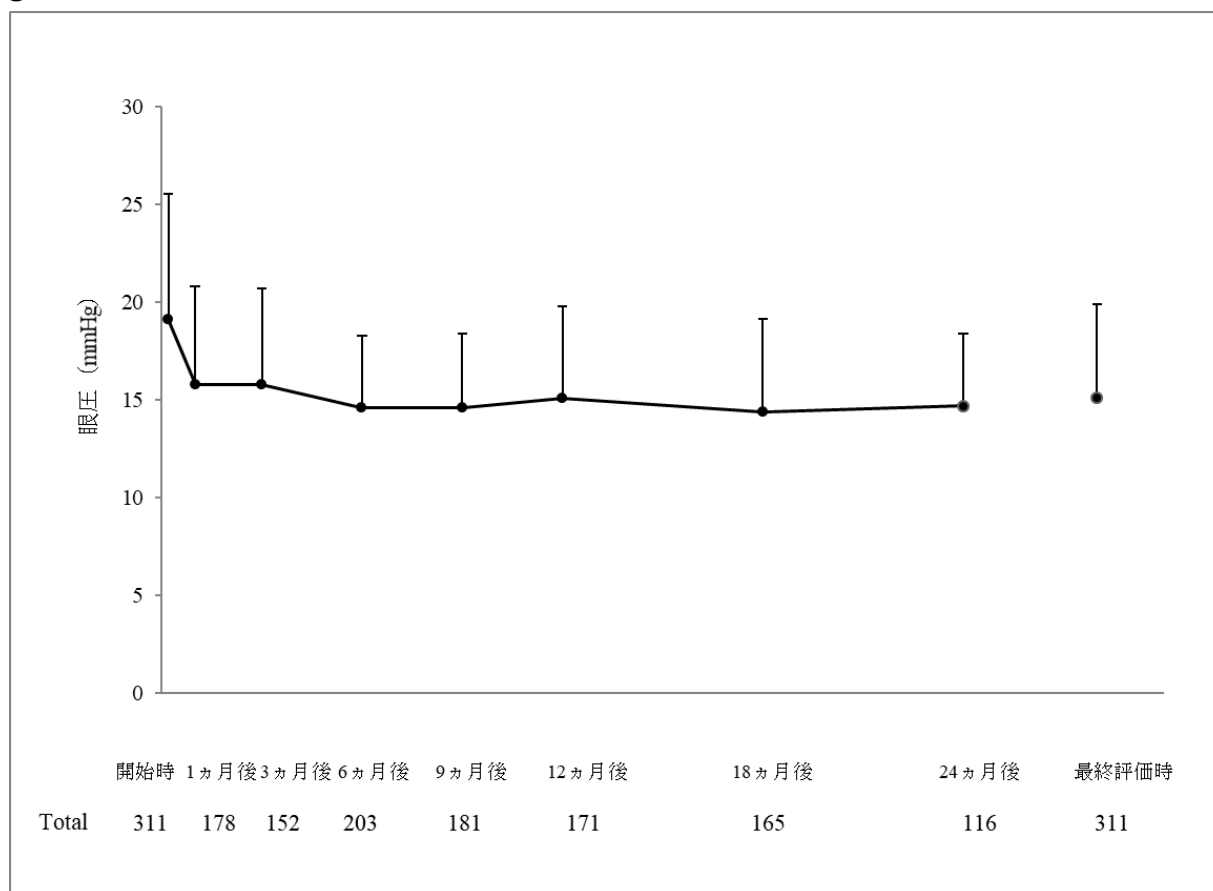
Table 3-21 眼圧の推移（本剤投与開始時からの変化量及び変化率）（有効性解析対象症例）

項目	評価時期	測定値						対応のある t検定 のp値	本剤投与開始時からの変化量*1					本剤投与開始時からの変化率*2					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
眼圧 (mmHg)	投与開始時	311	19.1	6.43	8	18.0	50	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	1ヵ月後	178	15.8	5.01	8	15.0	48	<0.0001	178	-3.3	4.60	-24	-2.0	11	-14.501	19.2184	-72.73	-13.330	52.38
	3ヵ月後	152	15.8	4.89	6	16.0	33	<0.0001	152	-3.1	4.95	-20	-3.0	15	-13.841	21.9819	-72.00	-15.585	83.33
	6ヵ月後	203	14.6	3.69	6	14.0	27	<0.0001	203	-4.1	5.90	-40	-3.0	5	-17.537	20.4078	-80.00	-15.380	35.71
	9ヵ月後	181	14.6	3.79	6	14.0	30	<0.0001	181	-3.9	5.19	-28	-3.0	6	-17.206	19.3725	-65.22	-16.670	40.00
	12ヵ月後	171	15.1	4.70	6	14.0	45	<0.0001	171	-3.5	5.28	-27	-3.0	19	-16.061	22.4545	-73.91	-16.670	93.33
	18ヵ月後	165	14.4	4.76	6	13.0	40	<0.0001	165	-3.7	5.18	-25	-3.0	16	-17.994	20.3686	-77.42	-15.790	66.67
	24ヵ月後	116	14.7	3.71	7	15.0	34	<0.0001	116	-3.7	5.29	-33	-3.0	8	-16.712	18.7733	-74.19	-16.670	41.67
	最終評価時	311	15.1	4.80	7	14.0	48	<0.0001	311	-4.0	5.54	-33	-3.0	16	-17.561	20.6848	-74.19	-16.670	66.67

*1 本剤投与開始時からの変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始日の測定値

*2 本剤投与開始時からの変化率(%)：(各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値) / (本剤投与開始時の測定値) ×100
本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Figure 3-2 眼圧の推移図（有効性解析対象症例）



本剤投与開始時と最終評価時の値がある症例を対象とした。

3.7.1.1 本剤使用理由別の眼圧の推移

有効性解析対象症例 311 例の本剤使用理由別の眼圧の推移図を Figure 3-3 に、眼圧の推移を Table 3-22 に示す。

POAG（165 例）の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 19.2 mmHg、最終評価時の眼圧値（平均値）は 15.2 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値（平均値）は 14.5 mmHg～16.2 mmHg の範囲であり、すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。

PACG（12 例）の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 18.3 mmHg、最終評価時の眼圧値（平均値）は 15.3 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値（平均値）は 14.4 mmHg～20 mmHg の範囲であった。投与 3 ヶ月後の眼圧値（平均値）は 20 mmHg と上昇したが、他の評価時期では本剤投与開始時より低値を示した。

NTG（69 例）の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 14.9 mmHg、最終評価時の眼圧値（平均値）は 12.8 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値（平均

値)は 12.3 mmHg~13.1 mmHg の範囲であり、すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。

高眼圧症 (20 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 25.1 mmHg, 最終評価時の眼圧値 (平均値) は 18.6 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値 (平均値) は 18 mmHg~20.7 mmHg の範囲であり、すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。

落屑緑内障 (17 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 21.8 mmHg, 最終評価時の眼圧値 (平均値) は 16.5 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値 (平均値) は 14.2 mmHg~16.7 mmHg の範囲であり、すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。

その他 (28 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 22.8 mmHg, 最終評価時の眼圧値 (平均値) は 16.8 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値 (平均値) は 14.6 mmHg~18.1 mmHg の範囲であり、すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。

いずれの本剤使用理由でも、最終評価時の眼圧値 (平均値) は本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) より低値を示した。また、PACG 以外の使用理由 (POAG, NTG, 高眼圧症, 落屑緑内障, その他) で本剤を投与された症例の眼圧値 (平均値) は、すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。PACG では投与 3 ヶ月後に眼圧値 (平均値) が上昇したものの、他の評価時期では本剤投与開始時より低値を示した。

Figure 3-3 本剤使用理由別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）

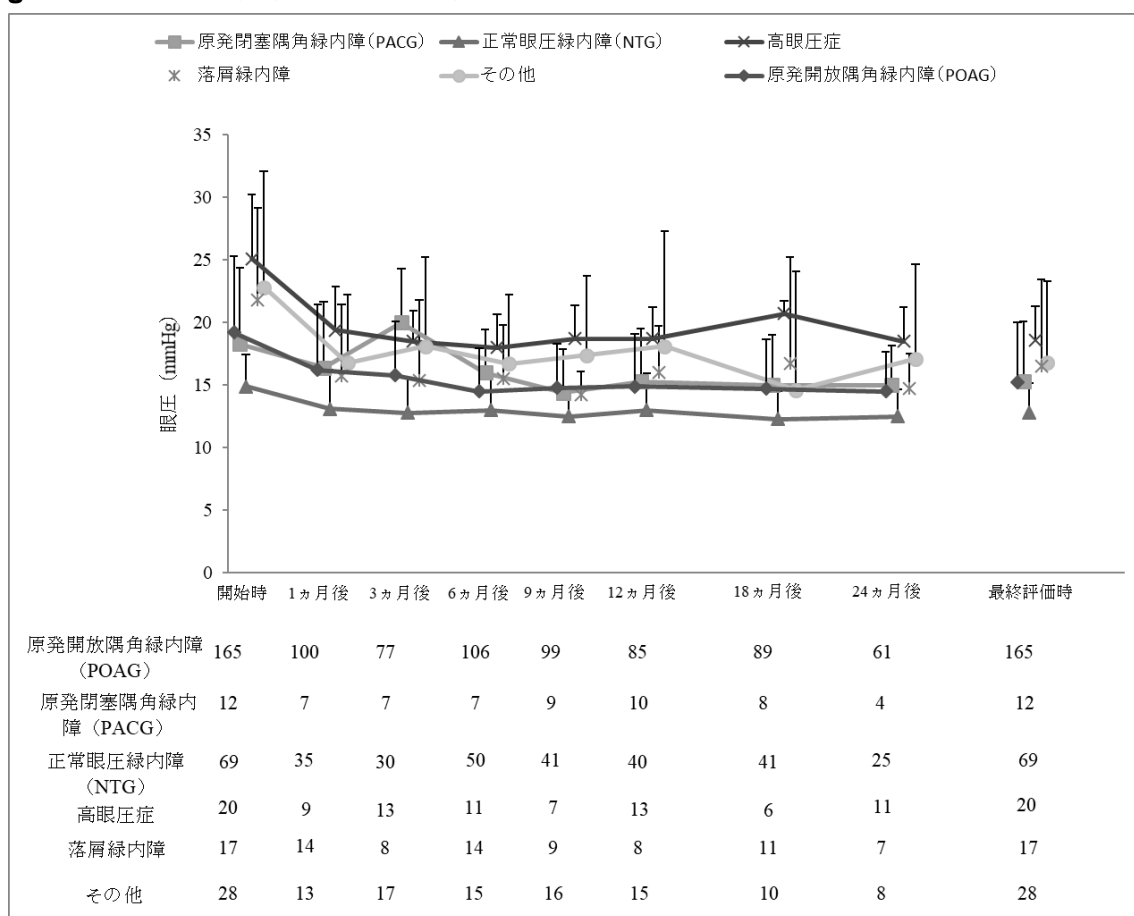


Table 3-22 本剤使用理由別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）

本剤使用理由	時点	症例数	平均値 (mmHg)	標準偏差 (mmHg)
原発開放隅角緑内障 (POAG)	開始時	165	19.2	6.06
	1ヵ月後	100	16.2	5.27
	3ヵ月後	77	15.8	4.28
	6ヵ月後	106	14.5	3.44
	9ヵ月後	99	14.8	3.49
	12ヵ月後	85	14.9	4.18
	18ヵ月後	89	14.7	3.99
	24ヵ月後	61	14.5	3.16
	最終評価時	165	15.2	4.82
原発閉塞隅角緑内障 (PACG)	開始時	12	18.3	4.36
	1ヵ月後	7	16.4	3.69
	3ヵ月後	7	20	6.24
	6ヵ月後	7	16	3.27
	9ヵ月後	9	14.4	2.7
	12ヵ月後	10	15.3	3.16

本剤使用理由	時点	症例数	平均値 (mmHg)	標準偏差 (mmHg)
	18ヵ月後	8	15	3.42
	24ヵ月後	4	15	2.83
	最終評価時	12	15.3	3.98
正常眼圧緑内障 (NTG)	開始時	69	14.9	2.58
	1ヵ月後	35	13.1	3.11
	3ヵ月後	30	12.8	2.82
	6ヵ月後	50	13	2.7
	9ヵ月後	41	12.5	2.4
	12ヵ月後	40	13	2.97
	18ヵ月後	41	12.3	2.24
	24ヵ月後	25	12.5	2.16
	最終評価時	69	12.8	2.35
高眼圧症	開始時	20	25.1	5.14
	1ヵ月後	9	19.4	3.5
	3ヵ月後	13	18.5	2.47
	6ヵ月後	11	18	2.65
	9ヵ月後	7	18.7	2.69
	12ヵ月後	13	18.7	2.56
	18ヵ月後	6	20.7	1.03
	24ヵ月後	11	18.5	2.73
	最終評価時	20	18.6	2.72
落屑緑内障	開始時	17	21.8	7.35
	1ヵ月後	14	15.7	5.76
	3ヵ月後	8	15.4	6.41
	6ヵ月後	14	15.5	4.29
	9ヵ月後	9	14.2	1.86
	12ヵ月後	8	16	3.7
	18ヵ月後	11	16.7	8.5
	24ヵ月後	7	14.7	2.81
	最終評価時	17	16.5	6.91
その他	開始時	28	22.8	9.27
	1ヵ月後	13	16.8	5.4
	3ヵ月後	17	18.1	7.14
	6ヵ月後	15	16.7	5.55
	9ヵ月後	16	17.4	6.31
	12ヵ月後	15	18.1	9.19
	18ヵ月後	10	14.6	9.49
	24ヵ月後	8	17.1	7.53
	最終評価時	28	16.8	6.47

3.7.1.2 前治療薬別の眼圧の推移

前治療薬別に有効性解析対象症例の眼圧の推移図を [Figure 3-4](#), 眼圧の推移を [Table 3-23](#) に示す。

前治療薬 PG 製剤単剤への本剤追加, 前治療薬 (PG 製剤 + β 遮断薬) から PG 製剤 + 本剤への切替え, 前治療薬 (PG 製剤 + CAI + β 遮断薬) から PG 製剤 + 本剤への切替え別に眼圧値 (平均値) の推移を確認した。

前治療 PG 製剤単剤へ本剤を追加した症例 (87 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 18.3 mmHg, 最終評価時の眼圧値 (平均値) は 14.6 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値 (平均値) は 14 mmHg~15.2 mmHg の範囲であり, すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。

前治療 (PG 製剤 + β 遮断薬) から PG 製剤 + 本剤へ切り替えた症例 (20 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 17.8 mmHg, 最終評価時の眼圧値 (平均値) は 14.7 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値 (平均値) は 14.3 mmHg~15.8 mmHg の範囲であり, すべての評価時期で本剤投与開始時より低値を示した。

前治療 (PG 製剤 + CAI + β 遮断薬) から PG 製剤 + 本剤へ切り替えた症例 (22 例) の眼圧値 (平均値) は 18.3 mmHg, 最終評価時の眼圧値 (平均値) は 15.5 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧値 (平均値) は 13.9 mmHg~19 mmHg の範囲であった。投与 18 ヶ月後の眼圧値 (平均値) は 19 mmHg と上昇したが, 他の評価時期では本剤投与開始時と同等若しくは低値を示した。

いずれの前治療薬でも, 最終評価時の眼圧値 (平均値) は本剤投与開始時より低値を示した。

Figure 3-4 前治療薬別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）

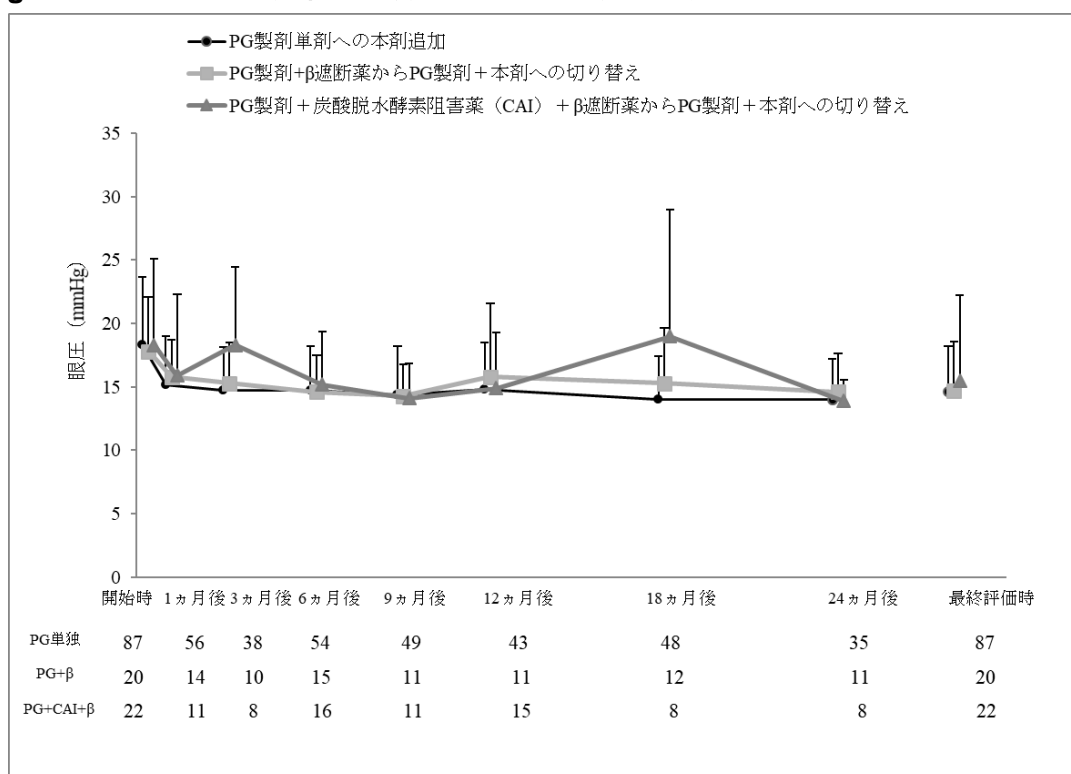


Table 3-23 前治療薬別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）

前治療薬	時点	症例数	平均値 (mmHg)	標準偏差 (mmHg)
PG 製剤単剤への本剤追加	開始時	87	18.3	5.34
	1ヵ月後	56	15.2	3.83
	3ヵ月後	38	14.7	3.46
	6ヵ月後	54	14.7	3.52
	9ヵ月後	49	14.4	3.79
	12ヵ月後	43	14.8	3.73
	18ヵ月後	48	14	3.45
	24ヵ月後	35	14	3.24
	最終評価時	87	14.6	3.62
PG 製剤+β 遮断薬から PG 製剤+本剤への切り替え	開始時	20	17.8	4.26
	1ヵ月後	14	15.8	2.94
	3ヵ月後	10	15.3	3.2
	6ヵ月後	15	14.6	2.9
	9ヵ月後	11	14.3	2.49
	12ヵ月後	11	15.8	5.81
	18ヵ月後	12	15.3	4.36
	24ヵ月後	11	14.6	3.01
	最終評価時	20	14.7	3.85

前治療薬	時点	症例数	平均値 (mmHg)	標準偏差 (mmHg)
PG 製剤+炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) + β 遮断薬 から PG 製剤+本剤への切り替え	開始時	22	18.3	6.78
	1 ヶ月後	11	15.9	6.41
	3 ヶ月後	8	18.3	6.14
	6 ヶ月後	16	15.2	4.18
	9 ヶ月後	11	14.1	2.77
	12 ヶ月後	15	14.9	4.37
	18 ヶ月後	8	19	10
	24 ヶ月後	8	13.9	1.64
	最終評価時	22	15.5	6.74

3.7.2 眼圧測定時期別の眼圧の推移

眼圧測定時期が得られた症例の眼圧の推移を [Table 3-24](#) に示す。

眼圧測定が午前であった 185 例の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 19.0 mmHg, 眼圧変化量 (平均値) は-3.8 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧変化量 (平均値) は-3.9 mmHg~-3.2 mmHg の範囲であり, すべての評価時期で眼圧下降を維持した。また, 最終評価時の眼圧変化率 (平均値) は-17.042% であった。

眼圧測定が午後であった 40 例の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 20.1 mmHg, 最終評価時の眼圧変化量 (平均値) は-4.1 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後までの各評価時期の眼圧変化量 (平均値) は-5.5 mmHg~-2.4 mmHg の範囲であり, すべての評価時期で眼圧下降を維持した。また, 最終評価時の眼圧変化率 (平均値) は-18.172% であった。

Table 3-24 眼圧測定時期別の眼圧の推移（有効性解析対象症例）

項目	評価時期	測定値						対応のある t検定の p値	本剤投与開始時からの変化量*1					本剤投与開始時からの変化率*2					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
眼圧 (mmHg)	投与開始時	185	19.0	6.24	10	18.0	50	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
午前測定	1ヵ月後	105	15.8	5.54	8	14.0	48	<0.0001	105	-3.6	4.88	-24	-3.0	11	-15.897	20.3020	-72.73	-14.290	52.38
	3ヵ月後	92	16.1	5.00	6	16.0	33	<0.0001	92	-3.2	5.38	-18	-3.0	11	-13.716	23.8450	-72.00	-15.895	50.00
	6ヵ月後	116	14.7	3.79	6	15.0	27	<0.0001	116	-3.9	5.36	-26	-3.0	5	-17.386	21.2568	-70.97	-15.190	35.71
	9ヵ月後	105	14.5	3.74	6	14.0	30	<0.0001	105	-3.7	4.59	-23	-3.0	5	-17.323	19.3802	-65.22	-16.670	35.71
	12ヵ月後	98	15.2	5.23	6	15.0	45	<0.0001	98	-3.2	5.92	-27	-2.0	19	-14.348	25.4254	-73.91	-15.190	93.33
	18ヵ月後	94	14.6	5.38	7	13.0	40	<0.0001	94	-3.5	5.37	-24	-3.0	16	-17.971	22.2682	-77.42	-16.230	66.67
	24ヵ月後	61	14.8	3.93	8	15.0	34	<0.0001	61	-3.6	5.09	-23	-3.0	8	-16.167	20.4006	-74.19	-20.000	41.67
	最終評価時	185	15.1	5.22	8	14.0	48	<0.0001	185	-3.8	5.59	-27	-3.0	16	-17.042	21.7162	-74.19	-16.670	66.67
眼圧 (mmHg)	投与開始時	40	20.1	5.74	11	18.0	34	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
午後測定	1ヵ月後	15	17.7	4.59	12	16.0	26	0.0178	15	-4.1	5.87	-17	-5.0	8	-14.937	25.8240	-56.67	-19.230	50.00
	3ヵ月後	14	17.2	5.74	8	17.0	33	0.1420	14	-2.4	5.81	-9	-3.0	15	-10.348	29.5476	-36.84	-15.645	83.33
	6ヵ月後	19	15.8	3.71	10	16.0	23	0.0028	19	-3.1	3.91	-14	-2.0	3	-15.038	17.3141	-53.85	-15.380	18.75
	9ヵ月後	13	15.8	3.76	10	14.0	22	0.0518	13	-2.6	4.37	-9	-3.0	6	-11.414	22.1692	-36.36	-17.650	40.00
	12ヵ月後	16	15.5	4.65	9	14.0	26	<0.0001	16	-3.9	2.47	-8	-4.0	0	-19.970	11.9885	-42.11	-18.350	0.00
	18ヵ月後	14	14.4	4.27	8	14.0	23	0.0019	14	-3.7	3.60	-14	-3.0	0	-19.094	15.9682	-63.64	-14.225	0.00
	24ヵ月後	11	14.0	3.07	8	15.0	18	0.0100	11	-5.5	5.72	-18	-3.0	0	-24.393	19.7119	-52.94	-27.270	0.00
	最終評価時	40	16.0	4.68	8	15.0	26	<0.0001	40	-4.1	4.85	-18	-3.0	8	-18.172	20.8587	-56.67	-17.160	50.00

*1 本剤投与開始時からの変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始日の測定値

*2 本剤投与開始時からの変化率(%)：(各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値) / (本剤投与開始時の測定値) × 100

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

3.7.3 患者要因別有効性解析

有効性解析対象症例 311 例の患者要因別の最終評価時における本剤投与開始時からの眼圧変化量（調整済み平均値）とその 95%CI（本剤投与開始時の眼圧値を共変量とした共分散分析），及び要因間の差とその 95%CI を Table 3-25 に示す。

多変量共分散分析で，「年齢（高齢者）」，「合併症：眼以外」の要因について調整解析を実施した結果，「年齢（高齢者）」及び「合併症：眼以外」の 2 要因で，眼圧変化量（調整済み平均値）の差（95%CI）よりカテゴリー間で異なる傾向を認めた（Table 3-26）。

3.7.3.1 以降に，調整解析を行っても眼圧変化量（調整済み平均値）の差（95%CI）よりカテゴリー間で異なる傾向が認められた「年齢（高齢者）」，「合併症：眼以外」の要因について検討した。

Table 3-25 患者要因別の眼圧変化量の要因分析（有効性解析対象症例）

背景要因	症例数	ベースライン 眼圧値 (mmHg) 平均値(標準 偏差)		最終評価時の 眼圧値(mmHg) 平均値(標準偏 差)		眼圧変化量(mmHg) 調整済み平均値(95% CI)※		眼圧変化量(mmHg) 要因間の差(95% CI)	
有効性解析対象症例	311	19.1	(6.43)	15.1	(4.80)	--	--	--	--
性別 - n (%)									
男	149	20.5	(7.16)	15.7	(5.75)	-3.95	(-4.61, -3.30)	--	--
女	162	17.8	(5.39)	14.6	(3.64)	-4.02	(-4.65, -3.39)	-0.06	(-0.98, 0.86)
年齢（高齢者） - n (%)									
65歳未満	112	18.2	(4.53)	15.5	(4.27)	-3.23	(-3.97, -2.48)	--	--
65歳以上	199	19.6	(7.24)	14.9	(5.06)	-4.42	(-4.97, -3.86)	-1.19	(-2.12, -0.26)
本剤使用理由 - n (%)									
原発開放隅角緑内障	165	19.2	(6.06)	15.2	(4.82)	-3.71	(-4.30, -3.13)	--	--
原発閉塞隅角緑内障	12	18.3	(4.36)	15.3	(3.98)	-3.32	(-5.48, -1.16)	0.39	(-2.45, 3.24)
正常眼圧緑内障	69	14.9	(2.58)	12.8	(2.35)	-4.46	(-5.41, -3.50)	-0.74	(-2.18, 0.69)
高眼圧症	20	25.1	(5.14)	18.6	(2.72)	-2.65	(-4.41, -0.90)	1.06	(-1.28, 3.40)
落屑緑内障	17	21.8	(7.35)	16.5	(6.91)	-3.42	(-5.26, -1.59)	0.29	(-2.15, 2.73)
その他	28	22.8	(9.27)	16.8	(6.47)	--	--	--	--
合併症：眼 - n (%)									
なし	146	18.7	(6.57)	15.4	(4.83)	-3.53	(-4.19, -2.88)	--	--
あり	165	19.5	(6.29)	14.9	(4.77)	-4.39	(-5.00, -3.77)	-0.85	(-1.75, 0.05)
合併症：眼以外 - n (%)									
なし	211	18.3	(5.86)	14.3	(3.73)	-4.44	(-4.97, -3.91)	--	--
あり	70	21.0	(7.18)	16.8	(5.87)	-2.77	(-3.70, -1.84)	1.67	(0.59, 2.75)
不明・未記載	30	20.4	(7.45)	16.7	(6.98)	--	--	--	--
前治療薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬 - n (%)									
なし	69	20.4	(6.45)	15.5	(4.24)	-4.13	(-5.09, -3.17)	--	--

背景要因	症例数	ベースライン 眼圧値 (mmHg) 平均値(標準 偏差)		最終評価時の 眼圧値(mmHg) 平均値(標準偏 差)		眼圧変化量(mmHg) 調整済み平均値(95% CI)※		眼圧変化量(mmHg) 要因間の差(95% CI)		
あり	241	18.7	(6.40)	15.0	(4.95)	-3.93	(-4.44, -3.42)	0.20	(-0.89, 1.29)	
不明・未記載	1	20.0	-	12.0	-	--	--	--	--	
併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬（本剤投与開始時） - n (%)										
なし	109	19.4	(5.96)	15.3	(4.51)	-3.88	(-4.64, -3.12)	--	--	
あり	201	18.9	(6.69)	15.0	(4.96)	-4.03	(-4.59, -3.46)	-0.15	(-1.09, 0.80)	
不明・未記載	1	20.0	-	12.0	-	--	--	--	--	
併用薬：緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外（本剤投与開始時） - n (%)										
なし	215	19.6	(6.61)	15.3	(4.41)	-4.11	(-4.65, -3.58)	--	--	
あり	46	17.8	(3.85)	14.5	(4.66)	-4.29	(-5.45, -3.13)	-0.17	(-1.45, 1.10)	
不明・未記載	50	17.9	(7.25)	14.7	(6.32)	--	--	--	--	
隅角所見（本剤投与開始時） - n (%)										
正常	125	19.4	(6.45)	15.3	(4.65)	-3.93	(-4.62, -3.24)	--	--	
異常	46	18.5	(6.84)	14.7	(3.96)	-4.21	(-5.35, -3.08)	-0.29	(-1.61, 1.04)	
不明・未記載	140	19.1	(6.29)	15.1	(5.18)	--	--	--	--	
視野判定（本剤投与開始時） - n (%)										
正常	1	20.0	-	17.0	-	-1.80	(-9.26, 5.66)	--	--	
異常	162	17.9	(5.48)	14.6	(4.42)	-3.33	(-3.91, -2.74)	-1.53	(-9.01, 5.96)	
不明・未記載	148	20.4	(7.14)	15.7	(5.14)	--	--	--	--	

※ベースライン眼圧値を共変量とした共分散分析

Table 3-26 患者要因別の眼圧変化量の要因分析（多変量）（有効性解析対象症例）

背景要因	症例数	ベースライン眼 圧値(mmHg) 平均値(標準偏差)		最終評価時の眼 圧値(mmHg) 平均値(標準偏差)		眼圧変化量(mmHg) 調整済み平均値(95% CI)※		眼圧変化量(mmHg) 要因間の差(95% CI)		
対象症例	281	19.0	(6.31)	14.9	(4.49)	--	--	--	--	
年齢（高齢者） - n (%)										
65歳未満	101	17.8	(4.35)	15.1	(4.27)	-2.92	(-3.74, -2.10)	--	--	
65歳以上	180	19.6	(7.10)	14.8	(4.61)	-3.97	(-4.59, -3.35)	-1.05	(-2.01, -0.09)	
合併症：眼以外 - n (%)										
なし	211	18.3	(5.86)	14.3	(3.73)	-4.31	(-4.85, -3.77)	--	--	
あり	70	21.0	(7.18)	16.8	(5.87)	-2.58	(-3.52, -1.64)	1.72	(0.65, 2.80)	

※ベースライン眼圧値とすべての要因を共変量とした共分散分析

3.7.3.1 年齢（高齢者）

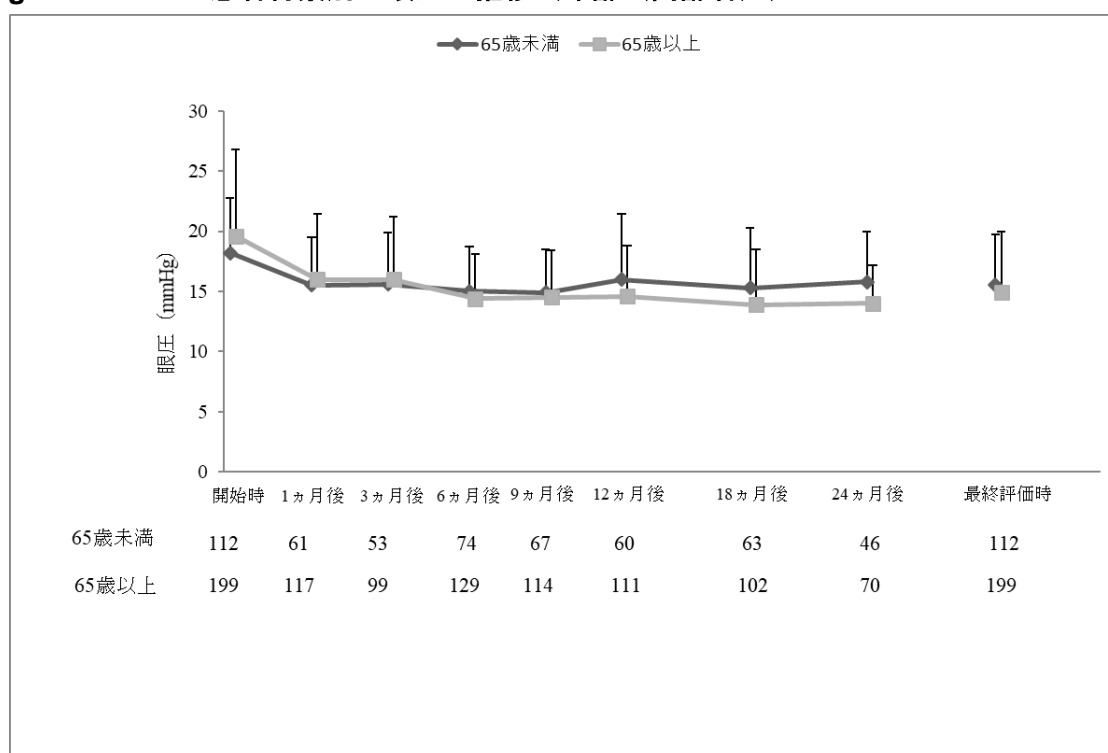
有効性解析対象症例 311 例の年齢別（65歳未満：非高齢者，65歳以上：高齢者）の眼圧の推移図を Figure 3-5 に示す。

高齢者（199 例）の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 19.6 mmHg，本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（調整済み平均値）は -4.42 mmHg であった。非高齢者（112 例）の本剤投

与開始時の眼圧値（平均値）は 18.2 mmHg，本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（調整済み平均値）は-3.23 mmHg であった。非高齢者と高齢者の眼圧変化量（調整済み平均値）の差（95% CI）は，-1.19 mmHg（-2.12, -0.26）であった。

多変量で調整解析を実施した結果（Table 3-26），高齢者（180 例）と非高齢者（101 例）の最終評価時における本剤投与開始からの眼圧変化量（調整済み平均値）の差（95% CI）は，-1.05 mmHg（-2.01, -0.09）であった。高齢者の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 19.6 mmHg，本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（調整済み平均値）は-3.97 mmHg であった。非高齢者の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 17.8 mmHg，本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（調整済み平均値）は-2.92 mmHg であった。

Figure 3-5 患者背景別の眼圧の推移（年齢（高齢者））



3.7.3.2 眼以外の合併症の有無別の眼圧の推移

有効性解析対象症例311例のうち，眼以外の合併症有無別の眼圧の推移図を Figure 3-6 に示す。

眼以外の合併症なしの症例（211 例）の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 18.3 mmHg，本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（調整済み平均値）は-4.44 mmHg であった。眼以外の合併症ありの症例（70 例）の本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は 21.0 mmHg，本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（調整済み平均値）は-2.77 mmHg であった。眼以外の合併症なしの症例と眼以外の合併症ありの症例の眼圧変化量（調整済み平均値）の差（95% CI）は，1.67 mmHg（0.59, 2.75）であった。

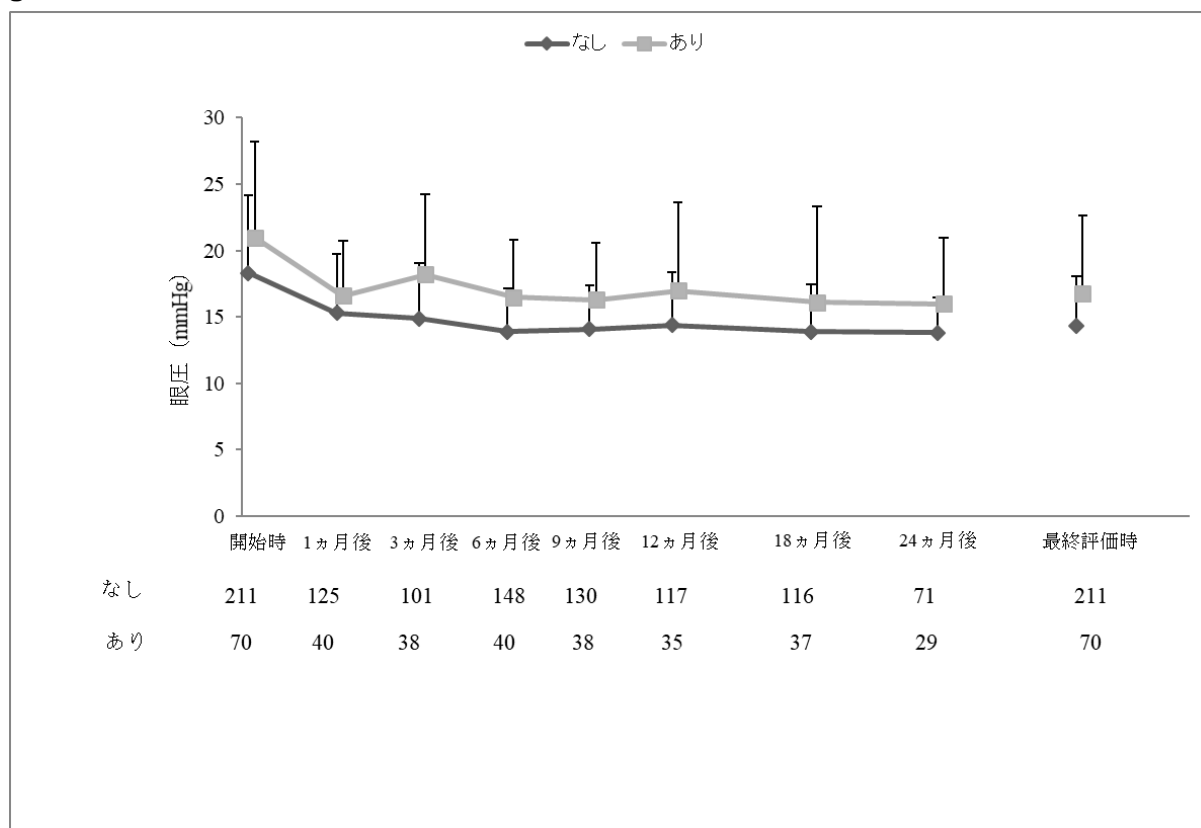
多変量で調整解析を実施した結果 (Table 3-26) , 眼以外の合併症なしの症例 (211 例) と, 眼以外の合併症ありの症例 (70 例) の最終評価時における本剤投与開始時からの眼圧変化量 (調整済み平均値) の差 (95% CI) は, 1.72 mmHg (0.65, 2.80) であった。眼以外の合併症なしの症例 (211 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 18.3 mmHg, 眼圧変化量 (調整済み平均値) は-4.31 mmHg であった。眼以外の合併症ありの症例 (70 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 21.0 mmHg, 眼圧変化量 (調整済み平均値) は-2.58 mmHg であった。

眼以外の合併症なしの症例及び眼以外の合併症ありの症例の眼圧の推移 (本剤投与開始時からの変化量及び変化率) を Table 3-27 及び Table 3-28 に示す。

眼以外の合併症なしの症例 (211 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 18.3 mmHg, 最終評価時の眼圧変化量 (平均値) は-4.0 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後の各評価時期の眼圧変化量 (平均値) は-3.7 mmHg~-3.0 mmHg の範囲であり, すべての評価時期で眼圧下降を維持した。また, 最終評価時の眼圧変化率 (平均値) は-17.884% であった。

眼以外の合併症ありの症例 (70 例) の本剤投与開始時の眼圧値 (平均値) は 21.0 mmHg, 眼圧変化量 (平均値) は-4.1 mmHg であった。本剤投与 1 ヶ月後から 24 ヶ月後の各評価時期の眼圧変化量 (平均値) は-5.6 mmHg~-2.6 mmHg の範囲であり, すべての評価時期で眼圧下降を維持した。また, 最終評価時の眼圧変化率 (平均値) は-16.679% であった。

Figure 3-6 患者要因別の眼圧の推移 (眼以外の合併症の有無) (有効性解析対象症例)



本剤投与開始時と最終評価時の値がある症例を対象とした。

Table 3-27 眼以外の合併症なしの症例の眼圧の推移（有効性解析対象症例）

項目	評価時期	測定値						対応のある t検定 のp値	本剤投与開始時からの変化量*1					本剤投与開始時からの変化率*2					
		症例数	平均値	標準偏 差	最小 値	中央値	最大 値		症例数	平均値	標準偏 差	最小値	中央値	最大 値	平均値	標準偏 差	最小値	中央値	最大値
眼圧 (mmHg)	投与開始時	211	18.3	5.86	10	17.0	43	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	1ヵ月後	125	15.3	4.44	9	14.0	32	<0.0001	125	-3.0	4.74	-24	-2.0	11	-13.566	20.0468	-72.73	-13.040	52.38
	3ヵ月後	101	14.9	4.15	6	14.0	31	<0.0001	101	-3.2	4.51	-18	-3.0	8	-14.739	20.1798	-72.00	-15.000	41.67
	6ヵ月後	148	13.9	3.26	6	14.0	22	<0.0001	148	-3.7	5.21	-26	-2.0	5	-17.056	20.1782	-66.67	-15.380	35.71
	9ヵ月後	130	14.1	3.27	8	14.0	23	<0.0001	130	-3.5	4.89	-27	-3.0	5	-16.380	19.3612	-65.22	-15.190	35.71
	12ヵ月後	117	14.4	3.96	6	14.0	29	<0.0001	117	-3.4	4.98	-27	-3.0	14	-16.214	21.8894	-73.91	-15.380	93.33
	18ヵ月後	116	13.9	3.56	8	13.0	25	<0.0001	116	-3.7	4.62	-25	-3.0	5	-18.287	18.3475	-63.64	-16.670	35.71
	24ヵ月後	71	13.8	2.63	8	14.0	19	<0.0001	71	-3.5	4.26	-22	-3.0	5	-16.591	18.1829	-55.00	-15.790	41.67
	最終評価時	211	14.3	3.73	8	14.0	32	<0.0001	211	-4.0	5.36	-27	-3.0	8	-17.884	20.6065	-72.73	-16.670	50.00

*1 本剤投与開始時からの変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始日の測定値

*2 本剤投与開始時からの変化率(%)：(各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値) / (本剤投与開始時の測定値) ×100

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-28 眼以外の合併症ありの症例の眼圧の推移（有効性解析対象症例）

項目	評価時期	測定値						対応のある t検定 のp値	本剤投与開始時からの変化量*1					本剤投与開始時からの変化率*2					
		症例数	平均値	標準偏 差	最小 値	中央値	最大 値		症例数	平均値	標準偏 差	最小値	中央値	最大 値	平均値	標準偏 差	最小値	中央値	最大値
眼圧 (mmHg)	投与開始時	70	21.0	7.18	11	20.0	50	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	1ヵ月後	40	16.6	4.13	9	17.0	26	<0.0001	40	-4.3	4.62	-20	-3.5	3	-17.533	17.7150	-58.82	-21.540	17.65
	3ヵ月後	38	18.2	6.07	8	18.0	33	0.0153	38	-2.6	6.32	-20	-3.0	15	-10.536	27.8177	-57.14	-15.895	83.33
	6ヵ月後	40	16.5	4.31	8	16.0	27	0.0001	40	-5.6	8.52	-40	-3.0	3	-19.323	24.0159	-80.00	-14.585	18.75

項目	評価時期	測定値						対応のある t検定 のp値	本剤投与開始時からの変化量*1					本剤投与開始時からの変化率*2					
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
	9ヵ月後	38	16.3	4.31	7	15.5	27	<0.0001	38	-5.3	6.52	-28	-4.0	6	-20.496	20.0292	-56.00	-19.375	40.00
	12ヵ月後	35	17.0	6.61	7	17.0	45	0.0034	35	-3.7	6.94	-22	-3.0	19	-15.530	26.7822	-70.97	-14.290	73.08
	18ヵ月後	37	16.1	7.24	7	16.0	40	0.0024	37	-3.9	7.25	-24	-3.0	16	-18.001	27.9562	-77.42	-15.790	66.67
	24ヵ月後	29	16.0	4.94	8	16.0	34	0.0030	29	-4.9	8.07	-33	-3.0	8	-18.436	23.6400	-74.19	-20.000	30.77
	最終評価時	70	16.8	5.87	7	16.0	40	<0.0001	70	-4.1	6.84	-33	-3.5	16	-16.679	23.7444	-74.19	-19.375	66.67

*1 本剤投与開始時からの変化量：各評価時期の測定値 - 本剤投与開始日の測定値

*2 本剤投与開始時からの変化率(%)：(各評価時期の測定値 - 本剤投与開始時の測定値) / (本剤投与開始時の測定値) ×100
本剤投与開始時と最終評価時の値がある症例を対象とした。

3.8 その他の解析

3.8.1 視野への影響

視野への影響を Table 3-29 に示す。

有効性解析対象症例 311 例のうち、半数以上 (58.20%) が判定不能 (181/311 例) であった。判定可能であった 130 例中、悪化していないと判定されたのは 86.92% (113/130 例) であった。

湖崎分類の判定は、悪化していないが 66.67% (10/15 例) , 悪化が, 33.33% (5/15 例) であった。Aulhorn 分類での判定は、悪化していないが, 88.98% (105/118 例) , 悪化が 11.02% (13/118 例) であった。

Table 3-29 視野への影響 (有効性解析対象症例)

	悪化(%)* ¹		悪化していない(%)* ¹		計(%)* ²		判定不能(%)* ²		合計
合計	17	(13.08)	113	(86.92)	130	(41.80)	181	(58.20)	311
湖崎分類	5	(33.33)	10	(66.67)	15	(4.82)	296	(95.18)	311
Aulhorn 分類	13	(11.02)	105	(88.98)	118	(37.94)	193	(62.06)	311

*1 割合算出の分母は計の例数

*2 割合算出の分母は合計の例数

4 考察

4.1 調査結果及び結論

2014年9月1日より本調査を開始し、調査終了日(2019年5月30日)までに58施設より354例が登録され、登録症例のうち340例の調査票が固定され、安全性解析対象症例は339例、有効性解析対象症例は311例であった。

安全性解析対象症例339例の患者背景は、男性が46.31%、女性が53.69%であった。本剤投与開始時の年齢の平均値は67.6歳であった。本剤使用理由別では、原発開放隅角緑内障(POAG)が54.57%(185例)で最も多く、次いで正常眼圧緑内障(NTG)が21.83%(74例)、高眼圧症が6.19%(21例)、落屑緑内障が5.31%(18例)、原発閉塞隅角緑内障(PACG)が3.54%(12例)であった。なお、その他は8.55%(29例)であった。

安全性解析対象症例339例の本剤投与期間(平均値±標準偏差)は566.6±262.83日であった。

4.1.1 安全性

本調査の安全性解析対象症例339例の安全性の結果の概要を以下に示す。

- 副作用発現割合は7.96%(27例)であった。主な副作用は、眼刺激が1.77%(6例)、霧視が1.47%(5例)、眼瞼炎及び眼充血が各1.18%(4例)、結膜炎、味覚異常、及び点状角膜炎が各0.59%(2例)であった。国内で実施された第III相臨床試験(C-10-001, C-10-025, 及びC-10-027試験)での副作用発現割合は10.6%(46/432例)で、主な副作用は眼刺激が3.5%(15例)、点状角膜炎が3.2%(14例)、味覚異常が1.4%(6例)であった。直接比較

は難しいものの、本調査の副作用発現割合は申請時の国内臨床試験での副作用発現割合よりも低く、本調査の副作用の種類は、国内臨床試験で認められた副作用と概ね類似していた。長期使用における日常診療下でも本剤の安全性に問題はないと考えた。

- 初回発現時期別の副作用発現状況の結果から、本剤投与開始日から6ヵ月以内累積の発現症例数が7例で、他の6ヵ月間隔の期間と比較して多かったが、特定の時期に偏って副作用が発現する傾向は認められず、特定の事象のみが好発することはなかった。また、投与期間の長期化に伴う副作用発現の増加傾向は認められなかった。
- 重点調査項目の副作用の発現割合は5.31%（18例）であった。定義別では、眼局所（角膜関連疾患、眼刺激、霧視）の副作用発現割合は4.72%（16例）、呼吸器系・循環器系等の全身性（味覚異常、呼吸器系疾患、及び循環器系疾患）の副作用発現割合は0.88%（3例）で、重篤な副作用は認められなかった。また、初回発現時期別の重点調査項目の副作用発現状況から、特定の時期に偏って発現した傾向は認められず、投与期間の長期化に伴う副作用発現割合の増加傾向は認められなかった。
- 患者要因別の副作用発現割合を確認した結果、本剤開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）」の有無別で、本剤投与開始時の「併用薬（緑内障・高眼圧症に対する治療薬以外）あり」の症例で高い傾向が示された。副作用の種類、重篤度、転帰から新たな注意喚起等の必要性を検討したが、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えた。
- 小児（15歳未満）の症例はいなかった。
- 高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）の副作用発現割合は、それぞれ9.17%（20/218例）、5.79%（7/121例）であった。両者に発現した主な副作用は概ね類似しており、高齢者で特異的に発現する副作用は認められなかった。高齢者への投与については、添付文書【使用上の注意】5.高齢者への投与の項目に「一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。」と記載し、注意喚起を実施していることから、追加の対策は必要ないと考えた。
- 妊婦の症例は2例で、副作用は認められなかった。
- 肝機能障害を合併する症例は2例で、副作用は認められなかった。
- 腎機能障害を合併する症例は2例で、副作用は認められなかった。

以上より、本調査で得られた結果から、使用実態下の長期使用での本剤の安全性について新たな懸念は認められなかった。

4.1.2 有効性

本調査の有効性解析対象症例311例の有効性の結果の概要を示す。

- 本剤投与開始時の眼圧値（平均値）は19.1 mmHg、本剤投与開始時から最終評価時の眼圧変化量（平均値）は-4.0 mmHgであった。本剤投与1ヵ月後から24ヵ月後までの各評価時期の眼圧変化量（平均値）は-4.1 mmHg～-3.1 mmHgの範囲であり、すべての評価時期で眼圧下降を維持した。国内で実施された第III相臨床試験（C-10-025試験）では、4週目から52週

目までの各観察時点における眼圧変化量の最小二乗平均は -5.7 mmHg \sim -4.1 mmHg で、12 カ月間を通して安定した眼圧降下が認められた ($p < 0.0001$, 対応のある t 検定)。本調査においても同様の傾向がみられ、長期使用における日常診療下でも本剤の有効性を示したと考えた。

- 本剤使用理由 (POAG, PACG, NTG, 高眼圧症, 落屑緑内障, 及びその他) 別の眼圧の推移から、いずれの使用理由でも、最終評価時の眼圧値 (平均値) は本剤投与開始時より低値を示した。また、観察期間中のほとんどの評価時期において、眼圧値 (平均値) は、本剤投与開始より低値を示し、本剤の有効性を示したと考えた。
- 前治療薬別の眼圧の推移から、いずれの症例でも、最終評価時の眼圧値 (平均値) は本剤投与開始時より低値を示し、本剤の有効性を示したと考えた。
- 患者要因別の眼圧変化量を確認した結果、「年齢 (高齢者)」及び「合併症: 眼以外」の 2 要因でカテゴリー間の異なる傾向を認めた。高齢者 (180 例) と非高齢者 (101 例) の最終評価時における本剤投与開始時からの眼圧変化量 (調整済み平均値) の差 (95% CI) は、 -1.05 mmHg ($-2.01, -0.09$) であった。高齢者の最終評価時の眼圧変化量 (調整済み平均値) は -3.97 mmHg, 非高齢者の最終評価時の眼圧変化量 (調整済み平均値) は -2.92 mmHg であり、眼圧下降は認められたことから、要因間で統計学的な差は生じたものの、有効性は示したと考えた。眼以外の合併症なしの症例 (211 例) と、眼以外の合併症ありの症例 (70 例) の最終評価時における本剤投与開始時からの眼圧変化量 (調整済み平均値) の差 (95% CI) は、 1.72 mmHg ($0.65, 2.80$) であった。眼以外の合併症なしの症例の眼圧変化量 (調整済み平均値) は -4.31 mmHg, 眼以外の合併症ありの症例の眼圧変化量 (調整済み平均値) は -2.58 mmHg であり、眼圧下降は認められたことから、要因間で統計学的な差は生じたものの、有効性は示したと考えた。要因のカテゴリーごと又は有無別で眼圧変化量 (調整済み平均値) を確認した結果、最終評価時まで眼圧下降を維持していたことより、一定の有効性を示したと考えた。

以上より、本調査で得られた結果から、本剤の有効性は、使用実態下の長期使用においても認められたと考える。

4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であり、本剤に曝露していない患者についての情報は収集していない。このため、得られた結果が本剤への曝露によるものか否かは明らかにすることが困難である。

4.3 結果の解釈

本調査では、4.2 項に記載したような調査方法等の限界が確認されたが、安全性評価において、本調査で発現した有害事象は、本剤の使用上の注意から予測可能な事象であった。また、有効性評価において、すべての評価時期で眼圧下降を維持した。以上より、本調査の結果において、臨

床試験の結果と比較して大きなリスク上昇はみられず、使用実態下での本剤の安全性及び有効性が良好であったと考えられた。

4.4 一般化可能性

本調査は、国内 58 施設から最終的に 300 例を上回る安全性及び有効性解析対象症例を確保することができた。

また、緑内障診療ガイドラインの緒言で引用される、緑内障疫学調査（多治見スタディ：2000～2002 年実施）で得られた緑内障有病率の結果と同様、本調査に組み入れられた緑内障患者の病型で最も多い患者背景は POAG で、次いで NTG であった。他にも、落屑緑内障、PACG、及び高眼圧症の症例データが収集できたため、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考ええる。

5 結論

緑内障・高眼圧症患者に対する本調査の結果から、使用実態下の長期使用での本剤使用患者の患者背景を把握でき、安全性及び有効性については概ね国内臨床試験での結果と類似しており、対処すべき新たな懸念は認められなかった。今後も自発報告等で安全情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。