

日本ジェネリック株式会社
 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
 ロートニッテン株式会社
 名古屋市南区桜本町40番地の2

ドルモロール配合点眼液「日点」 — 生物学的同等性試験 —

《試験薬剤》

ドルモロール配合点眼液「日点」（以下、本剤）
 コソプト配合点眼液

《試験方法》

【試験デザイン】

多施設共同無作為化クロスオーバー試験（評価者遮蔽）により、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした本剤の有効性について、コソプト配合点眼液に対する生物学的同等性（臨床的同等性）を検証した。

【対象】

β遮断薬では眼圧コントロールが不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者
 （有効性評価対象例：95例、安全性評価対象例：98例）

【評価項目】

主要評価項目	治療期第Ⅰ期及び第Ⅱ期6週時の投与後2時間における各期のベースライン（観察期6週時又は移行期6週時）からの眼圧値変化量
重要な副次評価項目	治療期第Ⅰ期及び第Ⅱ期6週時の朝投与前における各期のベースライン（観察期6週時又は移行期6週時）からの眼圧値変化量
その他の副次評価項目	1) 治療期第Ⅰ期及び第Ⅱ期1週時並びに4週時の朝投与前及び投与後2時間における各期のベースライン（観察期6週時又は移行期6週時）からの眼圧値変化量 2) 各期のベースライン（観察期6週時又は移行期6週時）及び治療期の各時点における眼圧値 3) 第Ⅰ期治療期開始時並びに第Ⅱ期治療期6週時の朝投与前、投与後2及び4時間における血中薬物濃度
安全性評価項目	有害事象及び副作用、眼科学的検査、バイタルサイン、臨床検査等の変化

【方法】

仮登録後6週間は全例に6週間チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%を両眼に1回1滴、1日2回投与し(観察期)、その後、本登録後2群に分け、本剤又はコソプト配合点眼液を両眼に1回1滴、1日2回、6週間投与した(治療期第I期)。次に、全例にチモロールマレイン酸塩点眼液0.5%を両眼に1回1滴、1日2回、6週間投与し(移行期)、その後の6週間は、それぞれ先行する治験薬と異なる治験薬、本剤又はコソプト配合点眼液を両眼に1回1滴、1日2回投与した(治療期第II期)。

検査時点

・眼圧

観 察 期：開始時、4週時(朝投与前、投与後2時間)、6週時(朝投与前、投与後2時間)

治療期第I期：1週時、4週時、6週時(いずれの時点も朝投与前、投与後2時間)

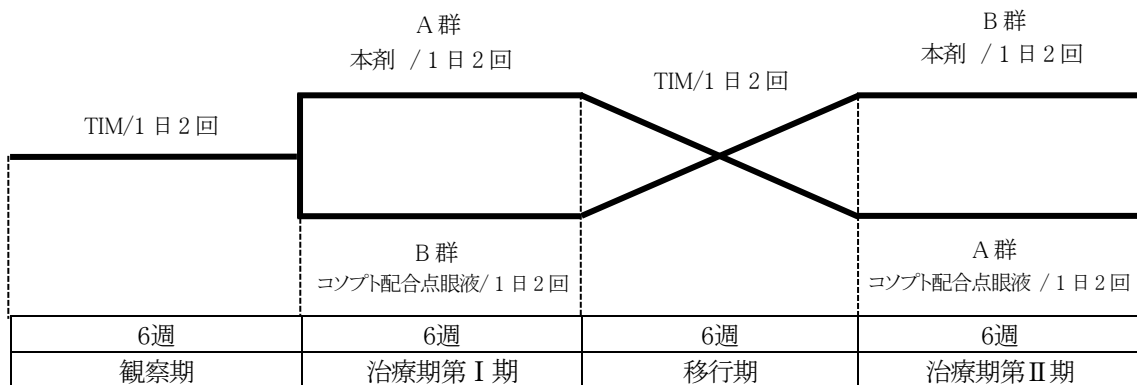
移 行 期：6週時(朝投与前、投与後2時間)

治療期第II期：1週時、4週時、6週時(いずれの時点も朝投与前、投与後2時間)

・血中薬物濃度測定

治療期第I期：開始時(朝投与前、投与後2時間、投与後4時間)

治療期第II期：6週時(朝投与前の眼圧測定後、投与後2時間の眼圧測定後、投与後4時間)



TIM：チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%

【同等性の許容域】

統計解析により、薬剤間差の95%信頼区間が±1.25 mmHgの範囲内である時、両製剤は同等であると判定した。

試験実施年月：2016年11月～2017年7月

《結果》

【主要評価項目】

各治療期6週時の投与後2時間におけるベースラインからの眼圧値変化量

	本剤 (n=95)	コソプト配合点眼液 (n=95)
ベースライン ^注	18.5±2.6	18.9±2.5
眼圧値 (6週間点眼、投与後2時間)	16.3±2.2	16.4±2.3
ベースラインからの眼圧値変化量	-2.3±2.2	-2.5±2.3
薬剤間差 最小2乗平均 (95%信頼区間)	0.0584 (-0.325, 0.442)	

* : p<0.05 (ベースラインとの対応のあるt検定) (mmHg, 平均値±標準偏差)

注) チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%を1日2回、6週間点眼投与したときの最終投与後2時間の眼圧値

眼圧値ならびに眼圧値変化量等のパラメータは、被験者の選択、眼圧の測定等の試験条件によって異なる可能性がある。

【重要な副次評価項目】

治療期6週時の朝投与前の眼圧値は、本剤及びコソプト配合点眼液のいずれにおいてもベースラインから有意な (p<0.05) 眼圧下降を示した。また、ベースラインからの眼圧値変化量の薬剤間差は、-0.129mmHg (-0.510, 0.251) と±1.25mmHgの範囲内であった。

【その他の副次評価項目】

- 1) 治療期1週時並びに4週時の朝投与前及び投与後2時間の眼圧値は本剤及びコソプト配合点眼液のいずれにおいても全時点でベースラインから有意な (p<0.05) 眼圧下降を示した。また、両薬剤の効果は同程度であった。
- 2) 治療期1週時、4週時、6週時の朝投与前及び投与後2時間のいずれの時点においても、ベースラインとの有意差 (p<0.05) が認められ、チモロール単剤から配合剤へ切り替えた際の眼圧下降効果が確認された。
- 3) 治療期第Ⅰ期開始時の朝投与前、投与後2及び4時間並びに治療期第Ⅱ期6週時の朝投与前、投与後2及び4時間の血漿中チモロール濃度及び血中ドルゾラミド濃度は、本剤及びコソプト配合点眼液で同様の推移を示した。

【安全性評価項目】

〈本剤およびコソプト配合点眼液の副作用発現状況[†]〉

本剤の副作用は、安全性評価対象例98例中6例 (6.1%) に認められ、その内訳は眼刺激の5例 (5.1%)、眼の異常感の1例 (1.0%)、及び点状角膜炎の1例 (1.0%) であった。コソプト配合点眼液の副作用は、安全性評価対象例95例中6例 (6.3%) に認められ、その内訳は眼刺激の3例 (3.2%)、眼の異常感の1例 (1.1%)、視力障害の1例 (1.1%)、血中尿酸増加の1例 (1.1%) 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の1例 (1.1%) であった。

† : 薬剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用として取り扱った。

《結論》

本剤はコソプト配合点眼液に対して生物学的同等性 (臨床的同等性) が示された。

《治療期別の眼圧値の比較》

1. 第Ⅰ期における眼圧値の比較

	本剤 (n=46)	コソプト配合点眼液 (n=49)
ベースライン ^{注)}	19.8±2.2	19.9±1.9
眼圧値（6週間点眼、投与後2時間）	16.3±2.3	16.6±2.3
ベースラインからの眼圧値変化量	-3.6±1.9	-3.4±2.0
薬剤間差 最小2乗平均（95%信頼区間）	-0.213（-0.930, 0.503）	

（mmHg, 平均値±標準偏差）

2. 第Ⅱ期における眼圧値の比較

	本剤 (n=49)	コソプト配合点眼液 (n=46)
ベースライン ^{注)}	17.3±2.3	17.7±2.5
眼圧値（6週間点眼、投与後2時間）	16.3±2.2	16.1±2.3
ベースラインからの眼圧値変化量	-1.0±1.7	-1.6±2.2
薬剤間差 最小2乗平均（95%信頼区間）	0.439（-0.231, 1.11）	

（mmHg, 平均値±標準偏差）

注) チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%を1日2回、6週間点眼投与したときの最終投与後2時間の眼圧値

眼圧値ならびに眼圧値変化量等のパラメータは、被験者の選択、眼圧の測定等の試験条件によって異なる可能性がある。