

緑内障および高眼圧症患者を対象とした 1% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩の 配合点眼液(MK-0507A)の第Ⅲ相二重盲検比較試験

北澤 克明¹⁾, 新家 眞²⁾, MK-0507A研究会

¹⁾岐阜大学, ²⁾東京大学大学院医学系研究科眼科学

要 約

目 的：1% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩の配合点眼液(MK-0507A)の眼圧下降効果および安全性を、0.5% チモロールマレイン酸塩(チモロール)単剤および1% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩併用療法(併用療法)と比較検討する。

対象と方法：原発開放隅角緑内障または高眼圧症患者を対象とした。観察期にチモロールを4週間点眼投与し、眼圧を18 mmHg未満にコントロールできなかった患者(474例)を、治療期にMK-0507A群(189例)、チモロール群(92例)または併用療法群(193例)に無作為割付けし、点眼投与8週後の眼圧値を評価した。主要評価項目は治療期8週時の治験薬投与2時間後におけるベースラインからの眼圧変化量とした。

結 果：治療期8週時の治験薬投与2時間後におけるベースラインからの眼圧変化量の最小二乗平均は、MK-

0507A、チモロールおよび併用療法の各投与群でそれぞれ、 -2.50 mmHg, -1.82 mmHg および -2.78 mmHg で、MK-0507A はチモロールと比べて眼圧を有意に低下させた。さらに、MK-0507A と併用療法の群間差の95%信頼区間は事前に定めた非劣性基準を満たし、MK-0507Aの有効性は併用療法に対して非劣性であることが検証された。また、MK-0507Aの安全性はチモロールおよび併用療法と同様に良好であった。

結 論：MK-0507Aの眼圧下降効果はチモロールより有意に優れ、併用療法に対して非劣性であった。MK-0507Aの安全性はチモロールおよび併用療法と同様に良好であった。(日眼会誌 115 : 495—507, 2011)

キーワード：ドルゾラミド塩酸塩, チモロールマレイン酸塩, 配合点眼液, 緑内障, 高眼圧症

Double-Masked, Phase III Comparative Study of the Combination Ophthalmic Solution of the 1% Dorzolamide Hydrochloride/0.5% Timolol Maleate (MK-0507A) in Patients with Glaucoma and Ocular Hypertension

Yoshiaki Kitazawa¹⁾, Makoto Araie²⁾ and Research Group on MK-0507A

¹⁾Gifu University

²⁾Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, the University of Tokyo, Ophthalmology

Abstract

Objective : To investigate the IOP-lowering effect and safety of a combined ophthalmic solution (MK-0507A) of 1% dorzolamide hydrochloride and 0.5% timolol maleate in comparison to 0.5% timolol maleate (timolol), and 1% dorzolamide hydrochloride and 0.5% timolol maleate concomitant therapy (concomitant therapy).

Subjects and methods : This study was conducted in patients with either primary open angle glaucoma or ocular hypertension. The patients with IOP ≥ 18 mmHg following the administration of timolol for 4 weeks during the observation period (474 patients)

were randomized to receive either MK-0507A (189 patients), timolol (92 patients) or concomitant therapy (193 patients) during the treatment period and when evaluated for IOP at Week 8. The primary evaluation criteria were change in 2 hour IOP from baseline to Week 8.

Results : The least square means of the changes in hour 2 IOP from baseline to Week 8 were -2.50 mmHg, -1.82 mmHg and -2.78 mmHg in the MK-0507A group, timolol group and concomitant therapy group, respectively. MK-0507A demonstrated a significant reduction in IOP compared to timolol. Further-

別刷請求先：145-0071 東京都大田区田園調布4-37-19 岐阜大学名誉教授 北澤 克明 E-mail : yoshikit-gif@umin.net (平成22年4月26日受付, 平成22年11月18日改訂受理)

Reprint requests to : Yoshiaki Kitazawa, M.D. Professor Emeritus of Gifu University, 4-37-19 Den-en-chofu, Ohta-ku, Tokyo 145-0071, Japan

(Received April 26, 2010 and accepted in revised form November 18, 2010)

more, the 95% confidence interval of the difference between MK-0507A and concomitant groups satisfied the pre-specified criteria for non-inferiority confirming the non-inferiority of MK-0507A relative to the concomitant therapy. In addition, MK-0507A had safety comparable to that of timolol and concomitant therapy.

Conclusion : MK-0507A has a significantly superior IOP-lowering effect relative to timolol. MK-0507A also showed a non-inferior IOP-lowering effect

relative to the concomitant therapy. MK-0507A was safe compared to both timolol and concomitant therapy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 495—507, 2011)

Key words : Dorzolamide hydrochloride, Timolol maleate, Fixed combination, Glaucoma, Ocular hypertension

I 緒 言

緑内障は、「視神経と視野に特徴的な変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義されている。また、高眼圧症は、眼圧値が統計学的な正常上限を超えるが、視神経および視野に異常がみられない病態であり、緑内障の前段階とする考え方がある¹⁾。

緑内障患者において、眼圧値の上昇と視野欠損の進行との間に相関が認められ^{2)~4)}、また、高眼圧症患者においても、眼圧を下降させることにより緑内障性視神経障害への進行を遅らせることが報告されている⁵⁾。これらの報告は、眼圧を下降させることが、緑内障および高眼圧症患者の視機能および視野の維持において重要であることを示している。

眼圧を下降させる方法として薬物治療が広く行われており、多数の眼圧下降剤〔プロスタグランジン (PG) 製剤、 β 受容体遮断薬 (β 遮断薬)、炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI 製剤) など〕が臨床現場において使用されている。単剤療法により眼圧が目標値以下にコントロールできない場合、2 剤以上による併用療法が実施されることが多い。しかし、併用療法では点眼回数が増加し、また、併用薬剤の点眼間隔を 5 分以上とすることが望ましいとされていることから¹⁾、煩雑な点眼手技を患者に強いることになる。このことがコンプライアンス不良につながり、併用療法により本来期待される治療効果が得られないことも考えられる。

緑内障患者のコンプライアンスは、点眼液の点眼回数が 1 日 3 回以上になると不良になり、また、朝、夜および就寝前と比較して昼の点眼忘れが有意に多いとの報告がある⁶⁾⁷⁾。そのため、特に昼の点眼を不要にすることで 1 日の点眼回数を少なくし、緑内障患者の利便性およびコンプライアンス向上につなげることは有用であると考えられる。また、保存剤として汎用されているベンザルコニウム塩化物は、ヒト培養細胞を用いた実験により、濃度および曝露時間依存的に毒性がみられたとの報告⁸⁾がある。したがって、点眼回数の減少により、ベン

ザルコニウム塩化物の曝露量を減らすことは、安全性の観点からも有益であると考えられる。また、配合剤にすることにより、複数の点眼液の容器を取り違えるというリスクも軽減でき、この点は特に高齢の患者において有用であると考えられる。以上により、配合点眼液は臨床的有用性が高いと考えられる。

MK-0507A は、萬有製薬株式会社 (現 MSD 株式会社) が開発した、1% ドルゾラミド塩酸塩および 0.5% チモロールマレイン酸塩の配合点眼液である。両剤とも本邦において緑内障および高眼圧症の治療薬として承認され、長年にわたり使用されている (トルソプト®点眼液 0.5%, 同 1%, チモプトール®点眼液 0.25%, 同 0.5%)。ドルゾラミド塩酸塩は炭酸脱水酵素アイソザイム II 型を選択的に阻害することにより、また、チモロールマレイン酸塩は β アドレナリン作動性受容体を遮断することにより、両剤とも房水産生を抑制し眼圧を下降させる^{9)~11)}。両剤の作用機序が異なることから併用効果も期待でき、チモロールマレイン酸塩の単剤療法では効果不十分と考えられた際に、ドルゾラミド塩酸塩との併用療法が実施されている。

MK-0507A は、単剤療法では効果が不十分で、併用療法が必要とされる緑内障および高眼圧症患者を対象として開発された。したがって、その用量は、安全性に問題がなければ配合される薬剤の最大眼圧下降効果を示す用量どうしの組み合わせが、最も有用であると考えられる。両薬剤の併用療法は臨床現場において汎用され、10 年を超える臨床使用経験より、1% ドルゾラミド塩酸塩および 0.5% チモロールマレイン酸塩併用時の有効性および安全性は確立されている。そこで、両剤の本邦における承認最高用量である 1% ドルゾラミド塩酸塩および 0.5% チモロールマレイン酸塩からなる配合剤が開発されることとなった。

海外においては、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A. により 2% ドルゾラミド塩酸塩および 0.5% チモロールマレイン酸塩の配合剤 (以下、海外市販製剤) として開発され、現在、米国、欧州、アジアなどおよそ 90 か国で販売されている。

表 1 試験実施医療機関一覧(MK-0507A 研究会)

医療機関名	治験責任医師	医療機関名	治験責任医師
野幌眼科	近藤 邦彦	湖稲会 稲葉眼科	稲葉 昌丸
福島県済生会 福島総合病院	鈴木美佐子	コスモス会 フジモト眼科本院	藤本可芳子
東日本電信電話株式会社 札幌病院	天野 珠美	田附興風会 北野病院	齋藤伊三雄
秀眸会 大塚眼科病院	小阪 祥子	近畿中央病院	森村 浩之
さくら有鄰堂 板橋眼科医院	板橋 隆三	岡山労災病院	細木 三佳
済安堂 西葛西・井上眼科病院	宮永 嘉隆	広島通信病院	豊田 英治
善春会 若葉眼科病院	吉野 啓	屋島総合病院	石丸 真弓
親善福祉協会 国際親善総合病院	鈴木 高佳	住友別子病院	宮本 和久
つかさ会 山田眼科	山田 耕司	愛媛県立中央病院	高岡 明彦
あおやぎ眼科	青柳 康二	蔵田眼科クリニック	蔵田 善規
丸山会 丸子中央総合病院	野原 雅彦	長崎原爆病院	脇山はるみ
多治見市民病院	岩瀬 愛子	出田会 出田眼科病院	風間 成泰
むらまつ眼科医院	村松 知幸	慶明会 宮崎中央眼科病院	大浦 福市
杏嶺会 一宮西病院	長木 康典	山形大学医学部附属病院	山下 英俊
永山眼科クリニック	永山 幹夫	古河赤十字病院	十亀 隆弘
越智眼科	越智 利行	茨城西南医療センター病院	糸賀 俊郎
西日本旅客鉄道株式会社 広島鉄道病院	曾根 隆志	春日部市立病院	水木 健二
	渡邊 道夫	やまざき眼科クリニック	山崎 重典
広田眼科	広田 篤	新潟大学医歯学総合病院	原 浩昭
慈眼会 東光眼科	秋葉真理子	徳和会 岩間眼科	岩間 喜徳
玄心会 吉田眼科病院	藤原慎太郎	きつこう会 多根記念眼科病院	櫻井 寿也
新津あさくら眼科クリニック	朝倉 章子	眼科康誠会 井上眼科	井上 康
都南眼科	高橋 譲	愛媛大学医学部附属病院	溝上 志朗
湯浅報恩会 寿泉堂総合病院	神田 尚孝	白十字会 白十字病院	藤原恵理子
ののやま眼科	野々山智仁	琉球大学医学部附属病院	澤口 昭一
土浦協同病院	坂田 典繁	敬愛会 ちばなクリニック	石川 修作
秀光会 かわばた眼科	川端 秀仁	いとう眼科	伊藤 睦子
国保旭中央病院	稲用 和也	取手協同病院	飯塚美穂子
済安堂 お茶の水・井上眼科クリニック	井上 賢治	右田眼科	右田 雅義
ひいらぎ会 国領駅前眼科	佐藤 功	文謙会 阿部眼科医院	阿部 文英
高友会 立飛ビルクリニック	高橋 義徳	九州労災病院	坂本 英久
ヘルスヘブン 山村眼科整形外科	山村 美香		宮本 秀久
栗山会 飯田病院	神戸 孝	達洋会 杉田眼科	杉田 達
長野県立須坂病院	小紫 裕介	団瞳好会 京王八王子松本眼科	松本 純
橘桜会 さくら眼科	松久 充子		

今回、点眼回数の減少という明らかな利便性を有する、MK-0507A の本邦における有効性および安全性を検討するために、以下に示す項目を主要目的とした実薬対照二重盲検比較試験を実施したので報告する。

1) 各配合成分(1% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩)の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性の検証

2) 0.5% チモロールマレイン酸塩単剤療法に対する眼圧下降効果の優越性の検証

3) 併用療法との安全性の比較、検討

Ⅱ 試験方法

本試験は 2007 年 4 月～2008 年 2 月に実施し、表 1 に示す 67 の医療機関が参加した。各医療機関では、治験審査委員会による事前承認を受け、関連法令および医薬品の臨床試験の実施の基準(good clinical practice: GCP)を遵守して実施した。

試験デザインの概略を図 1 に示す。本試験は無作為割付けによる実薬を対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較試験で、試験期間は観察期 4 週間および治療期 8 週間の計 12 週間を設定した。観察期では対象患者に非盲検下で 0.5% チモロールマレイン酸塩点眼液を 1 日 2 回 4 週間点眼投与し、治療期開始時の朝の投与直前および投与 2 時間後の対象眼における眼圧がともに、18 mmHg 以上である患者を MK-0507A 群、1% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩併用群(以下、併用療法群)または 0.5% チモロールマレイン酸塩群(以下、チモロール群)のいずれかに 2:2:1 の比で無作為に割り付けた。治療期では二重盲検下で治療期用治験薬を 8 週間点眼投与した。各投与群における治験薬の内訳および投与時刻を表 2 に示す。実際の治療における 1 日点眼回数は MK-507A 群、チモロール群が 2 回、併用療法群が 2 剤で 5 回(1% ドルゾラミド 3 回、0.5% チモロール 2 回)になるが、盲検性を保つため、ダブルダ

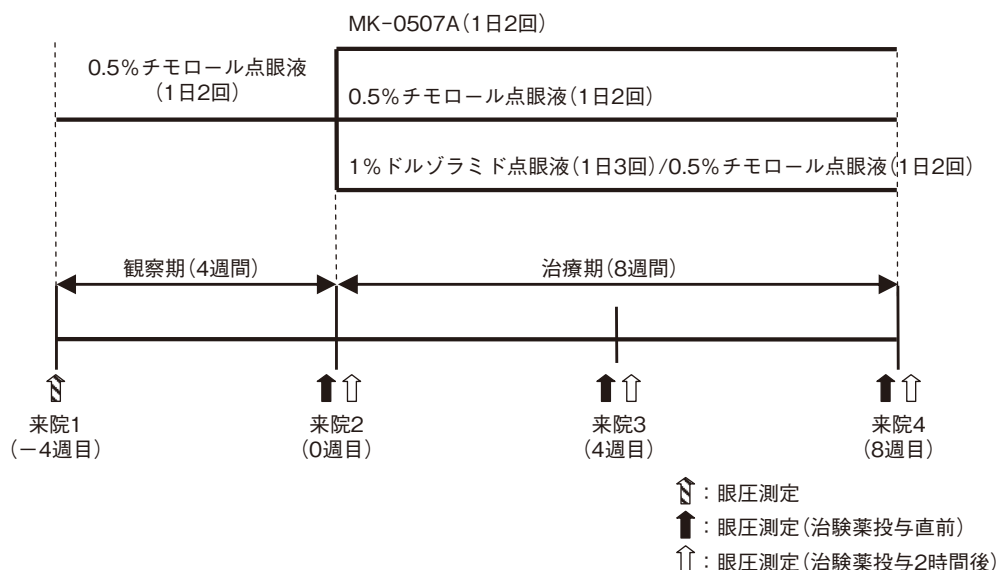


図 1 試験デザインの概略.

表 2 治験薬の内訳および投与時刻

投与群	投与時刻 治験薬	9 時 ± 1 時間	15 時 ± 1 時間	就寝前
MK-0507A 群	点眼薬 A	MK-0507A		MK-0507A
	点眼薬 B	プラセボ	プラセボ	プラセボ
併用療法群	点眼薬 A	0.5% チモロール		0.5% チモロール
	点眼薬 B	1% ドルゾラミド	1% ドルゾラミド	1% ドルゾラミド
チモロール群	点眼薬 A	0.5% チモロール		0.5% チモロール
	点眼薬 B	プラセボ	プラセボ	プラセボ

ミー法で実施した。そのための治療期におけるすべての患者の 1 日の点眼回数は表 2 の各薬剤 (点眼薬 A および点眼薬 B) の投与により合計 5 回となる。

本試験の <http://www.clinicaltrials.gov> ホームページでの登録番号は NCT 00449956 である。

1. 試験対象

表 3 の基準を満たす患者を本試験の対象被験者とした。また、登録に先立ち、全例から文書による同意を得た。

2. 評価項目と方法

有効性の主要評価項目として、8 週時 (治験薬投与 2 時間後) におけるベースライン [来院 2 (治療期開始時) の治験薬投与 2 時間後の眼圧値] からの眼圧変化量、副次評価項目として、8 週時 (治験薬投与直前) におけるベースライン [来院 2 (治療期開始時) の治験薬投与直前の眼圧値] からの眼圧変化量および 8 週時 (治験薬投与直前および治験薬投与 2 時間後) におけるベースラインからの眼圧変化率 (%) をそれぞれ設定した。

治療期治験薬は来院 2 当日の昼 (15:00) より点眼し、以後の来院当日の朝は点眼せずに午前中に来院するよう

指導した。各来院時に Goldmann 圧平眼圧計を用いて治験薬投与直前および治験薬投与 2 時間後の眼圧 (mmHg) を測定した。測定に使用する眼圧計は毎月校正し、試験期間中は同一患者に対して、同一医師が測定した。また、眼圧の日内変動の影響を最小限に抑えるため、治療期の測定時刻は可能な限り同一にした。

安全性評価項目として、有害事象および副作用発現率、有害事象および副作用による中止率、臨床検査値、バイタルサイン (坐位血圧および坐位脈拍数) および眼科的検査項目 (矯正視力検査、視野検査、細隙灯顕微鏡検査、眼瞼検査および眼底検査) の変動を設定した。

本試験の検査・観察項目およびその実施時期を表 4 に示す。

3. 統計解析

1) 有効性

主要な変数は、各患者の治験薬投与 2 時間後におけるベースラインからの眼圧変化量の治療期最終値とした。薬剤群を要因とし、ベースラインの眼圧値を共変量とした共分散分析モデルに基づく投与群間の差の 95% 信頼区間を用いて、MK-0507A 群の併用療法群に対する非

表 3 対象被験者の主な選択基準および除外基準

主な選択基準
① 20 歳以上の原発開放隅角緑内障(広義)または高眼圧症を有する男性および女性の外来患者
② 4 週間の 0.5% チモロールマレイン酸塩点眼液による治療にもかかわらず治療開始時点において眼圧が 18 mmHg 以上の患者
主な除外基準
① 同意取得前 3 か月以内に眼科的手術を受けた患者(レーザー手術を含む)
② 同意取得前 3 か月以内に急性の眼球充血、角膜への異物混入または臨床的に問題となる眼の炎症、感染があった患者
③ 臨床的に問題となる眼科的症状および徴候のある患者(例: 羞明、光視症、変視症、複視、一過性の視野欠損など)
④ 重篤な腎障害のある患者(ネフローゼ症候群、急性腎不全、慢性腎不全など)
⑤ 肝機能障害のある患者
⑥ 気管支喘息またはその既往歴のある患者
⑦ 気管支痙攣または重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者
⑧ 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
⑨ 肺高血圧による右心不全のある患者
⑩ うっ血性心不全のある患者
⑪ 糖尿病性ケトアシドーシスおよび代謝性アシドーシスのある患者
⑫ コントロール不十分な糖尿病の患者
⑬ チモプトール®点眼液、トルソプト®点眼液または炭酸脱水酵素阻害薬(CAI)製剤に対して過敏症の既往歴がある患者
⑭ 眼圧に影響を及ぼす全身性または眼科用局所性の薬剤(副腎皮質ステロイド、スコポラミン、CAI 製剤など)を併用している患者(全身性の降圧薬は試験期間中、用法・用量を変更しなければ併用可能とした)
⑮ その他、治験担当医師により本試験参加が不適当と判断された患者

表 4 検査・観察項目および実施時期

実施項目	観察期間 (4 週間)		治療期間 (8 週間)				
	－4 週 観察期開始時	0 週 治療期開始時	4 週 治療期 4 週時		8 週 治療期 8 週時/中止時		
	来院 1	来院 2	来院 3		来院 4/中止時		
来院		朝の 投与前	朝の投与 2 時間後	朝の 投与前	朝の投与 2 時間後	朝の 投与前	朝の投与 2 時間後
治験参加の同意の取得	○ [†]						
患者背景の確認	○						
選択基準・除外基準の確認	○	○					
バイタルサインの測定 [‡]	○	○		○		○	
臨床検査 [§]							
有害事象の確認	○	○		○		○	
隅角検査	○						
視野検査	○					○ [#]	
矯正視力測定	○	○		○		○	
細隙灯顕微鏡検査 (角膜, 結膜, 前房, 虹彩, 水晶体)	○	○	○	○	○	○	○
眼瞼検査							
眼圧測定 (Goldmann 圧平眼圧計)	○	○	○	○	○	○	○
眼底検査 (網膜, 視神経, 垂直 C/D 比)	○						○

[†] : 来院 1 の過去 1 か月以内に文書同意を取得しても構わないこととした。

[‡] : バイタルサインは坐位血圧および坐位脈拍数を測定した。

[§] : 臨床検査は、血液一般検査、血液生化学検査および尿検査を実施した。

^{||} : 隅角検査および視野検査は来院 1 の過去 3 か月以内のデータを代用可能とした。

[#] : 治験薬最終点眼日翌日から 7 日以内に実施することも可とした。

劣性および MK-0507A 群のチモロール群に対する優越性の検証を行った。

MK-0507A 群の併用療法群に対する非劣性マージン

は事前に 1.2 mmHg と定義した。非劣性と優越性の 2 つの仮説が証明された場合に、非劣性および優越性の結論が得られるとしたため、多重性の調整は必要としな

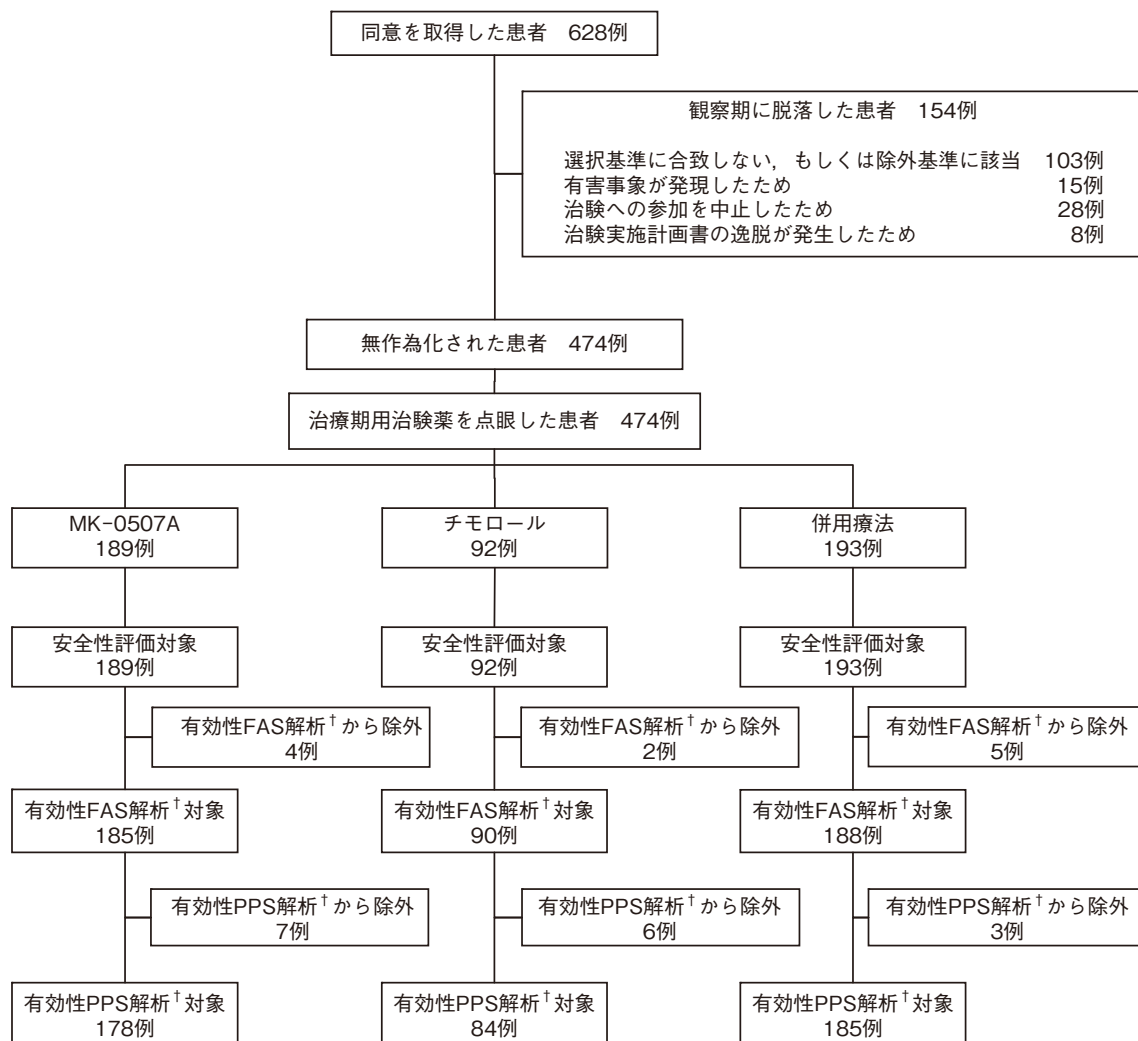


図 2 解析対象集団の内訳。

†：主要評価項目における解析対象。

かった。

有効性の主要な解析対象集団は、full-analysis-set (FAS) とした。FAS は、ベースラインの値が存在し、二重盲検期間において、少なくとも一回の治験薬投与を受け、かつ、少なくとも一つの投与後値が存在する患者の集団とした。有効性の副次的な解析対象集団は、per-protocol-set (PPS) とした。PPS は臨床的に重要と考えられる、治験実施計画書からの逸脱を FAS から除外した集団である。左右の眼のうち、ベースラインにおいて高い眼圧値が得られた方の眼を解析の対象としたが、左右の眼で等しい眼圧値が得られた場合には、右眼を解析の対象とした。また、欠測値は補完しなかった。

2) 安全性

安全性および忍容性は有害事象、副作用、眼科的検査、臨床検査値およびバイタルサインを評価することにより検討した。Fisher の直接確率法を用いて、MK-0507A 群と併用療法群の副作用発現率の比較を行った。

安全性の評価対象集団は、少なくとも一回の治験薬投

与を受けた患者の集団とした。

Ⅲ 結 果

1. 患者の内訳

本試験では、同意を取得した患者 628 例のうち、観察期に脱落した 154 例を除いた 474 例が無作為化され、治験薬の投与を受けた。患者の内訳および中止理由の内訳をそれぞれ図 2 および表 5 に示す。

無作為化された 474 例すべてが治験薬の投与を受け、全例を安全性評価対象例とした。有効性に関しては、安全性評価対象例のうち、眼圧のデータがない症例を除外した 463 例を FAS とし、さらに、併用禁止薬違反、点眼不遵守および実施手順違反を除外した 447 例を PPS とした。

中止例は MK-0507A、チモロールおよび併用療法の各投与群でそれぞれ、5.3% (10/189 例)、4.3% (4/92 例) および 4.7% (9/193 例) といずれも少なく、投与群間において差は認められなかった。最も多い中止理由は「有

表 5 中止理由の内訳(無作為化された全症例)

	MK-0507A		チモロール		併用療法		合計	
無作為化された患者	189		92		193		474	
完了例	179	(94.7)	88	(95.7)	184	(95.3)	451	(95.1)
中止例	10	(5.3)	4	(4.3)	9	(4.7)	23	(4.9)
有害事象(臨床症状)の発現	7	(3.7)	1	(1.1)	6	(3.1)	14	(3.0)
効果不十分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)
治験実施計画書逸脱	1	(0.5)	1	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.6)
治験への参加を中止	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.2)
その他	2	(1.1)	1	(1.1)	1	(0.5)	4	(0.8)

() : %

害事象(臨床症状)の発現」で、MK-0507A、チモロールおよび併用療法の各投与群でそれぞれ、3.7% (7/189 例)、1.1% (1/92 例)および 3.1% (6/193 例)に認められたが、投与群間において差は認められなかった。

2. 患者背景

無作為化された全症例 474 例(MK-0507A 群 189 例、チモロール群 92 例、併用療法群 193 例)の患者背景を表 6 に示す。併用療法群が他の 2 群に比べ、原発開放隅角緑内障患者の割合が少なく、高眼圧症患者が多く組み入れられたが、来院 2 の治験薬投与直前、治験薬投与 2 時間後の眼圧値は群間で同様であった。その他の患者背景因子は、概して投与群間で大きな偏りはなかった。

3. 有効性

治療期における治験薬投与 2 時間後および治験薬投与直前のベースラインからの眼圧変化量の推移をそれぞれ図 3 および図 4 に示す。いずれの投与群も 2 つの観測時点の眼圧(mmHg)は、治験薬投与後一貫して低下した。治療期 8 週時(8 週間の治療期間のうちの最終値)における治験薬投与 2 時間後のベースラインからの眼圧変化量(mmHg)および眼圧変化率(%)の最小二乗平均は、MK-0507A、チモロールおよび併用療法の各投与群でそれぞれ、 -2.50 mmHg(-11.99%)、 -1.82 mmHg(-8.74%)および -2.78 mmHg(-13.46%)であった。また、治療期 8 週時(8 週間の治療期間のうちの最終値)における治験薬投与直前のベースラインからの眼圧変化量(mmHg)および眼圧変化率(%)の最小二乗平均は、MK-0507A、チモロールおよび併用療法の各投与群でそれぞれ、 -1.84 mmHg(-8.63%)、 -1.25 mmHg(-5.71%)および -2.25 mmHg(-10.53%)であった。

主要評価項目である、治験薬投与 2 時間後のベースラインからの眼圧変化量(mmHg)の最終値の解析結果を表 7 に示す。

治験薬投与 2 時間後の眼圧変化量(mmHg)におけるチモロール群に対する MK-0507A 群の最小二乗平均の差(95% 信頼区間)は -0.68 mmHg(-1.30 , -0.06)であり、95% 信頼区間の上限が 0 を下回り MK-0507A 群

のチモロール群に対する優越性が示された。

また、併用療法群に対する MK-0507A 群の最小二乗平均の差(95% 信頼区間)は 0.28 mmHg(-0.22 , 0.78)であり、95% 信頼区間の上限が事前に定義した非劣性マージン 1.2 mmHg を下回り、MK-0507A 群の併用療法群に対する非劣性が示された。

副次評価項目である、治験薬投与直前のベースラインからの眼圧変化量(mmHg)の最終値の解析結果を表 8 に、また、治療期 8 週時(治験薬投与直前および治験薬投与 2 時間後)におけるベースラインからの眼圧変化率(%)の最終値の解析結果を、それぞれ表 9 および表 10 に示す。

治療期 8 週時の治験薬投与直前のベースラインからの眼圧変化量(mmHg)および治療期 8 週時(治験薬投与直前および治験薬投与 2 時間後)のベースラインからの眼圧変化率(%)のいずれも、主要評価項目と同様の結果が認められた。

また、緑内障性視野異常のリスクが高い患者¹²⁾での MK-0507A の効果を探索的に検討するために、ベースライン眼圧が正常眼圧(21 mmHg)を超える患者群において同様の解析を行った。その結果、治療期 8 週時の治験薬投与 2 時間後のベースラインからの眼圧変化量(mmHg)の最終値の最小二乗平均(95% 信頼区間)は、MK-0507A、チモロールおよび併用療法の各投与群でそれぞれ、 -3.20 mmHg(-3.76 , -2.63)、 -2.09 mmHg(-3.00 , -1.17)および -3.25 mmHg(-3.84 , -2.66)であり、MK-0507A 群および併用療法群はいずれもチモロール群よりも優れていた〔チモロール群に対する最小二乗平均の差(95% 信頼区間) : MK-0507A 群 -1.11 mmHg(-2.19 , -0.03)、併用療法群 -1.16 mmHg(-2.26 , -0.07)〕。

また、治療期 8 週時(治験薬投与直前および治験薬投与 2 時間後)におけるベースラインからの眼圧変化量(mmHg)については、PPS に対して FAS と同様の解析を行ったが、FAS と同様の結果が得られた。

以上により、治療期 8 週時の眼圧下降効果を検討した

表 6 患者背景(無作為化された全症例)

	MK-0507A (n = 189)		チモロール (n = 92)		併用療法 (n = 193)		合計 (n = 474)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
性別								
女性	104	55.0	43	46.7	98	50.8	245	51.7
男性	85	45.0	49	53.3	95	49.2	229	48.3
年齢(歳)								
平均値	63.2		61.3		62.3		62.4	
標準偏差	10.8		11.6		12.7		11.7	
40 歳未満	4	2.1	4	4.3	10	5.2	18	3.8
40～49 歳	20	10.6	7	7.6	19	9.8	46	9.7
50～59 歳	36	19.0	29	31.5	43	22.3	108	22.8
60～69 歳	71	37.6	26	28.3	61	31.6	158	33.3
70 歳以上	58	30.7	26	28.3	60	31.1	144	30.4
65 歳未満	92	48.7	50	54.3	102	52.8	244	51.5
65 歳以上	97	51.3	42	45.7	91	47.2	230	48.5
診断名								
原発開放隅角緑内障	107	56.6	51	55.4	90	46.6	248	52.3
正常眼圧緑内障	8	4.2	6	6.5	4	2.1	18	3.8
高眼圧症	74	39.2	35	38.0	99	51.3	208	43.9
罹病期間(年)								
平均値	4.0		4.3		3.7		3.9	
標準偏差	4.0		5.1		4.0		4.3	
5 年以下	58	30.7	28	30.4	56	29.0	142	30.0
5 年超	131	69.3	64	69.6	137	71.0	332	70.0
来院 2：朝の投与 2 時間後の眼圧 (mmHg)								
平均値	20.54		20.23		20.38		20.42	
標準偏差	2.07		1.85		2.31		2.13	
来院 2：朝の投与前の眼圧 (mmHg)								
平均値	20.92		20.40		20.82		20.78	
標準偏差	2.21		1.78		2.36		2.20	

すべての有効性評価項目において、最大の効果が期待される投与後 2 時間および最も効果が減弱すると予想される治験薬投与直前のいずれの観測時点においても、チモロール群による単剤療法に対し MK-0507A 群は有意に眼圧を低下させ、また、併用療法群と同程度の効果が得られることが示された。

4. 安全性

臨床症状の有害事象の要約を表 11 に示す。MK-0507A、チモロールおよび併用療法の各投与群の有害事象発現率はそれぞれ、32.3% (61/189 例)、23.9% (22/92 例) およ

び 31.6% (61/193 例) で、投与群間で有意な差は認められなかった。副作用発現率はそれぞれ、13.8% (26/189 例)、3.3% (3/92 例) および 8.8% (17/193 例) であり、MK-0507A 群と併用療法群の副作用発現率に有意な差は認められなかった ($p=0.146$) が、MK-0507A 群とチモロール群との間に有意な差が認められた ($p=0.006$)。重篤な有害事象は、それぞれ、1.1% (2/189 例)、1.1% (1/92 例) および 0% (0/193 例) 認められたのみであり、治験薬との因果関係はいずれも否定され、投与群間で発現率に有意な差は認められなかった。本試験では死亡例

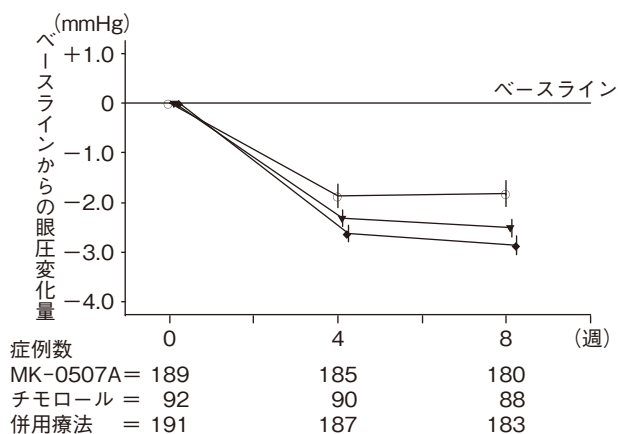


図 3 ベースラインからの眼圧変化量(治験薬投与 2 時間後)の推移(FAS).
 平均値 ± 標準誤差. ▼: MK-0507A, ○: チモロール, ◆: 併用療法.

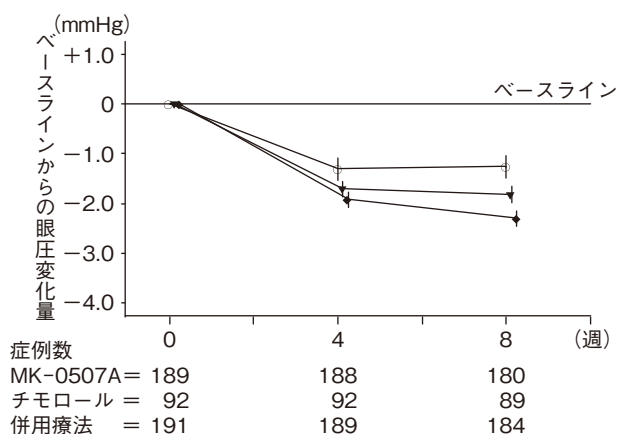


図 4 ベースラインからの眼圧変化量(治験薬投与直前)の推移(FAS).
 平均値 ± 標準誤差. ▼: MK-0507A, ○: チモロール, ◆: 併用療法.

はなかった。

有害事象により中止となった患者の割合は MK-0507A, チモロールおよび併用療法の各投与群でそれぞれ, 3.7% (7/189 例), 1.1% (1/92 例) および 3.1% (6/193 例), また, 副作用により中止となった患者の割合は, それぞれ, 1.6% (3/189 例), 0% (0/92 例) および 0.5% (1/193 例) であり, いずれも投与群間で有意な差は認められなかった。

副作用により中止となった患者の内訳は, MK-0507A 群で眼瞼炎, 霧視および頭痛が各 1 例, 併用療法群で浮動性めまいが 1 例であり, これらの事象はいずれも, 程度は軽度で治験薬投与中止後速やかに回復した。

臨床症状の副作用の発現例数を表 12 示す。臨床症状の副作用の程度はすべて軽度であった。また, いずれかの投与群で 1% 以上の発現率で認められた個々の副作用は角膜上皮欠損, 点状角膜炎, 結膜充血, 霧視, 眼痛, 滴下投与部位刺激感, 頭痛および浮動性めまいであった。

これらの臨床症状の副作用のうち, MK-0507A 群の発現率が他の投与群と比較して高いと考えられた事象は滴下投与部位刺激感で, MK-0507A, チモロールおよび併用療法の各投与群での発現率はそれぞれ, 6.9% (13/189 例), 0% (0/92 例) および 3.6% (7/193 例) であった。チモロール群において本事象は認められず, MK-0507A 群の発現率は併用療法群より高値を示したが, その差は有意ではなかった。

臨床検査値の有害事象の発現率は MK-0507A, チモロールおよび併用療法のいずれの投与群においても低く, 同程度であった。また, 臨床検査値の重篤な有害事象および有害事象による中止例はなかった。

バイタルサインおよび眼科的検査項目について臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上により, 緑内障および高眼圧症患者に対する MK-0507A の安全性は高く, 忍容性も良好であると考えられた。

表 7 治験薬投与 2 時間後のベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) の最終値の解析 (FAS)

投与群	n	ベースラインの 平均値 [§] (SD)	最終値の 平均値 [§] (SD)	ベースラインからの変化量 (mmHg) の最終値		
				平均値 (SD)	最小二乗平均 (95% 信頼区間) [†]	p 値
MK-0507A	185	20.58 (2.07)	18.04 (2.79)	-2.54 (2.68)	-2.50 (-2.86, -2.15)	<0.001
チモロール	90	20.27 (1.85)	18.51 (2.91)	-1.76 (2.56)	-1.82 (-2.33, -1.31)	<0.001
併用療法	188	20.41 (2.32)	17.64 (2.90)	-2.77 (2.40)	-2.78 (-3.13, -2.43)	<0.001
投与群の比較				最小二乗平均の差 (95% 信頼区間)		
MK-0507A vs. チモロール				-0.68 (-1.30, -0.06)		
MK-0507A vs. 併用療法				0.28 (-0.22, 0.78) [*]		
併用療法 vs. チモロール				-0.96 (-1.58, -0.34)		

[†]: 投与群を要因, ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく。

^{*}: 事前に定義した 1.2 mmHg の非劣性のマージンを用いて非劣性が示されている。

SD: 標準偏差, [§]単位: mmHg.

表 8 治験薬投与直前のベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) の最終値の解析 (FAS)

投与群	n [‡]	ベースラインの 平均値 [§] (SD)	最終値の 平均値 [§] (SD)	ベースラインからの変化量 (mmHg) の最終値		
				平均値 (SD)	最小二乗平均 (95% 信頼区間) [†]	p 値
MK-0507A	188	20.93(2.21)	19.04(2.55)	-1.89(2.19)	-1.84(-2.16, -1.53)	<0.001
チモロール	92	20.40(1.78)	19.28(2.57)	-1.12(2.41)	-1.25(-1.70, -0.80)	<0.001
併用療法	191	20.84(2.36)	18.57(2.70)	-2.26(2.36)	-2.25(-2.56, -1.94)	<0.001
投与群の比較				最小二乗平均の差 (95% 信頼区間)		
MK-0507A vs. チモロール				-0.59(-1.14, -0.05)		
MK-0507A vs. 併用療法				0.40(-0.04, 0.84)		
併用療法 vs. チモロール				-0.99(-1.54, -0.45)		

[†] : 投与群を要因, ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく.

[‡] : 欠測により治療期の眼圧値がある症例数に差があるため, 治験薬投与直前と治験薬投与 2 時間後における有効性 FAS 解析対象の症例数が異なる.

SD : 標準偏差, [§]単位 : mmHg.

表 9 治験薬投与直前のベースラインからの眼圧変化率 (%) の最終値の解析 (FAS)

投与群	n [‡]	ベースラインの 平均値 [§] (SD)	最終値の 平均値 [§] (SD)	ベースラインからの変化率 (%) の最終値		
				平均値 (SD)	最小二乗平均 (95% 信頼区間) [†]	p 値
MK-0507A	188	20.93(2.21)	19.04(2.55)	-8.79(10.35)	-8.63(-10.15, -7.12)	<0.001
チモロール	92	20.40(1.78)	19.28(2.57)	-5.29(11.39)	-5.71(-7.88, -3.55)	<0.001
併用療法	191	20.84(2.36)	18.57(2.70)	-10.58(10.94)	-10.53(-12.03, -9.03)	<0.001
投与群の比較				最小二乗平均の差 (95% 信頼区間)		
MK-0507A vs. チモロール				-2.92(-5.57, -0.28)		
MK-0507A vs. 併用療法				1.90(-0.23, 4.03)		
併用療法 vs. チモロール				-4.82(-7.46, -2.19)		

[†] : 投与群を要因, ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく.

[‡] : 欠測により治療期の眼圧値がある症例数に差があるため, 治験薬投与直前と治験薬投与 2 時間後における有効性 FAS 解析対象の症例数が異なる.

SD : 標準偏差, [§]単位 : mmHg.

表 10 治験薬投与 2 時間後のベースラインからの眼圧変化率 (%) の最終値の解析 (FAS)

投与群	n	ベースラインの 平均値 [‡] (SD)	最終値の 平均値 [‡] (SD)	ベースラインからの変化率 (%) の最終値		
				平均値 (SD)	最小二乗平均 (95% 信頼区間) [†]	p 値
MK-0507A	185	20.58(2.07)	18.04(2.79)	-12.09(12.45)	-11.99(-13.69, -10.28)	<0.001
チモロール	90	20.27(1.85)	18.51(2.91)	-8.60(12.00)	-8.74(-11.18, -6.30)	<0.001
併用療法	188	20.41(2.32)	17.64(2.90)	-13.43(11.23)	-13.46(-15.15, -11.77)	<0.001
投与群の比較				最小二乗平均の差 (95% 信頼区間)		
MK-0507A vs. チモロール				-3.25(-6.22, -0.27)		
MK-0507A vs. 併用療法				1.47(-0.92, 3.87)		
併用療法 vs. チモロール				-4.72(-7.69, -1.75)		

[†] : 投与群を要因, ベースラインを共変量とした共分散分析モデルに基づく.

SD : 標準偏差, [‡]単位 : mmHg.

Ⅳ 考 按

本試験において, MK-0507A (1 日 2 回) の眼圧下降効

果が, 0.5% チモロールマレイン酸塩 (1 日 2 回) による単剤療法に対し優越性を示し, また, 1% ドルゾラミド塩酸塩 (1 日 3 回) および 0.5% チモロールマレイン酸塩

表 11 臨床症状の有害事象の要約(安全性評価対象例)

臨床症状の有害事象	MK-0507A (n=189)		チモロール (n=92)		併用療法 (n=193)	
	n	%	n	%	n	%
有害事象あり	61	32.3	22	23.9	61	31.6
有害事象なし	128	67.7	70	76.1	132	68.4
副作用 [†]	26	13.8	3	3.3	17	8.8
重篤な有害事象	2	1.1	1	1.1	0	0.0
重篤な副作用 [†]	0	0.0	0	0.0	0	0.0
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象による中止	7	3.7	1	1.1	6	3.1
副作用 [†] による中止	3	1.6	0	0.0	1	0.5
重篤な有害事象による中止	1	0.5	1	1.1	0	0.0
重篤な副作用 [†] による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0

[†]：治験の担当医師により，因果関係が，確実にあり，たぶんあり，どちらともいえないと判定された有害事象。

表 12 臨床症状の副作用の発現例数(安全性評価対象例)

	MK-0507A (n=189)		チモロール (n=92)		併用療法 (n=193)	
	n	%	n	%	n	%
副作用あり	26	13.8	3	3.3	17	8.8
副作用なし	163	86.2	89	96.7	176	91.2
眼障害	12	6.3	3	3.3	10	5.2
角膜上皮欠損	1	0.5	2	2.2	4	2.1
点状角膜炎	3	1.6	0	0.0	3	1.6
結膜充血	2	1.1	0	0.0	2	1.0
霧視	2	1.1	1	1.1	0	0.0
眼痛	2	1.1	0	0.0	0	0.0
眼瞼炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
涙液分泌低下	0	0.0	0	0.0	1	0.5
流涙増加	0	0.0	0	0.0	1	0.5
眼充血	1	0.5	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	13	6.9	0	0.0	7	3.6
滴下投与部位刺激感	13	6.9	0	0.0	7	3.6
神経系障害	3	1.6	0	0.0	2	1.0
頭痛	3	1.6	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	2	1.0
臨床検査	1	0.5	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	1 [†]	0.5	0	0.0	0	0.0

[†]：合併症の高血圧症を治療中の症例で，血圧値が MK-0507A 投与後に上昇した（ベースライン：134/71 mmHg，投与 4 週時：177/101 mmHg，投与 8 週時：170/83 mmHg，投与終了後：156/70 mmHg）。

(1 日 2 回)の併用投与に対し非劣性を示したことは，MK-0507A の眼圧下降効果により，緑内障神経障害の進行抑制が期待されと考えられる。

本試験でチモロール群の眼圧変化量は，治療期である 0 週以降も下降した。チモロールの眼圧下降効果は 4 週

間で一定になると考えられ¹³⁾，治療期開始後のさらなる眼圧の下降については，何らかのプラセボ効果の関与が考えられるが，詳細は不明である。観察期の前治療薬による眼圧下降効果が治療期においても認められる同様の傾向は，本試験と同様にチモロールによる観察期を設定

した海外市販製剤を用いた試験¹⁴⁾、また、4 週間のラタノプロストによる観察期を設定したラタノプロスト・チモロール配合剤 (KP 2035) の試験でも認められる¹⁵⁾。

したがって、本試験に限らず、眼圧を評価項目とし本試験と類似したデザインの臨床試験では、しばしば、認められる現象と考えられる。

配合剤の有効性評価の観点からは、単剤群 (本試験におけるチモロール群) を設定し、群間の差を評価することにより、上記のプラセボ効果を加味した眼圧下降効果を適切に評価できると考える。

本試験では観察期に β 遮断薬である 0.5% チモロールマレイン酸塩点眼液を 4 週間投与しても眼圧コントロールが不十分な患者に対し、MK-0507A の有効性を検討したが、本試験の観察期開始時には、前治療薬および眼圧値についての規定を特に設けていなかったため、PG 製剤をはじめとする β 遮断薬以外の薬剤を投与されていた患者や、多剤併用患者などさまざまな前治療を有する患者が組み入れられた。そこで、探索的に観察期開始時 (-4 週) からの眼圧変化量について前治療薬による層別解析を行った。

-4 週時では、FAS 解析集団における 90% の患者の眼圧値が 18 mmHg 以上であったことから、本試験では全般的に前治療薬に対して効果不十分な患者が対象となっていたと考えられた。さらにこれらの患者のうち、前治療なし、 β 遮断薬単剤療法および PG 製剤単剤療法のサブグループでは、8 週時 (最終値) における -4 週からの眼圧変化量の平均値がいずれの投与群においても負の値を示した。また、MK-0507A 群および併用療法群のチモロール群に対する効果の位置関係は、0 週時をベースラインとして 8 週時 (最終値) の眼圧変化量を比較した本試験全体の結果と一致した傾向を示した (データは示さず)。

また、海外市販製剤を用いた海外臨床試験で、PG 製剤単剤療法で効果不十分な患者に対する海外市販製剤への切り替えまたは追加投与は、PG 製剤単剤療法時と比較し、有意な眼圧下降効果を示し、いずれの投与群も忍容性は全般的に良好であった¹⁶⁾¹⁷⁾。海外市販製剤のドルゾラミド塩酸塩の濃度は 2% であり、MK-0507A (1%) とは異なるが、ドルゾラミド塩酸塩点眼液の本邦での第 II 相試験において、緑内障および高眼圧症患者に対する有効性が 1% と 2% では大きな差がなかった¹⁸⁾ ことを考慮すると、上記の海外市販製剤の試験成績は、本邦の PG 製剤での効果不十分な患者に対し、MK-0507A の同様な有効性および忍容性を示唆するものと考えられる。

これらの結果より、MK-0507A は β 遮断薬に限らず、PG 製剤を中心とした他剤での効果不十分な患者に対しても有効であることが示唆されたと考えられた。

一方、安全性においては、MK-0507A 群で最も多く認められた有害事象および副作用はいずれも滴下投与部

位刺激感であった。その発現率はチモロール群と比べ有意に高かったが、併用療法群との間では有意差は認められなかった。滴下投与部位刺激感は、ドルゾラミド塩酸塩に起因するものと考えられるが (トルソプト[®]点眼液添付文書、チモプトール[®]点眼液添付文書)、その程度はすべて軽度で、いずれも投与を中止することなく継続可能であったことより、MK-0507A の安全性を懸念させるものではないと考えられた。また、それ以外の事象についても、MK-0507A の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩点眼液およびチモロールマレイン酸塩点眼液の市販後使用経験でみられた既知のものであり、MK-0507A に特異的または重大な事象および特定な事象の発現率の顕著な増加も認められず、全般的に安全性および忍容性は良好であった。

以上により、MK-0507A は、単剤療法では効果不十分な緑内障および高眼圧症患者に対して、有効性はより少ない点眼回数で併用療法と同等の眼圧下降効果があり、安全性および忍容性は併用療法と同様に良好であることが明らかにされた。さらに、点眼回数が少なくなることによりコンプライアンスの改善が期待される。

また、MK-0507A の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩点眼液については、眼圧下降効果の他に眼循環改善効果が報告されており¹⁹⁾、海外市販製剤とラタノプロスト/チモロールの配合剤もしくは両剤の併用とを比較すると眼圧下降効果は有意な差は認められないが、海外市販製剤投与群で眼循環が改善されたとの報告がある²⁰⁾²¹⁾。これらの知見から、MK-0507A にも眼循環改善効果が期待できると考えられる。

以上を総じて、MK-0507A は臨床的に有用性が高い薬剤であることが示されたと考える。MK-0507A により、 β 遮断薬、CAI 製剤および PG 製剤 3 剤の併用療法が MK-0507A と PG 製剤 2 剤の併用により可能となり、既存の単剤あるいは 2 剤併用療法では期待した治療効果が得られない緑内障患者にとって、薬物療法の有益な選択肢になると考えられる。

文 献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会：緑内障診療ガイドライン (第 2 版)。日眼会誌 110 : 777—814, 2006.
- 2) The AGIS Investigators : The advanced glaucoma intervention study (AGIS) : 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 130 : 429—440, 2000.
- 3) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group : Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 126 : 487—

- 497, 1998.
- 4) **Feiner L, Piltz-Seymour JR** : Collaborative initial glaucoma treatment study : a summary of results to date. *Curr Opin Ophthalmol* 14 : 106—111, 2003.
 - 5) **Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al ; for the Ocular Hypertension Treatment Study Group** : The ocular hypertension treatment study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120 : 701—713, 2002.
 - 6) **阿部春樹** : 薬物療法—コンプライアンスを良くするには—。あたらしい眼科 16 : 907—912, 1999.
 - 7) **Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA** : Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension. An evidence-based review. *Ophthalmology* 112 : 953—961, 2005.
 - 8) **高橋信夫, 向井佳子** : 点眼剤用防腐剤塩化ベンザルコニウムの細胞毒性とその作用機序—細胞培養学的検討—。日本の眼科 58 : 945—950, 1987.
 - 9) **Maren TH** : Carbonic anhydrase : general perspectives and advances in glaucoma research. *Drug Dev Res* 10 : 255—276, 1987.
 - 10) **Miichi H, Nagataki S** : Effects of pilocarpine, salbutamol, and timolol on aqueous humor formation in cynomolgus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 : 1269—1275, 1983.
 - 11) **新家 真, 高瀬正弥** : 交感神経作動薬及び β 受容体遮断剤の人眼房水動態に及ぼす作用。日眼会誌 84 : 10—20, 1980.
 - 12) **Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, et al** : Epidemiology of glaucoma in Japan—a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 35 : 133—155, 1991.
 - 13) **北澤克明, 三島清一, 東 郁郎, 相沢美束, 中島章, 清水直容, 他** : Pilocarpine により眼圧調整されている高眼圧症および原発開放隅角緑内障患者に対する timolol の臨床評価—二重盲検試験による検討—。臨床評価 8 : 789—820, 1980.
 - 14) **Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adams IA, the Dorzolamide-Timolol Combination Study Group** : A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology* 105 : 1952—1959, 1998.
 - 15) **北澤克明, KP 2035 共同試験グループ** : 原発開放隅角緑内障および高眼圧症患者を対象としたラタノプロスト・チモロール配合剤 (KP 2035) の第Ⅲ相二重盲検比較試験。臨眼 63 : 807—815, 2009.
 - 16) **Lesk MR, Koulis T, Sampalis F, Sampalis JS, Bastien NR** : Effectiveness and safety of dorzolamide-timolol alone or combined with latanoprost in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ann Pharmacother* 42 : 498—504, 2008.
 - 17) **Konstas AGP, Mikropoulos D, Dimopoulos AT, Moutzis G, Nelson LA, Stewart WC** : Second-line therapy with dorzolamide/timolol or latanoprost/timolol fixed combination versus adding dorzolamide/timolol fixed combination to latanoprost monotherapy. *Br J Ophthalmol* 92 : 1498—1502, 2008.
 - 18) **Kitazawa Y, Azuma I, Iwata K, Tsukahara S, Shiose Y, Araie M, et al** : Dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor : a two-week dose-response study in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 3 : 275—279, 1994.
 - 19) **Siesky B, Harris A, Brizendine E, Marques C, Loh J, Mackey J, et al** : Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 54 : 33—46, 2009.
 - 20) **Januleviciene I, Ehrich R, Siesky B, Nedzelskiene I, Harris A** : Visual function, optic nerve structure, and ocular blood flow parameters after 1 year of glaucoma treatment with fixed combinations. *Eur J Ophthalmol* 19 : 790—797, 2009.
 - 21) **Siesky B, Harris A, Sines D, Rechtman E, Malinovsky VE, McCranor L, et al** : A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 22 : 353—361, 2006.