

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

炭酸脱水酵素阻害剤／ β -遮断剤配合剤
緑内障・高眼圧症治療剤
日本薬局方 ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液

ドルモロール[®] 配合点眼液「日点」

DORMOLOL[®] Combination Ophthalmic Solution

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL中 日局 ドルゾラミド塩酸塩 11.13mg (ドルゾラミドとして 10mg) 日局 チモロールマレイン酸塩 6.83mg (チモロールとして 5mg)
一般名	和名：ドルゾラミド塩酸塩 (JAN) チモロールマレイン酸塩 (JAN) 洋名：Dorzolamide Hydrochloride (JAN) Timolol Maleate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 販売開始年月日：2018年12月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ロートニッテン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口 TEL 0120(691)910 FAX 052(823)9115 医療関係者向けホームページ https://www.rohto-nitten.co.jp/

本IFは2023年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ... 1
5. 承認条件
及び流通・使用上の制限事項 1
6. RMPの概要 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、
記号番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下
における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある
夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における
安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化
（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物
又は化合物群 11
2. 薬理作用 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 14
2. 薬物速度論的パラメータ 14
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .. 15
4. 吸収 15
5. 分布 15
6. 代謝 16
7. 排泄 16
8. トランスポーターに関する
情報 16
9. 透析等による除去率 16
10. 特定の背景を有する患者 16
11. その他 16

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 17
2. 禁忌内容とその理由 17
3. 効能又は効果に関連する
注意とその理由 17
4. 用法及び用量に関連する
注意とその理由 17
5. 重要な基本的注意とその理由 17
6. 特定の背景を有する患者に関する
注意 18
7. 相互作用 20
8. 副作用 21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 21
10. 過量投与 22
11. 適用上の注意 22
12. その他の注意 22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 23
2. 毒性試験 23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 24
2. 有効期間 24
3. 包装状態での貯法 24
4. 取扱い上の注意 24
5. 患者向け資材 24
6. 同一成分・同効薬 24
7. 国際誕生年月日 24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 24
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 24

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 25
11. 再審査期間 25
12. 投薬期間制限に関する情報 25
13. 各種コード 25
14. 保険給付上の注意 25

X I. 文献

1. 引用文献 26
2. その他の参考文献 26

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 27
2. 海外における臨床支援情報 27

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての参考情報 28
2. その他の関連資料 28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドルゾラミド塩酸塩は炭酸脱水酵素を阻害することにより房水産生を抑制し、眼圧下降作用を示す。

一方、チモロールマレイン酸塩は非選択的β受容体遮断剤であり、β受容体を遮断することにより房水産生を抑制し、眼圧下降作用を示す。

ドルモロール配合点眼液「日点」は、ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩を有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。規格及び試験方法を設定し、生物学的同等性試験、加速試験を行い、後発医薬品として2018年8月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 有効性

ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩を配合し、房水産生抑制により眼圧を下降させる。

(2) 安全性

ドルゾラミド塩酸塩点眼液またはチモロールマレイン酸塩点眼液の重大な副作用として、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデス、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ドルモロール配合点眼液「日点」

(2) 洋名

DORMOLOL Combination Ophthalmic Solution

(3) 名称の由来

「ドルモロール」は一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の登録商標である。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドルゾラミド塩酸塩（JAN）

チモロールマレイン酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Dorzolamide Hydrochloride（JAN）

Timolol Maleate（JAN）

(3) ステム

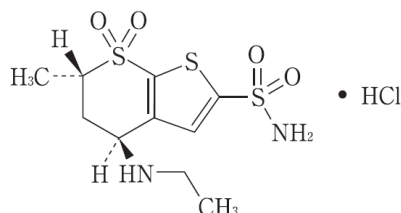
ドルゾラミド塩酸塩：炭酸脱水酵素阻害剤：-zolamide

チモロールマレイン酸塩：アドレナリンβ受容体拮抗薬：-olol

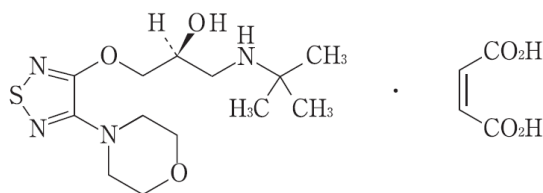
3. 構造式又は示性式

構造式

①ドルゾラミド塩酸塩



②チモロールマレイン酸塩



4. 分子式及び分子量

①ドルゾラミド塩酸塩

分子式：C₁₀H₁₆N₂O₄S₃・HCl

分子量：360.90

②チモロールマレイン酸塩

分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S・C₄H₄O₄

分子量：432.49

5. 化学名（命名法）又は本質

①ドルゾラミド塩酸塩

(4*S*, 6*S*)-4-Ethylamino-6-methyl-5, 6-dihydro-4*H*-thieno[2, 3-*b*]thiopyran-2-sulfonamide 7, 7-dioxide monohydrochloride (IUPAC)

②チモロールマレイン酸塩

(2*S*)-1-[(1, 1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

① ドルゾラミド塩酸塩¹⁾

白色の結晶性の粉末である。

② チモロールマレイン酸塩¹⁾

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

① ドルゾラミド塩酸塩¹⁾

溶媒	日本薬局方の表現
水	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい
薄めたアンモニア水 (28) (13→400)	溶ける

② チモロールマレイン酸塩¹⁾

溶媒	日本薬局方の表現
酢酸 (100)	溶けやすい
水	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性

① ドルゾラミド塩酸塩²⁾

吸湿は認められなかった (25℃、33%～93%RH、14日間放置)

② チモロールマレイン酸塩²⁾

80%RH の条件下で若干の水分の増加がみられたが、力価等には変化なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

① ドルゾラミド塩酸塩

該当資料なし

② チモロールマレイン酸塩¹⁾

融点：約 197℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

① ドルゾラミド塩酸塩²⁾

pKa₁ : 6.4

pKa₂ : 8.5

② チモロールマレイン酸塩²⁾

pKa (-NH²⁺) : 約 9.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

①ドルゾラミド塩酸塩¹⁾

旋光度 $[\alpha]_{404.7}^{25}$: -16.0 ~ -17.5°

(脱水物換算 0.25g、水、25mL、100mm)

②チモロールマレイン酸塩¹⁾

pH 3.8 ~ 4.3 : 1.0gを水20mLに溶かした液

旋光度 $[\alpha]_{D}^{20}$: -5.7 ~ -6.2°

(乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

①ドルゾラミド塩酸塩

日局「ドルゾラミド塩酸塩」による

②チモロールマレイン酸塩

日局「チモロールマレイン酸塩」による

(2) 定量法

①ドルゾラミド塩酸塩

日局「ドルゾラミド塩酸塩」による

②チモロールマレイン酸塩

日局「チモロールマレイン酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
水性点眼剤
- (2) 製剤の外観及び性状
無色澄明、わずかに粘稠性のある無菌水性点眼剤
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH : 5.5 ~ 5.8
浸透圧比 : 0.9 ~ 1.1
- (5) その他
無菌製剤である。

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
有効成分の含量 : 1mL 中 ドルゾラミド塩酸塩を 11.13mg (ドルゾラミドとして 10mg)、チモロールマレイン酸塩を 6.83mg (チモロールとして 5mg) 含有
添加剤 : ベンザルコニウム塩化物、ヒドロキシエチルセルロース、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、pH 調節剤
- (2) 電解質等の濃度
該当しない
- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある 夾雑物

ドルゾラミド脱エチル体、ドルゾラミドシス異性体

6. 製剤の各種条件下における
安定性

長期保存試験³⁾

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器、最終包装形態（紙箱入り）、
25°C、60%RH

3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	12 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状 (無色澄明のわずかに粘稠性のある液)	無色澄明のわずかに粘稠性のある液	無色澄明のわずかに粘稠性のある液	無色澄明のわずかに粘稠性のある液	無色澄明のわずかに粘稠性のある液
pH (5.5~5.8)	5.7	5.7	5.7	5.7
浸透圧比 (0.9~1.1)	1.0	1.1	1.1	1.1
ドルゾラミド塩酸塩 の含量(%)*	100.0~ 100.5	100.5~ 100.9	101.3~ 102.1	102.2~ 102.6
チモロールマレイン 酸塩の含量(%)*	99.7~ 100.1	101.0~ 101.3	101.1~ 101.8	103.2~ 103.6

※表示量に対する割合

加速試験⁴⁾

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器、最終包装形態（紙箱入り）、
40°C、75%RH

3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	2 ヶ月後	4 ヶ月後	6 ヶ月後
性状 (無色澄明のわずかに粘稠性のある液)	無色澄明のわずかに粘稠性のある液	無色澄明のわずかに粘稠性のある液	無色澄明のわずかに粘稠性のある液	無色澄明のわずかに粘稠性のある液
pH (5.5~5.8)	5.7	5.7	5.7	5.7
浸透圧比 (0.9~1.1)	1.0	1.0	1.0	1.1
ドルゾラミド塩酸塩 の含量(%)*	100.0~ 100.5	99.1~ 99.7	98.8~ 99.5	99.0~ 99.4
チモロールマレイン 酸塩の含量(%)*	99.7~ 100.1	99.6~ 100.2	100.6~ 101.1	101.0~ 101.4

※表示量に対する割合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

	容器	中栓	キャップ
プラスチック容器	ポリエチレン	ポリエチレン	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

投薬袋

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 単剤での治療を優先すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日2回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[国内第Ⅲ相試験] ^{5,6)}

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者474例（有効性解析対象463例）を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、観察期に0.5%チモロール点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に1%ドルゾラミド/0.5%チモロール点眼液（以下、配合剤）1日2回又は各対照薬〔対照薬：0.5%チモロール点眼液1日2回（以下、チモロール群）、1%ドルゾラミド点眼液1日3回/0.5%チモロール点眼液1日2回併用（以下、併用療法群）〕をそれぞれ8週間点眼した結果、点眼8週時の眼圧変化量の最小二乗平均は、配合剤群、チモロール群及び併用療法群において、それぞれ-2.50mmHg、-1.82mmHg及び-2.78mmHgであり、配合剤のチモロールに対する優越性及び併用療法に対する非劣性が示された（ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析）（表1）。

副作用（臨床検査値の副作用を含む）は、配合剤群189例中27例（14.3%）に認められ、主な副作用は滴下投与部位刺激感6.9%（13/189例）であった。

表1 最終評価時（点眼後8週間又は中止時）における点眼2時間後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量（mmHg）の比較（FAS：463例）

測定時期	眼圧値（mmHg）		
	配合剤群 (n=185)	チモロール群 (n=90)	併用療法群 (n=188)
ベースライン（治療期開始時）の眼圧値	20.58±2.07	20.27±1.85	20.41±2.32
最終評価時の眼圧値	18.04±2.79	18.51±2.91	17.64±2.90
眼圧変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間]	-2.50 [-2.86, -2.15]	-1.82 [-2.33, -1.31]	-2.78 [-3.13, -2.43]
配合剤群との差 [95%信頼区間]	-	-0.68 [-1.30, -0.06]	0.28 [-0.22, 0.78]

平均値±標準偏差

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

① ドルゾラミド塩酸塩

炭酸脱水酵素阻害剤（布林ゾラミド、アセタゾラミド等）

② チモロールマレイン酸塩

β受容体遮断剤（カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：眼組織

作用機序：

ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩は、炭酸脱水酵素アイソザイムⅡの阻害薬である。一方の配合成分であるチモロールマレイン酸塩は、非選択的β-受容体遮断薬である。両剤は異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

・炭酸脱水酵素阻害作用^{1,7)}

炭酸脱水酵素は眼を含む多くの組織に存在し、生体内での二酸化炭素の水和、炭酸の脱水の可逆的反応 ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$) をあずかる酵素である。ドルゾラミド塩酸塩は毛様体に存在するこの酵素を特異的に阻害し、炭酸水素イオンの形成を遅延させ、ナトリウムの液輸送を低下させることにより、房水産生を抑制し、眼圧下降作用を示すと考えられる。

・β-受容体遮断作用^{8~11)}

チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用機序の詳細は明らかではないが、サル、健康成人でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験において、主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[眼圧下降作用]¹²⁾

カニクイザルにおけるアルゴンレーザー処置高眼圧及び白色ウサギにおけるα-キモトリプシン誘発高眼圧に対し、2%ドルゾラミド/0.5%チモロール点眼液の点眼により有意な眼圧下降効果が認められている。また、正常眼圧白色ウサギにおいても同様に2%ドルゾラミド/0.5%チモロール点眼液の点眼により眼圧下降効果が認められている。

[血管拡張作用]¹³⁾

ブタを用いた実験において、ドルゾラミド塩酸塩500mgの静脈投与による網膜血管拡張作用が認められている。

[眼血流への作用] ¹⁴⁾

正常眼圧緑内障患者に、1%ドルゾラミド点眼液を1日3回、2週間点眼した結果、網膜中心動脈の最低血流速度の上昇が認められた。

[生物学的同等性試験] ¹⁵⁾

β遮断薬では眼圧の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を対象に、クロスオーバー試験を実施した。0.5%チモロール点眼液による単剤治療時の眼圧値をベースラインとし、配合剤治療に切り替えた際の眼圧値変化量を評価指標とした。ドルモロール配合点眼液「日点」及びコソプト配合点眼液を1日2回、6週間点眼投与し、最終投与後2時間のベースラインからの眼圧値変化量について、95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等の許容域±1.25mmHgの範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が検証された。

副作用は98例中6例(6.1%)に認められ、眼刺激5例(5.1%)、点状角膜炎1例(1.0%)、眼の異常感1例(1.0%)であった。

眼圧値の比較

	ドルモロール配合点眼液「日点」(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)	

(mmHg, 平均値±標準偏差)

また、本試験の治療期第I期および第II期のそれぞれの結果は以下のとおりであった。

第I期における眼圧値の比較

	ドルモロール配合点眼液「日点」(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)

第Ⅱ期における眼圧値の比較

	ドルモロール配合点 眼液「日点」(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) 0.5%チモロール点眼液を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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① ドルゾラミド塩酸塩¹⁶⁾

日本人健康成人に 2.5% ドルゾラミド点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、7 日間点眼時の全血中濃度は試験第 8 日目に最高血中ドルゾラミド濃度 1,028ng/mL に達し、それ以降の消失は非常に穏やかで消失半減期は約 5 ヶ月であった。ドルゾラミドは血漿中には認められず、全投与量の 18% が全血中に存在したことから、赤血球中炭酸脱水酵素と結合していることが示されたが、赤血球機能には影響を及ぼさなかった。

② チモロールマレイン酸塩¹⁷⁾

外国人健康成人に 0.5% チモロール点眼液を 1 滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後の涙嚢部圧迫処置の有無 (n=20) 及び閉瞼処置の有無 (n=16) による 1 時間後のチモロールの平均血漿中濃度を比較検討した。平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では、各々 0.41ng/mL、1.28ng/mL で、閉瞼処置群、無処置群では、各々 0.46ng/mL、1.34ng/mL を示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)
解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

- ①ドルゾラミド塩酸塩²⁾
有色ウサギに点眼時、角膜から吸収され、角膜、虹彩・毛様体、硝子体、網膜・脈絡膜及び水晶体に高く分布。投与後赤血球中の炭酸脱水酵素と結合。
- ②チモロールマレイン酸塩²⁾
白色ウサギに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を点眼時、角膜から速やかに吸収され、角膜、虹彩、毛様体、前房水等に高度に分布するが、水晶体、視神経、血漿等への分布は少ない。有色ウサギでは、メラニン色素を含まない組織での分布は白色ウサギと同等であるが、メラニン色素を含む虹彩、毛様体、網脈絡膜には高度に分布。

5. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性¹⁸⁾
有色ウサギに2%ドルゾラミド/0.5%チモロール点眼液を1回点眼したとき、いずれの配合成分も前眼部及び後眼部の各眼組織(角膜、虹彩、毛様体、房水、水晶体、硝子体、網膜、脈絡膜及び強膜)に広範に分布した。また、両成分ともに前眼部の角膜及び虹彩・毛様体に高濃度で分布した。
- (6) 血漿蛋白結合率
ドルゾラミド濃度0.1 μ g/mL及び1.0 μ g/mLでのヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ30.1%及び27.8%であった(*in vitro*)¹⁹⁾。ヒト赤血球においてドルゾラミドの結合部位は高親和性及び低親和性の2種類の存在が示唆された。ドルゾラミドのヒト炭酸脱水酵素II及び炭酸脱水酵素Iに対する解離定数(Kd値)は、それぞれ0.0006 μ mol/L及び2.43 μ mol/Lであった(*in vitro*)²⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ドルゾラミドは主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝される (*in vitro*)²¹⁾。チモロールは主としてCYP2D6によって代謝される^{22,23)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

①ドルゾラミド塩酸塩¹⁶⁾

健康成人男性(8例)に、2.5%ドルゾラミド点眼液を1回1滴、1日3回、7日間点眼したとき、ドルゾラミドの尿中排泄量は試験第8日目までに全投与量の0.6%であった。

②チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

[薬物相互作用]²⁴⁾

ヒト肝ミクロソームを用いてチモロールの代謝に及ぼすドルゾラミドの影響を評価した。ドルゾラミド200 μ mol/L添加時のチモロール(基質濃度:79nmol/L)の代謝率は対照試料(ドルゾラミド添加濃度:0 μ mol/L)に対して96%であり、ドルゾラミドはチモロールの代謝を阻害しなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕〔11.1.2 参照〕

2.3 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）又は心原性ショックのある患者〔これらの症状を増悪させるおそれがある。〕〔11.1.3 参照〕

2.4 重篤な腎障害のある患者〔9.2.1 参照〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 全身的に吸収される可能性があり、 β 遮断剤又はスルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。特に、重篤な副作用もしくは過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。

8.2 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替える場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺高血圧による右心不全のある患者

肺高血圧による右心不全の症状を増悪させるおそれがある。
[11.1.3 参照]

9.1.2 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。 [11.1.3 参照]

9.1.3 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者

アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。

9.1.4 コントロール不十分な糖尿病のある患者

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。

9.1.5 眼内手術の既往等のある患者

角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。

9.1.6 急性閉塞隅角緑内障の患者

本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。ドルゾラミド塩酸塩及びその代謝物は主に腎より排泄されるため、体内に蓄積するおそれがある。 [2.4 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ドルゾラミド塩酸塩の動物実験（ウサギ、経口）において、母動物に代謝性アシドーシスを生じる用量を投与したとき、胎児の中軸骨格奇形が報告されている。

また、チモロールマレイン酸塩の動物実験（経口）において、器官形成期のラットに500mg/kg/dayを投与したとき骨化遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/kg/dayを投与したとき、死亡胎児数の増加が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。チモロールマレイン酸塩はヒト母乳中へ移行することがある。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

ドルゾラミドは、主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝される。チモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される。

[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オミデネパグ イソプロピロ	結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められている。	機序不明
アドレナリン ジビペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β-遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β-遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩	眼圧下降あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがある。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β-遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）が増強するとの報告がある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素である P450 (CYP2D6) を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）： アセタゾラミド	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用が増強される可能性がある。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン（大量）	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強される可能性がある。	経口炭酸脱水酵素阻害剤では次のようなことが報告されている。アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液の pH を低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼類天疱瘡（頻度不明）

結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

11.1.2 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）

β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。[2.2 参照]

11.1.3 心ブロック、うっ血性心不全、心停止（いずれも頻度不明）

β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがある。[2.3、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.4 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.5 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（いずれも頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼刺激症状（しみる・灼熱感・異物感・流涙・疼痛・そう痒感等）	角膜炎、結膜充血、点眼直後にみられる眼のかすみ、眼痛	角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、眼瞼炎	角膜知覚低下、複視、霧視・視力低下等の視力障害、眼乾燥感、眼のべとつき感、眼瞼下垂、眼脂、羞明、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注)} 、結膜炎、結膜浮腫、白色の結膜下沈着物
循環器				失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、動悸、徐脈等の不整脈、低血圧
精神神経系		頭痛		抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、浮動性めまい、不眠
消化器				下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛
その他				脱力感、耳鳴、不快、胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳、苦味、四肢のしびれ、筋肉痛、味覚異常

注) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装着すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・遮光して保存すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与により高度の流涙を伴う眼刺激症状が発現した場合には、薬剤が洗い流され、所期の効果が得られないことがある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験
〔眼刺激性試験〕²⁵⁾
ウサギの右眼にドルモロール配合点眼液「日点」または標準製剤を1日6回、7日間反復点眼投与したところ、前眼部障害度はKay and Calandraの眼刺激性分類法では「刺激性なし」に分類された。
以上の結果より、ドルモロール配合点眼液「日点」の眼刺激性は、器質的変化を伴わない非常に軽度の眼刺激症状を示すが、その程度は標準製剤と同程度であると考えられた。
- (7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ドルゾラミド塩酸塩 該当しない チモロールマレイン酸塩 劇薬
2. 有効期間	有効期間：3年
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 外箱開封後は、遮光して保存すること。
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：無 くすりのしおり：有 その他の患者向け資材：患者指導箋 (https://www.rohto-nitten.co.jp/)
6. 同一成分・同効薬	同一成分：コソプト配合点眼液（参天製薬） コソプトミニ配合点眼液（参天製薬） 同 効 薬： 炭酸脱水酵素阻害剤：プリンゾラミド、アセタゾラミド β遮断剤：カルテオロール塩酸塩、レボブノロール塩酸塩、 ニプラジロール等
7. 国際誕生年月日	1998年2月19日
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年8月15日 承認番号：23000AMX00786000 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 販 売 開 始 年 月：2018年12月14日
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

10. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名：ドルモロール配合点眼液「日点」

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319819Q1062	1319819Q1062	126609201	622660901

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 2021 (廣川書店)
- 2) 日本薬局方医薬品情報 (JPDI) 2021 (じほう)
- 3) ロートニッテン株式会社 社内資料〔安定性試験 I〕
- 4) ロートニッテン株式会社 社内資料〔安定性試験 II〕
- 5) 北澤克明 他: 日本眼科学会雑誌. 2011 ; 115 : 495-507
- 6) コソプト配合点眼液: 2010 年 4 月 16 日承認、審査報告書
- 7) Vanlandingham BD, et al. : Ophthalmology. 1998 ; 105 : 1537-1540
- 8) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 ; 24 : 1269-1275
- 9) 新家真 他: 日本眼科学会雑誌. 1980 ; 84 : 1436-1446
- 10) 藤永豊 他: 眼科臨床医報. 1980 ; 74 : 409-414
- 11) 玉田康房 他: 日本眼科紀要. 1980 ; 31 : 1667-1673
- 12) 効力を裏付ける試験 (コソプト配合点眼液: 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 13) Pedersen DB, et al. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005 ; 243 : 163-168
- 14) 江見和雄: あたらしい眼科. 2001 ; 18 : 255-257
- 15) ロートニッテン株式会社 社内資料〔生物学的同等性試験〕
- 16) 北澤克明 他: 臨床医報. 1993 ; 9 : 1309-1325
- 17) Zimmerman TJ, et al. : Arch Ophthalmol. 1984 ; 102 : 551-553
- 18) 有色ウサギにおける眼組織内分布試験 (コソプト配合点眼液: 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 19) 原健一 他: 薬物動態. 1995 ; 10 : 1-17
- 20) Hasegawa T, et al. : Drug Metab Dispos. 1994 ; 22 : 377-382
- 21) Wong BK, et al. : ISSX Proceedings. 1995 ; 8 : 140-140
- 22) Lennard MS, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1989 ; 27 : 429-434
- 23) Volotinen M, et al. : Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 1135-1141
- 24) ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験 (コソプト配合点眼液: 2010 年 4 月 16 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 25) ロートニッテン株式会社 社内資料〔眼刺激性試験〕

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 該当しない

2. 海外における臨床支援情報 該当しない

XⅢ. 備考

- | | |
|---|--|
| 1. 調剤・服薬支援に際して
臨床判断を行うに
あたっての参考情報 | (1) 粉碎
該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

N00423