

**2014年8月改訂（第15版、製造販売元変更）
*2013年5月改訂

日本標準商品分類番号

871319

点眼用炭酸脱水酵素阻害剤
日本薬局方 ドルゾラミド塩酸塩点眼液

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

トルソプト®点眼液0.5%

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

トルソプト®点眼液1%

TRUSOPT® ophthalmic solution 0.5%

TRUSOPT® ophthalmic solution 1%

	トルソプト点眼液0.5%	トルソプト点眼液1%
承認番号	21100AMZ00243000	21100AMZ00244000
薬価収載	1999年5月	
販売開始	1999年5月	
国際誕生	1994年11月	
再審査結果	2008年12月	

貯法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱及びラベルに記載（3年）

Santen

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重篤な腎障害のある患者〔本剤は主に腎より排泄されるため、体内に蓄積が起こるおそれがある。〕

*〔組成・性状〕

販売名	トルソプト点眼液0.5%	トルソプト点眼液1%
有効成分	ドルゾラミド塩酸塩	
含量（1 mL中）	5.57mg（ドルゾラミドとして5mg）	11.13mg（ドルゾラミドとして10mg）
添加物	ベンザルコニウム塩化物液、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	
pH	5.5～5.9	
浸透圧比	約1	
性状	無色澄明、わずかに粘稠性のある無菌水性点眼剤	

〔効能・効果〕

次の疾患で、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法：緑内障、高眼圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤投与前には他剤での治療を実施すること。
2. 他剤による治療において効果不十分な場合、あるいは、副作用等で他剤の使用が継続不可能な場合に本剤の使用を検討すること。

〔用法・用量〕

通常、0.5%製剤を1回1滴、1日3回点眼する。
なお、十分な効果が得られない場合は、1%製剤を用いて1回1滴、1日3回点眼する。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 1) 肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕
 - 2) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 点眼後、全身的に移行し、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注意すること。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。
- 2) 急性閉塞隅角緑内障に対し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。

3. 相互作用

本剤は、主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝される。¹⁾
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
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に対して相加的な作用を示す可能性がある。	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、サリチル酸の移行を高める可能性がある。

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは602例中145例（24.1%）211件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状147件（24.4%）、結膜充血21件（3.5%）、点眼直後にみられる眼のかすみ11件（1.8%）等、眼局所におけるものであった。また、全身性の副作用として頭痛2件（0.3%）、悪心2件（0.3%）がみられた。

市販後臨床試験（再審査終了時）

市販後臨床試験で副作用が報告されたのは173例中33例（19.1%）53件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状33件（19.1%）、結膜充血3件（1.7%）、点眼直後にみられる眼のかすみ3件（1.7%）等、眼局所におけるものであった。

使用成績調査(再審査終了時)

使用成績調査で副作用が報告されたのは3,060例中186例(6.1%)225件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状98件(3.2%)、点眼直後にみられる眼のかすみ28件(0.9%)、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害24件(0.8%)、眼瞼炎15件(0.5%)、結膜充血14件(0.5%)等、眼局所におけるものであった。

1) 重大な副作用

(1)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (いずれも頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度種類	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
眼		しみる・流涙・疼痛・異物感・そう痒感等の眼刺激症状	眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害、点眼直後にみられる眼のかすみ、羞明、結膜充血、結膜浮腫、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)	白色の結膜下沈着物
その他	四肢のしびれ、浮動性めまい		頭痛、悪心	苦味

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[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。]
- 本剤投与中は授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

- 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼すること。
- 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。
- 他の点眼剤と併用する場合には少なくとも5分間の間隔をあけて投与すること。
- 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。

〔薬物動態〕

血中濃度・尿中排泄

健康成人に2.5%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緩やかに消失半減期は約5ヵ月であった。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²⁾が、赤血球機能には影響を及ぼさなかった。³⁾また、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⁾

(参考) 吸収・分布

有色ウサギにドルゾラミド塩酸塩を点眼したとき、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い分布が示された。⁴⁾また、投与後赤血球中の炭酸脱水酵素との結合が認められた。

〔臨床成績〕

- 国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。本剤の有用性は、緑内障、高眼圧症患者245例を対象に実施したチモロールマレイン酸塩との比較試験⁵⁾等によって認められている。^{6),7)}また、1年間の長期投与を含めた一般臨床試験^{8)~10)}において、中等度改善以上の有効率は79.9%(159/199例)と、本剤の眼圧下降効果が認められた。
- 緑内障及び高眼圧症の患者に点眼した場合、瞳孔径、視力、脈拍、血圧にほとんど影響を及ぼすことなく眼圧を下降させる。⁵⁾

〔薬効薬理〕

1. 眼圧下降作用

カンクイザルにおけるアルゴンレーザー処置高眼圧、白色ウサギにおける α -キモトリプシン惹起高眼圧並びに遺伝的高眼圧有色ウサギに対し、ドルゾラミド塩酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている。⁴⁾

2. 炭酸脱水酵素阻害作用

- ドルゾラミド塩酸塩はヒト赤血球中の炭酸脱水酵素Ⅱに対し、アセタゾラミドの約5倍、メタゾラミドの約10倍の阻害活性を示した。
- 白色及びび有色ウサギを用いた試験において、虹彩・毛様体に対しては、0.1%溶液の1回1滴(50 μ L)の点眼により、投与後1時間において炭酸脱水酵素の活性を完全に阻害した。¹¹⁾

3. 房水産生抑制作用

高張食塩水の静脈投与にて惹起される低眼圧(白色ウサギ)に対し、ドルゾラミド塩酸塩の前処置点眼により眼圧の回復抑制が認められ、房水産生を抑制することが示唆された。

4. 作用機序

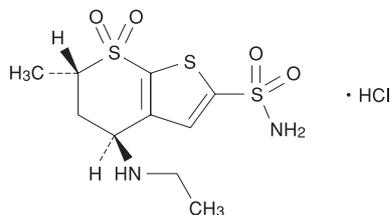
炭酸脱水酵素は眼を含む多くの組織に存在し、生体内での二酸化炭素の水和、炭酸の脱水の可逆的反応($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$)をあずかる酵素である。ドルゾラミド塩酸塩は毛様体に存在するこの酵素を特異的に阻害し、重炭酸イオン(炭酸水素イオン)の形成を遅延させ、ナトリウムの液輸送を低下させることにより、房水産生を抑制し、眼圧下降作用を示すと考えられる。

* [有効成分に関する理化学的知見]

一般名：ドルゾラミド塩酸塩(Dorzolamide Hydrochloride)

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

構造式：



分子式：C₁₀H₁₆N₂O₄S₃ · HCl

分子量：360.90

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

本品は薄めたアンモニア水(28) (13→400)に溶ける。

旋光度[α]_{404.7}²⁵：-16.0～-17.5°(脱水物に換算したもの0.25g、水、25mL、100mm)。

本品は結晶多形が認められる。

[包装]

トルソプト点眼液0.5%：プラスチック点眼容器 5 mL×10本

トルソプト点眼液1%：プラスチック点眼容器 5 mL×10本

** [主要文献及び文献請求先]

<主要文献>

- 1) Wong, B. K. et al. : ISSX Proceedings, **8** : 140, 1995 [62132]
- 2) 北澤克明他：臨床医薬, **9**(6) : 1309, 1993 [62134]
- 3) Strahlman, E. et al. : Am. J. Ophthalmol., **122**(2) : 183, 1996 [62343]
- 4) Sugrue, M. F. : J. Ocul. Pharmacol. Ther., **12**(3) : 363, 1996 [64120]
- 5) 北澤克明他：日本眼科紀要, **45**(9) : 1023, 1994 [54364]
- 6) 北澤克明他：日本眼科紀要, **45**(8) : 914, 1994 [14643]
- 7) 北澤克明他：あたらしい眼科, **11**(9) : 1419, 1994 [52884]
- 8) The MK-507 Clinical Study Group : J. Glaucoma, **4**(1) : 6, 1995 [55788]
- 9) 北澤克明他：日本眼科紀要, **46**(2) : 202, 1995 [00010]
- 10) 北澤克明他：日本眼科紀要, **45**(9) : 1013, 1994 [14744]
- 11) Sugrue, M. F. et al. : Curr. Eye Res., **9**(6) : 607, 1990 [62138]

<文献請求先・製品に関するお問い合わせ先>

参天製薬株式会社 製品情報センター

〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20

TEL 0120-921-839 06-6321-7056

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 **参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20