

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 2013 に準拠して作成

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%

剤形	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	トルソプト点眼液 0.5%: 1mL 中 ドルゾラミド塩酸塩 5.57mg (ドルゾラミドとして 5mg) を含有 トルソプト点眼液 1%: 1mL 中 ドルゾラミド塩酸塩 11.13mg (ドルゾラミドとして 10mg) を含有
一般名	和名: ドルゾラミド塩酸塩 (JAN) 洋名: Dorzolamide hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 1999年3月12日 薬価基準収載年月日: 1999年5月7日 発売年月日: 1999年5月7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL: 0120-921-839 06-6321-7056 受付時間: 9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2017年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2013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・製剤学的特性 -----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) -----2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----2
7. CAS 登録番号 -----2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 -----5
2. 製剤の組成 -----5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----5
5. 製剤の各種条件下における安定性 -----6
6. 溶解後の安定性 -----6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----6
8. 溶出性 -----6
9. 生物学的試験法 -----6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----6
11. 製剤中の有効成分の定量法 -----6
12. 力価 -----6
13. 混入する可能性のある夾雑物 -----7
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----7
15. 刺激性 -----7
16. その他 -----7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 -----8
2. 用法及び用量 -----8
3. 臨床成績 -----8

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 ----- 13
2. 薬理作用 ----- 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 15
2. 薬物速度論的パラメータ ----- 16
3. 吸収 ----- 16
4. 分布 ----- 16
5. 代謝 ----- 18
6. 排泄 ----- 19
7. トランスポーターに関する情報 ----- 19
8. 透析等による除去率 ----- 19

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 ----- 20
2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 20
5. 慎重投与内容とその理由 ----- 20
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 21
7. 相互作用 ----- 21
8. 副作用 ----- 21
9. 高齢者への投与 ----- 26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 26
11. 小児等への投与 ----- 26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 26
13. 過量投与 ----- 27
14. 適用上の注意 ----- 27
15. その他の注意 ----- 27
16. その他 ----- 27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ----- 28
2. 毒性試験 ----- 28

X. 管理的事項に関する項目	
1.規制区分-----	31
2.有効期間又は使用期限-----	31
3.貯法・保存条件-----	31
4.薬剤取扱い上の注意点-----	31
5.承認条件等-----	31
6.包装-----	31
7.容器の材質-----	31
8.同一成分・同効薬-----	31
9.国際誕生年月日-----	31
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	31
11.薬価基準収載年月日-----	31
12.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-----	32
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	32
14.再審査期間-----	32
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	32
16.各種コード-----	32
17.保険給付上の注意-----	32
X I . 文献	
1.引用文献-----	33
2.その他の参考文献-----	33
X II . 参考資料	
1.主な外国での発売状況-----	34
2.海外における臨床支援情報-----	34
X III . 備考	
1.その他の関連資料-----	36

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

緑内障・高眼圧症に対する薬物治療は、眼圧下降を目的として点眼剤を単独又は併用して用いるのが一般的である。経口の炭酸脱水酵素阻害剤は房水産生を抑制し眼圧を下降させる薬剤であるが、全身性の知覚異常、胃腸障害、食欲不振などの副作用を惹起しやすく、また、長期連用では低カリウム血症や尿路結石などの副作用もみられ、その使用も制限されている。

Merck&Co.,Inc.,Whitehouse Station,N.J.,U.S.A.(米国本社)は、このような全身性副作用を軽減する目的で点眼可能な炭酸脱水酵素阻害剤を開発し、眼内組織移行性及び薬理効果の優れたドルゾラミド塩酸塩を創製した。

日本では米国本社の広汎なデータをもとに、1987年より非臨床試験、1990年より臨床試験を行い、1999年3月に萬有製薬（現MSD）が製造承認を取得した。

同年5月より萬有製薬（現MSD）が販売していたが、2014年8月に参天製薬に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

- (1) 世界初の点眼用の炭酸脱水酵素阻害剤である。
- (2) 点眼により、眼毛様体に存在する炭酸脱水酵素を阻害し、房水産生を抑制し、眼圧を下降させる。
- (3) 単独又は他緑内障薬との併用で眼圧を下降させる。
- (4) 各種の緑内障・高眼圧症において長期にわたり眼圧を下降させる。
- (5) 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、主な症状は点眼時しみる等の眼刺激症状147件(24.4%)であった。その他結膜充血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、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。
- (6) 瞳孔径・調節に影響を与えない。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

トルソプト®点眼液 0.5%

トルソプト®点眼液 1%

(2)洋名

TRUSOPT® ophthalmic solution 0.5%

TRUSOPT® ophthalmic solution 1%

(3)名称の由来

“trust(信頼)”と“optic(眼)”より命名された。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ドルゾラミド塩酸塩(JAN)

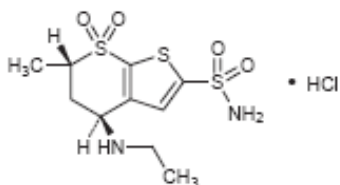
(2)洋名(命名法)

Dorzolamide Hydrochloride (JAN)

(3)ステム

炭酸脱水酵素阻害剤: -zolamide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$

分子量: 360.90

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、
略号、記号番号

記号番号: L-671、152

治験番号: MK-507

7. CAS登録番号

130693-82-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ドルゾラミド塩酸塩¹⁾ (25±1℃)

溶媒	溶解度(mg/mL)
水	49.2
メタノール	10.4
エタノール(95)	3.10
ジエチルエーテル	<0.001

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。薄めたアンモニア水(28)(13→400)に溶ける(日局)。

(3) 吸湿性

25℃相対湿度33%～93%の条件下で、14日間放置しても吸湿は認められなかった¹⁾。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁(-NH₂⁺)=6.4、 pKa₂(-SO₂NH⁻)=8.5

(6) 分配係数

(pH、水-オクタノール系)¹⁾

溶媒系	分配係数
1-オクタノール/0.1mol/L塩酸	0.011
1-オクタノール/pH4緩衝液	0.014
1-オクタノール/pH5緩衝液	0.109
1-オクタノール/pH6緩衝液	0.459
1-オクタノール/pH7緩衝液	1.420
1-オクタノール/pH8緩衝液	1.304
1-オクタノール/pH9緩衝液	0.269
1-オクタノール/0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液	0.002

(7) その他の主な示性値

pH

濃度*	0.01	0.05	0.1	0.5	1 ¹⁾	2	飽和溶液 ¹⁾
pH	5.3	4.9	4.7	4.4	4.2	4.1	3.7

*: W/V%

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

(脱水物に換算したものを0.25g、水 25mL、100mm)

結晶多形が認められる(日局)。

2. 有効成分の各種
条件下における
安定性

測定項目：外観¹⁾、紫外吸収スペクトル、吸光度、旋光度¹⁾、2%溶液の溶状及びpH、
類縁物質¹⁾、光学異性体、水分¹⁾、定量並びに結晶形¹⁾

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験 ¹⁾	60℃	—	暗所	内ぶた付き褐色 ガラス瓶(密栓)	3カ月	明らかな経時変化はみられなかった
	25℃	93%RH	暗所	褐色ガラス瓶 (開栓)	4週	明らかな経時変化はみられなかった
	室温	—	5000 lx	シャーレ	10日	明らかな経時変化はみられなかった
	室温	—	近紫外線 蛍光灯	シャーレ	3日	明らかな経時変化はみられなかった
長期保存試験	25℃	25~89% RH	暗所	褐色ガラス瓶 (開栓)	36カ月	明らかな経時変化はみられなかった
加速試験	40℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶 (開栓)	6カ月	明らかな経時変化はみられなかった

3. 有効成分の
確認試験法

日局「ドルゾラミド塩酸塩」による

4. 有効成分の定量法

日局「ドルゾラミド塩酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)投与経路

点眼

(2)剤形の区別、外観及び性状

	トルゾプト点眼液 0.5%	トルゾプト点眼液 1%
剤形	水性点眼剤	
規格	1mL 中にドルゾラミド塩酸塩 5.57mg (ドルゾラミドとして 5mg) を含有する。	1mL 中にドルゾラミド塩酸塩 11.13mg (ドルゾラミドとして 10mg) を含有する。
性状	無色澄明、わずかに粘稠性のある液である。	

(3)製剤の物性

該当資料なし

(4)識別コード

該当しない

(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

粘度(mm ² /s) (測定温度 25℃)	45～135
比重(g/mL) (測定温度 15～25℃)	1.02
製剤の pH	5.5～5.9
浸透圧比	約 1

(6)無菌の有無

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

トルゾプト点眼液 0.5% 及びトルゾプト点眼液 1% は、それぞれ 1mL 中にドルゾラミド塩酸塩 5.57mg (ドルゾラミドとして 5mg) 又は 11.13mg (ドルゾラミドとして 10mg) を含有する。

(2)添加物

添加物としてベンザルコニウム塩化物液(保存剤)、ヒドロキシエチルセルロース(粘稠剤)、D-マンニトール(等張化剤)、クエン酸ナトリウム水和物(緩衝剤)、pH調整剤を含有する。

(3)添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下
における安定性

トルゾプト点眼液 0.5%、1.0%共通

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/40%RH	6ヵ月 (継続試験中)	最終製品 (箱入り)	変化なし ^{※1}
加速試験	40℃/25%RH 以下	6ヵ月	プラスチック点眼容器	変化なし ^{※1}
苛酷試験(光)	25℃	120万 lx・hr	プラスチック点眼容器 (シュリンクラベルあり)	変化なし ^{※2}

※1 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、粘度、含量、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌

※2 測定項目:性状、浸透圧比、pH、粘度、含量、類縁物質

<参考> 旧容器における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/40%RH	36ヵ月	最終製品 (箱入り)	変化なし ^{※3}

※3 測定項目:性状、pH、粘度、不溶性異物、含量、類縁物質、無菌

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分
の確認試験法

日局「ドルゾラミド塩酸塩点眼液」による

11. 製剤中の有効成分
の定量法

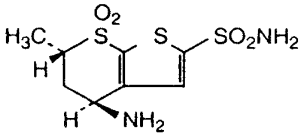
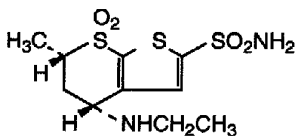
日局「ドルゾラミド塩酸塩点眼液」による

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある
夾雑物

混入する可能性のある類縁物質は以下のとおり。

脱エチル体	(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-amino-5,6-dihydro-6-methyl-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>b</i>]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide		分解生成物
シス異性体	(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-ethylamino-5,6-dihydro-6-methyl-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>b</i>]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide		分解生成物

14. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器 に関する情報	該当しない
15. 刺激性	臨床試験において軽度一過性の眼刺激症状が認められている(VIII-8参照)。また、ウサギを用いた長期点眼投与試験で、軽度一過性の眼刺激症状がみられた(IX-2-(4)参照)。
16. その他	特になし

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。

<理由>

緑内障治療薬としての本剤の位置づけ及びその使用を明確にするために設定した。

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

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比較試験²⁾等によって認められている。また、約1年間の長期投与^{3),4)}を含めた一般臨床試験⁵⁾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。

承認用法・用量における背景因子別全般改善度を次に示した。

2)北澤克明、他:眼紀 45(9):1023-1033,1994【54364】

3)北澤克明、他:眼紀 46(2):202-210,1995【00010】

4)The MK-507 Clinical Study Group:J. Glaucoma 4(1):6-10,1995【55788】

5)北澤克明、他:眼紀 45(9):1013-1022,1994【14744】

承認用法・用量における背景因子別全般改善度一覧表(承認時社内集計)

背景因子		症例数	評価対象例数	中等度改善以上例数	改善率(%)
性別	男		172	132	76.7
	女		195	149	76.4
年齢	20～29		14	9	64.3
	30～39		22	20	90.9
	40～49		66	48	72.7
	50～59		74	59	79.7
	60～69		133	98	73.7
	70～		58	47	81.0
	65歳未満		241	186	77.2
65歳以上		126	95	75.4	
入院/外来	入院		5	5	100.0
	外来		359	274	76.3
	入院⇔外来		3	2	66.7
診断名	原発開放隅角緑内障		143	114	79.7
	高眼圧症		161	123	76.4
	続発緑内障		40	30	75.0
	原発閉塞隅角緑内障		23	14	60.9
合併症	眼科的	有	140	110	78.6
		無	227	171	75.3
	全身的	有	86	61	70.9
		無	281	220	78.3
併用薬	有	145	103	71.0	
	無	222	178	80.2	
前治療薬	有	265	206	77.7	
	無	102	75	73.5	
投与期間	≤12週		231	166	71.9
	12週< ≤24週		3	3	100.0
	24週< ≤36週		3	3	100.0
	36週<		130	109	83.8
	合計		367	281	76.6

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、血圧に殆ど影響を及ぼすことなく眼圧を下降させる^{2),3)}。

(3)臨床薬理試験^{6),7)}

健康人を対象とし二重盲検法にて1～3%のドルゾラミド塩酸塩点眼液を単回(n=12)又は1回1滴、1日3回の7日間連続投与(n=36)した結果、濃度依存的に点眼時のしみる感じや流涙がみられたが、点眼の忌避や臨床上問題となる全身性の副作用や検査所見はみられず、安全性、忍容性に問題はないと考えられた。

6)北澤克明、他:臨床医薬 9(6):1301-1308,1993【62482】

7)北澤克明、他:臨床医薬 9(6):1309-1325,1993【62134】

注)本剤の承認されている用法・用量は以下のとおり。

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。

(4)探索的試験⁸⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(n=60)を対象とし二重盲検法にて1、2、2.5%のドルゾラミド塩酸塩点眼液を単回投与した結果、いずれの濃度においても投与2時間後に最大眼圧下降が認められ、眼圧下降効果は4～6時間後より減弱する傾向がみられたため、1日3回の点眼が必要と考えられた。

8)北澤克明、他：眼紀44:1357-1365,1993【62163】

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおり。

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。

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験⁹⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(n=113)を対象とし二重盲検法にて0.2、0.5、1及び2%のドルゾラミド塩酸塩点眼液を、1回1滴、1日3回2週間投与した結果、有効性・安全性の面から0.5及び1%濃度が至適用量と考えられた。更に、0.5%及び1%濃度間の有用度に統計的な差がみられなかったことから0.5%の濃度を通常臨床量とすることが妥当と考えられた。従って、以降の臨床試験ではドルゾラミド塩酸塩は1回1滴、1日3回点眼を行った。

9)Kitazawa, Y., et al.: J. Glaucoma 3(4):275-279,1994【62231】

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおり。

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。

2)比較試験

チモロールマレイン酸塩との比較臨床試験²⁾

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(n=245)を対象としチモロールマレイン酸塩0.25%の1回1滴、1日2回と本剤0.5%の1回1滴、1日3回を12週間投与し比較検討した(多施設共同比較試験)。その結果、有効性対象例中、中等度改善以上を示したものは、本剤では75.2%(85例/113例)、チモロールマレイン酸塩群では80.4%(90例/112例)であり、両群には有意な差はなかった。

本剤の副作用は主に点眼時の軽度一過性のしみる5.8%(7件)であり、全身性の副作用は舌のしびれ0.8%(1件)であった。

2)北澤克明、他：眼紀 45(9):1023-1033,1994【54364】

β 遮断薬と併用時のピロカルピン塩酸塩又はアドレナリンからの切り替え試験¹⁰⁾

β 遮断薬とピロカルピン塩酸塩点眼液又はアドレナリン点眼液の併用療法を行っている原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(n=56)を対象とし、ピロカルピン塩酸塩点眼液又はアドレナリン点眼液を本剤0.5%又は1%1回1滴、1日3回に切り替え8週間投与した場合、本剤はピロカルピン塩酸塩又はアドレナリンと同程度以上の眼圧下降効果を示した。一方、ピロカルピン塩酸塩群(主に暗黒感)やアドレナリン群(主に結膜充血)でみられた副作用は本剤に変更した場合に殆ど消失した。

10)北澤克明、他:あたらしい眼科 11(9):1419-1426,1994【52884】

経口炭酸脱水酵素阻害剤からの切り替え試験¹¹⁾

原発開放隅角緑内障患者(n=34)を対象に、経口炭酸脱水酵素阻害剤を本剤0.5%又は1%1回1滴、1日3回点眼に切り替え12週間投与した。その結果、本剤の眼圧下降効果は経口炭酸脱水酵素阻害剤と同程度であった。副作用は、経口炭酸脱水酵素阻害剤群の44.1%(15例)の患者にみられた全身性の症状(四肢のしびれ、食欲不振、倦怠感など)が、本剤では消失した。

11)北澤克明、他:眼紀 45(8):914-920,1994【14643】

3)安全性試験^{3),4)}

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(n=54)を対象とし、本剤0.5%1回1滴、1日3回を48週間連続投与した場合においてはほぼ良好な眼圧のコントロールが可能であり、効果が不十分の場合には1%に増量することで高い効果が認められた³⁾。また、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(n=98)を対象とし、本剤1%を1回1滴、1日3回52週間連続点眼した場合においても、投与期間を通じて眼圧下降効果の減弱傾向もみられず単独投与でも十分な効果が示された⁴⁾。両試験の安全性評価対象例145例中副作用の主な症状は点眼時のしみる23.4%(34件)等の眼局所症状であり、全身性の副作用は2例(1例:頭痛、動悸、1例:胃部不快感)であった。

3)北澤克明、他:眼紀 46(2):202-210,1995【00010】

4)The MK-507 Clinical Study Group:J. Glaucoma 4(1):6-10,1995【55788】

4)患者・病態別試験

続発緑内障及び原発閉塞隅角緑内障患者⁵⁾

続発緑内障及び原発閉塞隅角緑内障患者(n=72)を対象とし、前治療薬に本剤の0.5%又は1%1回1滴、1日3回を8週間追加投与した。ただし、経口炭酸脱水酵素阻害剤を併用投与していた場合には経口炭酸脱水酵素阻害剤のみを本剤に変更した。その結果、本剤は良好な眼圧下降効果を維持し、安全性も高いことが示された。

5)北澤克明、他:眼紀 45(9):1013-1022,1994【14744】

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

本剤の臨床的有用性を更に明確にするための他剤との併用効果及び増量効果に関する市販後臨床試験を実施した²⁸⁾。

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

炭酸脱水酵素阻害剤（ブリンゾラミド、アセタゾラミド等）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：眼毛様体

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、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。白色及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、ドルゾラミド塩酸塩 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。¹²⁾

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)炭酸脱水酵素阻害作用(*in vitro*)

ヒト赤血球中の II 型炭酸脱水酵素に対するドルゾラミド塩酸塩の IC₅₀ は 2.2nM であり、アセタゾラミドの約 5 倍、メタゾラミドの約 10 倍の酵素活性阻害を示し、特異性も高い。

ヒト炭酸脱水酵素活性を 50% 阻害する濃度 (IC₅₀ 値)

被験薬	IC ₅₀ (M) (平均 \pm 標準偏差)	
	I 型(赤血球)	II 型(赤血球)
ドルゾラミド塩酸塩	(9.7 \pm 1.6) $\times 10^{-7}$	(2.2 \pm 0.7) $\times 10^{-9}$
アセタゾラミド	(1.2 \pm 0.1) $\times 10^{-7}$	(1.1 \pm 0.0) $\times 10^{-8}$
メタゾラミド	(3.4 \pm 0.4) $\times 10^{-8}$	(2.1 \pm 0.2) $\times 10^{-8}$

4回繰り返し測定

2)炭酸脱水酵素阻害作用(ウサギ)¹²⁾

白色ウサギの両眼に各阻害薬溶液を 50 μ L ずつ点眼し、1 時間後に虹彩・毛様体中の炭酸脱水酵素活性を測定した。

ドルゾラミド塩酸塩は酵素活性を強く阻害したが、アセタゾラミド及びメタゾラミドの阻害活性は弱く、ドルゾラミド塩酸塩の眼組織への移行性の良いことが示された。

白色ウサギの両眼点眼時の虹彩・毛様体における各阻害剤の炭酸脱水酵素活性阻害 (n=6)¹²⁾

眼組織	阻害薬	濃度 (%)	活性阻害 (%)
虹彩・毛様体	ドルゾラミド塩酸塩	0.02	87.0
		0.1	100.0
	アセタゾラミド	0.1	26.5
	メタゾラミド	0.1	12.4

3)炭酸脱水酵素阻害作用(ウサギ)¹²⁾

健康人において房水産生抑制作用が示されている^{13),14)}。

健康人6名にドルゾラミド塩酸塩1%溶液の点眼前後の眼圧、房水蛋白濃度を測定した。角膜厚、前房深度、前房容積、血清蛋白濃度はいずれも変化しなかったが、房水蛋白濃度は眼圧低下に伴い22%上昇し、房水産生が抑制されることが示された。

高張食塩水の静脈内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された¹⁵⁾。

4)眼圧下降効果(サル、ウサギ)

カニクイザルにおけるアルゴンレーザー処置高眼圧¹⁶⁾、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約 10mmHg 程眼圧が高い遺伝的高眼圧ウサギに対し、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¹⁵⁾。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

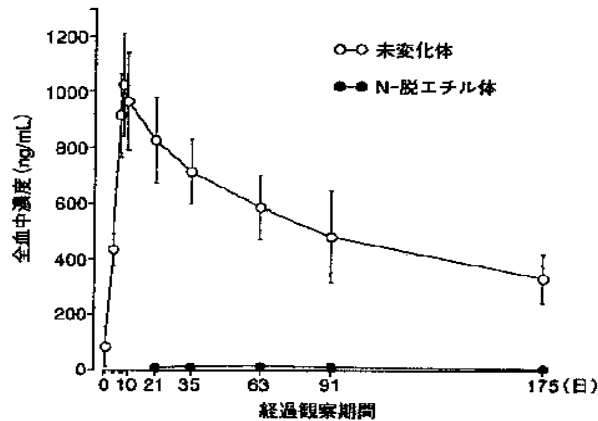
該当資料なし

<参考>

ラットに $[^{14}\text{C}]$ ドルゾラミド塩酸塩0.5mg/kgを経口投与した時、血液中放射能濃度は投与後6時間に6.49 $\mu\text{g eq./mL}$ の最高濃度に到達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

2.5%ドルゾラミド塩酸塩を健康成人男子(n=8)に1回1滴、1日3回、7日間片眼へ連続点眼し、全血及び血漿中濃度を未変化体及びN-脱エチル体をHPLCにて測定した。投与日数とともに血液中ドルゾラミド濃度は上昇し、投与第8日目の全血中未変化体濃度は1028ng/mLであった。N-脱エチル体濃度は定量限界(10ng/mL)付近であった。血漿中濃度は、未変化体、代謝物いずれも定量限界以下であった⁷⁾。



本剤は点眼剤であり、経口炭酸脱水酵素と比べて投与量は極めて少ないが、鼻腔粘膜及び消化管より吸収され全身循環血中に移行し、赤血球中のII型炭酸脱水酵素と強結合するため、長期間の投与により徐々に赤血球内に蓄積する。また、代謝物であるN-脱エチル体も炭酸脱水酵素(主にI型)と結合し、赤血球中に蓄積する。このため、海外において、長期投与における全身暴露量を評価するために、健康成人(n=8)にドルゾラミド塩酸塩2mgを1日2回(2%点眼液1日3回の用量に相当)20週間反復経口投与する試験が実施されている。本試験において、赤血球中ドルゾラミド濃度は8週間以内に20~25 μM の定常状態に達した。血漿中ドルゾラミド及びN-脱エチル体はともに定量限界以下であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因

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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

ラットにドルゾラミド塩酸塩0.05及び0.5 mg/kgを経口投与した時のバイオアベイラビリティは、それぞれ73%及び82%であった。

(4)消失速度定数

健康成人における血液中未変化体の消失半減期は147日であった⁷⁾。

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考>

ラットにドルゾラミド塩酸塩 0.05mg/kg を静脈内投与した時の血液クリアランス(CL_B)は0.695±0.159 mL/hr/kgであった¹⁷⁾。

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

血漿蛋白との結合 (*in vitro*)¹⁸⁾

ドルゾラミド塩酸塩の*in vitro*におけるヒト血漿蛋白との結合率は27.8%～30.1%、代謝物であるN-脱エチル体の結合率は、19.7%～23.8%であり弱いものであった。

赤血球との結合 (*in vitro*)¹⁹⁾

ドルゾラミド及び N-脱エチル体は、ヒト赤血球中において、炭酸脱水酵素と強く結合し、II型炭酸脱水酵素に対する解離定数(K_d)は、ドルゾラミド 0.0006μM、N-脱エチル体 0.0015μM であり、I型炭酸脱水酵素に対する K_d は、それぞれ 2.43μM 及び 0.019μM にであった。

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

雌雄ラットに[¹⁴C]ドルゾラミド塩酸塩 0.5mg/kg を経口投与した時の吸収率は 92.2%～95.5%であった¹⁸⁾。ラットにおける胆汁中への排泄は[¹⁴C]ドルゾラミド塩酸塩 5mg/kg を静脈内投与した時、3.3±0.5%と低く、腸肝循環は殆どないものと考えられる¹⁸⁾。

4. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに[¹⁴C]ドルゾラミド塩酸塩 0.5mg/kg を経口投与した時、大脳、小脳への分布は極めて低かった¹⁸⁾。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットにドルゾラミド塩酸塩10mg/kg/日を妊娠6日目～15日目の間、1日1回経口投与した。妊娠15日目の投与2、24時間後の胎児への移行は僅かであった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに妊娠15日目から哺育21日目までの間、ドルゾラミド塩酸塩7.5mg/kg/日を1日1回経口投与し、分娩後7、14、21日目の投与4時間後に母動物の乳汁中の濃度を測定した。乳汁中のドルゾラミド及び代謝物のN-脱エチル体濃度はそれぞれ0.30~0.37及び1.09~1.22µg/mLであった。

(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

該当試料なし

<参考>

1)眼組織内分布

有色ウサギに0.5% [¹⁴C]ドルゾラミド塩酸塩 50µLを両眼に計100µL、単回あるいは1日2回、11日間(計21回)反復点眼し、各眼組織内の放射能濃度を測定した。単回投与では眼組織内放射能濃度は角膜及び虹彩・毛様体に高かった。反復投与では虹彩・毛様体、網膜・脈絡膜及び水晶体への蓄積が認められた。

0.5% [¹⁴C]ドルゾラミド塩酸塩点眼後の眼組織内放射能分布(有色ウサギ)

放射能濃度(µg eq./g or mL)			
組 織	1時間	4時間	24時間
単回点眼			
血液	1.438±0.718	3.427±0.349	3.113±0.207
血漿	0.005±0.003	N.D.	0.003±0.002
赤血球	3.485±1.769	7.603±0.496	7.017±0.409
眼房水*	0.534±0.113	0.089±0.017	N.D.
角膜*	2.715±0.458	0.461±0.052	0.117±0.027
虹彩・毛様体*	2.751±0.222	2.441±0.917	1.073±0.222
水晶体*	0.048±0.009	0.047±0.008	0.067±0.020
硝子体*	0.020±0.005	0.007±0.002	0.003±0.001
網膜・脈絡膜*	0.968±0.210	0.583±0.328	0.398±0.135
結膜*	0.466±0.319	0.039±0.013	0.021±0.004
強膜*	0.504±0.180	0.104±0.015	0.078±0.019
21回点眼			
血液	6.353±0.277	5.714±0.318	4.251±0.331
血漿	0.079±0.007	0.075±0.064	0.032±0.007
赤血球	14.781±0.462	12.702±0.465	10.398±0.502
眼房水*	0.639±0.227	0.137±0.025	0.017±0.019
角膜*	3.012±0.842	0.998±0.330	0.347±0.081
虹彩・毛様体*	6.895±2.043	5.736±0.776	2.985±1.233
水晶体*	0.698±0.059	0.723±0.075	0.750±0.148
硝子体*	0.070±0.067	0.029±0.020	0.025±0.024
網膜・脈絡膜*	4.194±1.088	4.314±0.805	3.410±0.711
結膜*	0.252±0.088	0.153±0.041	0.065±0.030
強膜*	0.869±0.243	0.497±0.148	0.331±0.080

N.D.:検出限界以下

*:6眼測定

n=3

2) その他の組織内分布

該当試料なし

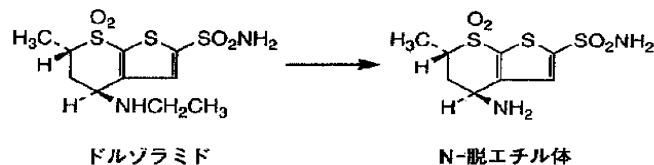
<参考>

ラットに $[^{14}\text{C}]$ ドルゾラミド塩酸塩 0.5mg/kg を経口投与した時、全血中放射能濃度が最も高く、血漿中放射能濃度は、極めて低かった。その他の組織内放射能濃度は腎が最も高く(全血中濃度の約 30%)、次いで肺、顎下腺、脾臓であった¹⁸⁾。

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ヒト肝スライスと $[^{14}\text{C}]$ ドルゾラミドを*in vitro*で反応させると、N-脱エチル体の生成が認められ、その反応にはチトクロームP450の関与が示唆された。



ドルゾラミドの代謝経路

<参考>

*in vitro*²⁰⁾

ラット肝ミクロゾームを用いた検討では、代謝物としては唯一N-脱エチル体のみが生成が認められ、その反応にはチトクロームP450の関与が考えられた。

*in vivo*¹⁸⁾

ラットに $[^{14}\text{C}]$ ドルゾラミド塩酸塩 0.5 及び 5mg/kg 単回経口投与 4 時間並びに 24 時間後の各組織内濃度を測定した。いずれの組織においても、総放射能濃度の大部分は未変化体及び N-脱エチル体で占められていた。

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

CYP2C9 及び 3A4³⁰⁾

(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比率

代謝物 N-脱エチル体のヒト赤血球 II 型炭酸脱水酵素を阻害する活性はドルゾラミドの約 1/2 であった²¹⁾。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

雄ラット¹⁸⁾及び雄ビーグル犬に¹⁴C]ドルゾラミド塩酸塩を0.5~50mg/kg 経口あるいは静脈内単回投与し、尿・糞・胆汁中への排泄量を検討した。ラット及びイヌにおける主排泄経路は尿中排泄であった。

[¹⁴C]ドルゾラミド塩酸塩をラット及びイヌに投与した際の尿、糞及び胆汁中への排泄率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	採取時間	累積排泄率 (投与量に対する%)			総回収率 (投与量に対する%)
				尿	糞	胆汁	
ラット ¹⁸⁾	静脈内	0.5	0-31日	74.7±1.5	11.8±1.5	-	86.4±0.7
		50	0-72時間	88.8±2.41	4.83±0.76	-	94.8±3.1
		0.5	0-48時間	34.5±5.4	-	2.0±0.1	36.5±5.4
		5	0-48時間	76.7±8.9	-	3.3±0.5	80.0±9.1
イヌ	静脈内	25	0-240時間	82.5	1.79	-	84.3

-:実施せず 平均値又は平均値±標準偏差

(2)排泄率⁷⁾

2.5%ドルゾラミド塩酸塩を健康成人男子(n=8)に1回1滴、1日3回7日間点眼した際の未変化体及びN-脱エチル体の尿中排泄量を測定した。第1日目から尿中に未変化体が排泄され、第7日目の排泄量は41µg/日であった。投与第8日目までの未変化体の総排泄量は全投与量の0.6%であった。N-脱エチル体は尿中には殆ど検出されなかった。

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない(特に設定されていない)

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

〔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。〕

<解説>

- (1) 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。過去に本剤、もしくは添加物により過敏症を呈した患者では本剤の投与により症状が再発するおそれがあるので禁忌とした。
- (2) 本剤は主に腎より排泄されることが示されており、重篤な腎障害患者に長期点眼した場合は蓄積の可能性が考えられる。一方、経口炭酸脱水酵素阻害剤は尿路結石などの副作用発現のおそれがあり、米国において経口炭酸脱水酵素阻害剤は重篤な腎障害患者には投与禁忌になっている。従って、本剤の場合も「重篤な腎障害のある患者」を投与禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V.1. 効能又は効果 の項、<理由>参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕

<解説>

- (1) 本剤は肝機能障害患者への使用経験が少なく、経口炭酸脱水酵素阻害剤(アセタゾラミド)の慎重投与の項に設定されているため、「肝機能障害のある患者」を同様に慎重投与とした。
- (2) 海外で実施されたレトロスペクティブ研究²⁹⁾において、「眼内手術の既往を有する患者9例で、トルソプト点眼後に、不可逆的な角膜浮腫が発現した。角膜内皮機能が低下した緑内障患者ではドルゾラミド塩酸塩は不可逆性の角膜浮腫を起す可能性が示唆される。」との報告がされたことから、慎重投与の項に「眼内手術の既往等のある患者」を記載し、併せて「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。」を追記した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

<解説>

- (1) 本剤はスルホンアミド系薬剤であり、点眼によってもスルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用が発現する可能性がある。この全身的副作用の発現を抑制するためには、本剤点眼後涙嚢部の圧迫及び閉瞼を行い、本剤の全身への移行を抑制することが有効である。
- (2) 本剤は閉塞隅角緑内障患者の眼圧下降にも有効なことが示されているが、急性閉塞隅角緑内障の場合は手術療法が基礎となることから、本剤の位置付けを明確にするために、この項を設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(2) 併用注意とその理由

本剤は主として CYP2C9、2C19 及び 3A4 によって代謝される。

[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、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

<解説>

海外において本剤との因果関係が否定できない皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) が報告されていることから、「重大な副作用」の項に記載した。

(3) 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。

種類/頻度	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

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)トルソプト点眼液 0.5%、1%の臨床試験、使用成績調査、市販後臨床試験の副作用発現状況一覧

時期	臨床試験 (承認時迄の状況)		使用成績調査 (H10.11.11～ H15.11.10)		市販後臨床試験 (H11.6.25～ H15.11.27)		合計	
	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)
調査施設数	70		592		76		738	
調査症例数	602		3060		173		3835	
副作用の発現症例数	145		186		33		364	
副作用の発現件数	211		225		53		489	
副作用の発現症例率	24.09%		6.08%		19.08%		9.49%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)							
代謝および栄養障害	1例	0.17%	-	-	1例	0.58%	2例	0.05%
食欲減退	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
クロール性アシドーシス	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%
低蛋白血症	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%
神経系障害	3例	0.50%	5例	0.16%	2例	1.16%	10例	0.26%
味覚異常	1	0.17%	1	0.03%	-	-	2	0.05%
頭痛	2	0.33%	4	0.13%	2	1.16%	8	0.21%
眼障害	43例	7.14%	125例	4.08%	15例	8.67%	183例	4.77%
眼瞼色素沈着	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
眼瞼炎	1	0.17%	13	0.42%	-	-	14	0.37%
アレルギー性眼瞼炎	-	-	2	0.07%	-	-	2	0.05%
結膜沈着物	1	0.17%	1	0.03%	-	-	2	0.05%
結膜出血	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
結膜浮腫	5	0.83%	-	-	-	-	5	0.13%
結膜炎	-	-	2	0.07%	-	-	2	0.05%
アレルギー性結膜炎	1	0.17%	4	0.13%	-	-	5	0.13%
角膜上皮欠損	-	-	3	0.10%	-	-	3	0.08%
角膜上皮障害	-	-	3	0.10%	-	-	3	0.08%
角膜びらん	-	-	10	0.33%	-	-	10	0.26%
角膜炎	-	-	5	0.16%	-	-	5	0.13%
点状角膜炎	-	-	2	0.07%	-	-	2	0.05%
角膜障害	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
眼乾燥	1	0.17%	2	0.07%	-	-	3	0.08%
眼瞼紅斑	3	0.50%	5	0.16%	1	0.58%	9	0.23%
眼脂	1	0.17%	5	0.16%	-	-	6	0.16%
眼瞼浮腫	3	0.50%	4	0.13%	-	-	7	0.18%
眼充血	7	1.16%	2	0.07%	1	0.58%	10	0.26%
結膜充血	14	2.33%	12	0.39%	2	1.16%	28	0.73%
羞明	2	0.33%	3	0.10%	-	-	5	0.13%
光視症	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
霧視	11	1.83%	28	0.92%	3	1.73%	42	1.10%
視力低下	-	-	2	0.07%	1	0.58%	3	0.08%
前房内細胞	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
睫毛変色	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
眼痛	4	0.66%	8	0.26%	3	1.73%	15	0.39%
眼瞼そう痒症	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
眼そう痒症	5	0.83%	2	0.07%	1	0.58%	8	0.21%
眼部不快感	1	0.17%	7	0.23%	2	1.16%	10	0.26%
眼の異常感	6	1.00%	10	0.33%	3	1.73%	19	0.50%
流涙増加	9	1.50%	6	0.20%	2	1.16%	17	0.44%
全身障害および投与局所様態	122例	20.27%	66例	2.16%	23例	13.29%	211例	5.50%
投与部位刺激感	122	20.27%	64	2.09%	22	12.72%	208	5.42%
不快感	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
疲労	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
口渇	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%
耳および迷路障害	1例	0.17%	-	-	1例	0.58%	2例	0.05%
乗物酔い	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
耳鳴	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%

心臓障害	1例	0.17%	1例	0.03%	1例	0.58%	3例	0.08%
動悸	1	0.17%	1	0.03%	1	0.58%	3	0.08%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例	0.17%	1例	0.03%	1例	0.58%	3例	0.08%
鼻閉	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
咽頭不快感	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
咽喉頭疼痛	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%
胃腸障害	3例	0.50%	4例	0.13%	-	-	7例	0.18%
腹部膨満	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
胃腸障害	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
悪心	1	0.17%	2	0.07%	-	-	3	0.08%
胃不快感	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
嘔吐	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
口の感覚鈍麻	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
皮膚および皮下組織障害	1例	0.17%	-	-	2例	1.16%	3例	0.08%
皮膚変色	1	0.17%	-	-	-	-	1	0.03%
発疹	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%
脂漏性皮膚炎	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%
妊娠、産褥および周産期の状態	-	-	1例	0.03%	-	-	1例	0.03%
流産	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
臨床検査	-	-	1例	0.03%	1例	0.58%	2例	0.05%
血圧低下	-	-	1	0.03%	-	-	1	0.03%
尿中ブドウ糖陽性	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%
肝胆道系障害	-	-	-	-	1例	0.58%	1例	0.03%
肝機能異常	-	-	-	-	1	0.58%	1	0.03%

2)臨床検査値異常

臨床検査を臨床試験の前後に実施し、副作用として認められた臨床検査値異常変動及び発現頻度は次のとおりである。

長期投与試験において AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP 上昇が1例に、ALT(GPT)、 γ -GTP 上昇が1例にみられたが、本剤との因果関係は「不明」と判定された。その他の血液学的検査、血液生化学的検査、尿 pH 検査では異常は認められなかった。

臨床検査値異常(承認時社内集計)

対象症例数		539例
臨床検査値異常の種類		異常件数/前・後実施例(%)
血液学的検査	赤血球数	0/273 (0)
	白血球数	0/272 (0)
	血小板数	0/257 (0)
血液生化学的検査	AST(GOT)	1/280 (0.4)
	ALT(GPT)	2/281 (0.7)
	Al-P	1/262 (0.4)
	γ -GTP	2/264 (0.8)
	電解質ナトリウム	0/278 (0)
	電解質カリウム	0/278 (0)
	電解質クロール	0/277 (0)
	電解質カルシウム	0/113 (0)
尿検査	重炭酸塩	0/ 28 (0)
	pH	0/234 (0)

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査における患者背景別の副作用発現状況一覧

患者背景		症例数	副作用発現			検定結果 ^{注1)}
			症例数	件数	症例率 (%)	
性別	男	1,442	68	83	4.72	p=0.003*
	女	1,618	118	142	7.29	
年齢	≤14歳	9	0	0	0.00	p=0.746
	15歳≤、≤64歳	1,038	63	74	6.07	
	65歳≤	2,013	123	151	6.11	
使用理由	緑内障	2,632	159	193	6.04	p=0.846
	高眼圧症	371	25	29	6.74	
	複数の適応疾患	35	1	2	2.86	
	適応疾患及び適応外疾患	15	1	1	6.67	
	適応外疾患	7	0	0	0.00	
薬剤濃度	0.5%	436	38	46	8.72	p=0.045*
	0.5%及び1.0%	92	5	5	5.43	
	1.0%	2,532	143	174	5.65	
1日平均投与滴数	≤3滴	2,775	174	209	6.27	p=0.193
	3滴<	285	12	16	4.21	
総投与滴数(累積症例数)	≤100滴	3,060	109	132	3.56	
	100滴<、≤200滴	2,868	36	41	1.26	
	200滴<、≤300滴	2,709	22	26	0.81	
	300滴<	2,255	19	26	0.84	
投与期間(累積症例数)	≤4週	3,060	98	121	3.20	
	4週<、≤8週	2,890	39	43	1.35	
	8週<、≤12週	2,756	23	26	0.83	
	12週<	2,599	26	35	1.00	
合併症	無	683	35	45	5.12	p=0.272
	有	2,226	142	170	6.38	
	不明	151	9	10	5.96	
腎機能障害	無	2,471	150	184	6.07	p=1.000
	有	58	3	4	5.17	
	不明・未記載	531	33	37	6.21	
肝機能障害	無	2,481	151	186	6.09	p=0.535
	有	48	4	4	8.33	
	不明・未記載	531	31	35	5.84	
併用薬剤	無	103	8	9	7.77	p=0.405
	有	2,954	178	216	6.03	
	不明・未記載	3	0	0	0.00	
アレルギー歴	無	2,555	153	185	5.99	p=0.314
	有	308	23	29	7.47	
	不明・未記載	197	10	11	5.08	
全症例		3,060	186	225	6.08	—

注1): 不明・未記載は解析から除いた。2群間はFisher直接確立計算法、その他は χ^2 検定を用いた。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

[禁忌(次の患者には投与しないこと)]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤投与により過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、再投与もしないこと。

VIII-2. 禁忌内容とその理由 の項、<解説>参照

9. 高齢者への投与

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。

<解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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。〕

(2)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。〕

<解説>

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。

<参考>

XII-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

(2)VII-4. (3)乳汁への移行性 の項参照。

11. 小児等への投与

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。

<解説>

小児等に対する有効性、安全性は確立されていない。

<参考>

XII-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当資料なし

PDR(2008年)には過量投与について次の記載がある。

ヒトでのデータはないが、電解質異常、アシドーシス、中枢神経系の副作用が起こる可能性がある。血清電解質レベル(特にカリウム)と血液pHレベルを観察すべきである。

<参考>

雌ラットではドルゾラミド塩酸塩の1,927mg/kgの単回経口投与で、マウスでは1,320mg/kgの単回経口投与で死亡例が観察されている²³⁾。

14. 適用上の注意

適用上の注意

- (1)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。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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。

<解説>

- (1) 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収される。閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身の副作用を防ぎ、また効果を高めるために記載した。
- (2) 高度の流涙を伴う眼刺激症状が発現した場合、薬剤が洗い流され、所期の効果が得られないおそれがあることから記載した。
- (3) 他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまい、先の点眼剤の効果が十分得られないおそれがある。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。
- (4) 点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接眼やまわりの組織に触れると眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

—

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」参照)

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

ドルゾラミド塩酸塩及び代謝物である脱エチル体の一般薬理試験としてマウス、ラット、ウサギ、イヌを用い、一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系、心循環器系、消化器系、並びに水及び電解質代謝・腎機能について検討した²²⁾。

ドルゾラミド塩酸塩はイヌへの胃内投与(5mg/kg)によりガストリン刺激による胃酸分泌を抑制し、また、炭酸脱水酵素阻害作用に基づくと考えられる電解質代謝への影響を示した。

ラットに静脈内投与(0.5~5mg/kg)すると、尿中ナトリウム、カリウム、クロールが増加し尿pHの上昇及び尿量が増加した。それ以外にドルゾラミド塩酸塩の投与による影響は認められなかった。N-脱エチル体についても同様の検討をしたが、いずれの項目に関しても影響を示さなかった。

(4)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²³⁾

ドルゾラミド塩酸塩による主な症状は、大量の薬物を投与した際にみられる活動の減少、運動性失調及び眼瞼下垂であった。皮下及び静脈内投与した高用量群の少数例には、過度の炭酸脱水酵素阻害作用に関連する変化として、膀胱内結石及び膀胱移行上皮の過形成がみられた。

LD₅₀(mg/kg)

動物種	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	1320	1320	>3200	1927
腹腔内	1516	1516	1766	1710
皮下	>2000	>2000	>2000	>2000
静脈内 ²⁴⁾	469	601	>800	726

代謝物N-脱エチル体を雌雄マウスに単回静脈内投与した際のLD₅₀値はともに800mg/kg以上であり、ドルゾラミド塩酸塩に比べ低毒性であった²³⁾。

(2)反復投与毒性試験

1)亜急性毒性試験

ラットにおけるドルゾラミド塩酸塩の無毒性量は、31日間経口投与で雌雄ともに0.1mg/kg/日であった。25mg/kg/日では、体重増加量及び摂餌量の減少並びに血清コレステロール値の上昇がみられた。また、尿中ナトリウム排泄の増加とそれに伴う尿pH上昇と三リン酸結晶の増加がみられた。病理学的所見として0.5mg/kg/日以上で膀胱移行上皮の過形成及び5mg/kg/日以上で腎細胞質顆粒増加が認められた。イヌにおけるドルゾラミド塩酸塩の無毒性量は、32日間経口投与で雌0.2mg/kg/日、雄1mg/kg/日であった。4mg/kg/日では雌雄ともに体重減少、1mg/kgでは雌で摂餌量の減少、赤血球パラメータの減少(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値)がみられた。

病理学的所見として、胸腺褪縮、脾臓のうっ血及び骨髄の赤血球系細胞の減少が認められた。

サルにおけるドルゾラミド塩酸塩の無毒性量は 32 日間経口投与で雌雄ともに 2mg/kg/日であった。10mg/kg/日で体重増加量の減少及び摂餌量の減少並びに血清生化学的検査値の変動、尿中ナトリウム/クレアチニン比及びカリウム/クレアチン比の上昇がみられた。

2)慢性毒性

ラットにおけるドルゾラミド塩酸塩の無毒性量は53週間経口投与で雌雄ともに 0.15mg/kg/日未満であった²⁴⁾。15mg/kg/日では体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。血清と尿中電解質濃度の変動、尿pH上昇、尿量増加及び三リン酸結晶の増加がみられた。病理学的所見として、1.5mg/kg/日以上で膀胱移行上皮の過形成及び0.15 mg/kg/日以上で腎乳頭細胞顆粒の増加がみられた。これらの所見は、いずれも過度の全身性の炭酸脱水酵素阻害作用に基づく変化であった。

イヌにおけるドルゾラミド塩酸塩の無毒性量は53週間経口投与で、雄では0.5mg/kg/日、雌では0.2mg/kg/日未満であった。毒性量では体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。炭酸脱水酵素阻害作用に基づく変化としてアシドーシスがみられ、血清学的検査値及び尿検査値の変動が認められた。病理学的所見として、2mg/kg/日を投与した雄では胃頸部粘液細胞の肥厚及び脾臓のうっ血が認められた。

(3)生殖発生毒性試験

ラットを用いた経口投与(0.1～15mg/kg/日)による繁殖能試験、胎児器官形成期投与試験及び周産期・授乳期投与試験において、胎児の低体重及び産仔の生後発育の軽度の遅延が観察されたが、繁殖能に及ぼす影響、胚致死作用あるいは催奇形成は認められなかった²⁵⁾。

ウサギを用いた経口投与(0.2～10mg/kg/日)による胎児器官形成期投与試験において、1mg/kg/日以上で胎児の低体重が認められ、低頻度ではあるが、中軸骨格奇形が観察された²⁶⁾。これらは他の炭酸脱水酵素阻害剤でもみられている。

(4)その他の特殊毒性

1)抗原性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー試験は陰性であった。モルモットを用いた皮膚感作性試験において、ドルゾラミド塩酸塩の3%皮内投与及び12%皮膚塗布により感作した場合には陰性であったが、4%皮内投与及び25%皮膚塗布により感作した場合には極めて弱い陽性反応を示した。

2)変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、DNA損傷性を指標とする試験において変異原性は認められなかった。

3)がん原性試験

ラットを用いた経口投与試験(0.05～20mg/kg/日、105週間)において炭酸脱水酵素阻害剤の薬理作用に基づいた尿pHの上昇、尿中ナトリウム、カリウム及び三リン酸結晶の増加が認められ、20mg/kg/日群に膀胱乳頭腫、膀胱移行上皮腫、腎臓移行上皮腫がみられた。しかし、マウスを用いた経口投与試験(0.15～75mg/kg/日、92週間)において、腫瘍性変化は認められなかった。

4)眼刺激性

ウサギ(2%、4%点眼液を1回30 μ L、1日3回点眼を14週)²⁷⁾及びイヌ(3%点眼液を1回30 μ L、1日3回点眼を53週間)を用いた試験において、用量に依存した一過性の結膜充血、軽度の瞬目及び流涙の増加が点眼直後に認められたが、忍容性は良好であった。また、ウサギにおいて、熱及び光によるドルゾラミド塩酸塩点眼液の強制劣化品(2%点眼液、1日3回、28日間)も、眼への忍容性は良好であった。

5)角膜上皮創傷治癒に及ぼす影響

ウサギ角膜上皮にトレパンで直径5.5mmの円形創を作成し、綿棒を用いて上皮を剥離した。直後より、生理食塩液、本剤の基剤、ドルゾラミド塩酸塩の0.5%又は1%点眼液を1日3回、3時間間隔で1回1滴(約35 μ L)点眼した。その結果、いずれの群も術後48時間の観察時には損傷部は消失し、ドルゾラミド塩酸塩は角膜上皮の創傷治癒に影響を及ぼさなかった。

6)網膜電位図に及ぼす影響

イヌにおいて網膜電位図に及ぼす影響は認められなかった(2.5%点眼液を1回30 μ L、1日3回点眼7日間)。

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: 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限: 3年 (安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 特になし (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) VIII-14. 適用上の注意の項参照 ・患者向医薬品ガイド : なし ・くすりのしおり : 有り ・服薬指導箋 : なし (3) 調剤時の留意点について 特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	トルソプト点眼液 0.5% : プラスチック点眼容器 5mL×10本 トルソプト点眼液 1% : プラスチック点眼容器 5mL×10本
7. 容器の材質	本 体: ポリエチレン 中 栓: ポリエチレン キャップ: ポリプロピレン 投 薬 袋: ポリエチレン ラ ベ ル: ポリエチレンテレフタレート 箱 : 紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬: なし 同効薬: アセタゾラミド、ブリンゾラミド等
9. 国際誕生年月日	1994年11月 (ニュージーランド)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日: 1999年3月12日 承認番号: トルソプト点眼液0.5% 21100AMZ00243000 トルソプト点眼液1% 21100AMZ00244000
11. 薬価基準収載年月日	1999年5月7日

12. 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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 2008年12月19日
承認条件(類薬との臨床的同等性(非劣性)が臨床試験では検証できなかったことから、本剤の臨床的有用性をさらに明確にするための市販後臨床試験を実施し、再審査資料として結果を提出すること。)が削除された。
14. 再審査期間 6年:1999年3月12日～2005年3月11日(終了)
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
16. 各種コード

販売名	包装	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
トルソプト点眼液 0.5%	5mL×10 本	1022469020101	1319738Q1024	660432002
トルソプト点眼液 1%	5mL×10 本	1022476020101	1319738Q2020	660432003

17. 保険給付上の注意 ー

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 亀井啓介、他:医薬品研究 25(6):438-452,1994【62168】
- 2) 北澤克明、他:眼紀 45(9):1023-1033,1994【54364】
- 3) 北澤克明、他:眼紀 46(2):202-210,1995【00010】
- 4) The MK-507 Clinical Study Group:J. Glaucoma 4(1):6-10,1995【55788】
- 5) 北澤克明、他:眼紀 45(9):1013-1022,1994【14744】
- 6) 北澤克明、他:臨床医薬 9(6):1301-1308,1993【62482】
- 7) 北澤克明、他:臨床医薬 9(6):1309-1325,1993【62134】
- 8) 北澤克明、他:眼紀 44(10):1357-1365,1993【62163】
- 9) Kitazawa, Y., et al.:J. Glaucoma 3(4):275-279,1994【62231】
- 10) 北澤克明、他:あたらしい眼科 11(9):1419-1426,1994【52884】
- 11) 北澤克明、他:眼紀 45(8):914-920,1994【14643】
- 12) Sugrue, M.F., et al.:Curr. Eye Res. 9(6):607-615,1990【62138】
- 13) Yamazaki, Y., et al.:Jpn. J. Ophthalmol. 38(1):92-96,1994【64253】
- 14) 山崎芳夫、他:日眼会誌 98(6):293-297,1994【14249】
- 15) Sugrue, M.F.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 12(3):363-376,1996【64120】
- 16) Wang, R.F., et al.:Arch. Ophthalmol. 108(4):511-513,1990【64252】
- 17) Wong, J., et al.:Drug Metab. Dispos. 24(6):659-663,1996【62169】
- 18) 原 健一、他:薬物動態 10(1):1-17,1995【62171】
- 19) Hasegawa, T., et al.:Drug Metab. Dispos. 22(3):377-382,1994【62172】
- 20) Hasegawa, T., et al.:Drug Metab. Dispos. 22(6):916-921,1994【62173】
- 21) Maren, T.H., et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 13(1):23-30,1997【62174】
- 22) 小林正彦、他:基礎と臨床 28(5):1346-1359,1994【64246】
- 23) Gordon, L.R., 他:基礎と臨床 28(5):1241-1250,1994【64247】
- 24) Gordon, L.R., 他:基礎と臨床 28(5):1251-1283,1994【62180】
- 25) 中塚敏夫、他:基礎と臨床 28(5):1301-1330,1994【64250】
- 26) 中塚敏夫、他:基礎と臨床 28(5):1331-1345,1994【64249】
- 27) Gordon, L.R., 他:基礎と臨床 28(5):1285-1300,1994【64248】
- 28) Araie, M., et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 19(6):517-525,2003【62358】
- 29) Konowal, A., et al.:Am. J. Ophthalmol. 127(4):403-406,1999【59864】
- 30) Wong, B.K., et al.:ISSX Proceedings, 8:140,1995【62132】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〔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

〔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。

国名	販売名	会社名	発売年	規格	効能・効果	用法・用量
米国	Trusopt	MSD	1995	2%	高眼圧症 開放隅角緑内障	1回1滴、1日3回点眼
カナダ		MSD	1996			
英国		MSD	1995		次の疾患で、 β 遮断薬に併用する場合あるいは β 遮断薬が無効又は禁忌のときに単独投与する場合： 高眼圧症 開放隅角緑内障 偽落屑緑内障	単独投与の場合： 1回1滴、1日3回点眼 β 遮断薬との併用： 1回1滴、1日2回点眼
フランス		MSD Chibret	1996			
ドイツ		MSD Pharma	1995			
イタリア		MSD	1996			

上記を含め、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、スイス、スウェーデン、ギリシャ、ノルウェー、アルゼンチン、ニュージーランド、ブラジル、メキシコ、シンガポール等、世界約90カ国で販売している(2013年5月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

〔使用上の注意〕妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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。〕

(2)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。〕

FDA: Pregnancy Category	C (2014年2月)
オーストラリア分類	B3 (2016年4月)

<参考:分類の概要>

FDA: Pregnancy Category

Category C: Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2)小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

[使用上の注意]小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

米国の添付文書	(2014年2月)
<u>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</u>	
Pediatric Use:	
Safety and effectiveness of TRUSOPT have been demonstrated in pediatric patients in a 3-month, multicenter, double-masked, active-treatment-controlled trial.	
英国の SPC	(2017年2月)
CLINICAL PARTICULARS	
Special warnings and precautions for use	
Paediatric population:	
Dorzolamide has not been studied in patients less than 36 weeks gestational age and less than 1 week of age. Patients with significant renal tubular immaturity should only receive dorzolamide after careful consideration of the risk benefit balance because of the possible risk of metabolic acidosis.	

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

特になし