

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

処方箋医薬品^{注)}

※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 「NITTEN」

貯法 気密容器、遮光、室温保存

使用期限 外箱及びラベルに表示

注意 【取扱い上の注意】の項参照

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00786000
薬価収載	2018年12月
販売開始	2018年12月

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕
- 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）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な腎障害のある患者〔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、体内に蓄積が起こるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1 mL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)	
添加物	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. 製剤の性状

色・剤形	無色澄明、わずかに粘稠性のある無菌水性点眼剤
pH	5.5 ~ 5.8
浸透圧比	0.9 ~ 1.1

【効能・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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1回1滴、1日2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）

- 肺高血圧による右心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- うっ血性心不全のある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれが

ある。〕

- 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。〕
- コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕
- 肝機能障害のある患者〔使用経験がない。〕
- 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

- 本剤は1 mL中にドルゾラミドとして10mgとチモロールとして5 mgを含む配合点眼液であり、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 全身的に吸収され、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、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。
- 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、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ことから、本剤投与の際も注意すること。
- 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

本剤の配合成分であるドルゾラミドは、主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝される。¹⁾ 一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される。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
オミデネバグ イソプロピル	チモロールマレイン酸塩との併用例で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た。	機序不明
アドレナリン ジピベフリン塩酸塩	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-受容体遮断作用を相加的に増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 酒石酸塩等	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等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起すおそれがある。	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ので、心機能に注意する。	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等	β -受容体遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強が報告されている。	これらの薬剤は本剤の成分であるチモロールの薬物代謝酵素チトクロムP450(CYP2D6)を阻害し、チモロール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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

なお、国内で実施された原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした生物学的同等性試験において、本剤が投与された安全性解析対象症例98例中、6例（6.1%）に7件の副作用が認められた。内訳は、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。

(1) 重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 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、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) **気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全**（いずれも頻度不明）
- 3) **心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害**（いずれも頻度不明）

4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

5) 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

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。

	頻度不明 ^{注)}
眼	角膜知覚低下、複視、霧視・視力低下等の視力障害、角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼乾燥感、眼痛、眼瞼下垂、眼脂、羞明、結膜浮腫、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、白色の結膜下沈着物、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、べとつき感、眼刺激症状（しみる・灼熱感・異物感・流涙・疼痛・痒痒感等）、角膜炎、結膜充血、点眼直後にみられる眼のかすみ
眼（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）	眼底黄斑部に浮腫、混濁（定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分にすること）
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	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、頭痛
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) 本剤の個々の成分であるチモロールマレイン酸塩又はドルゾラミド塩酸塩で報告された副作用を含む。

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

- (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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。なお、本剤の成分である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。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

（参考）

本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩において、器官形成期のラットに500mg/kg/dayを経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/kg/dayを経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 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・排泄

(1)ドルゾラミド塩酸塩

日本人健康成人に2.5%ドルゾラミド塩酸塩点眼液を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で消失半減期は約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が、赤血球機能には影響を及ぼさなかった。また、試験第8日目までのドルゾラミドの尿中排泄量は全投与量の0.6%であった。³⁾

(注) 本剤の承認された用法・用量はドルゾラミド/チモロール(1mL中に10mg/5mg)として1回1滴、1日2回点眼である。

(2)チモロールマレイン酸塩

外国人健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を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)及び閉眼処置の有無(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、閉眼処置群、無処置群では、各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらによる血漿中移行抑制が有意に認められた。⁴⁾

【薬効薬理】

〈生物学的同等性試験〉

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。チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%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」及び標準製剤を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。⁵⁾

眼圧値の比較

	ドルモロール配合点眼液「日点」 (n=95)	標準製剤 (n=95)
ベースライン*	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)

*:チモロールマレイン酸塩点眼液0.5%を1日2回、6週間点眼投与したときの最終投与後2時間の眼圧値眼圧値ならびに眼圧値変化量等のパラメータは、被験者の選択、眼圧の測定等の試験条件によって異なる可能性がある。

【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)

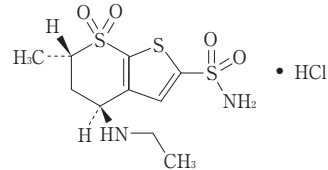
化学名:(4S, 6S)-4-Ethylamino-6-methyl-5, 6-dihydro-4H-thieno[2, 3-b]thiopyran-2-sulfonamide 7, 7-dioxide monohydrochloride

分子式:C₁₀H₁₆N₂O₄S₃ · HCl

分子量:360.90

性状:白色の結晶性の粉末である。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。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)。結晶多形が認められる。

構造式:



一般名:チモロールマレイン酸塩(Timolol Maleate)

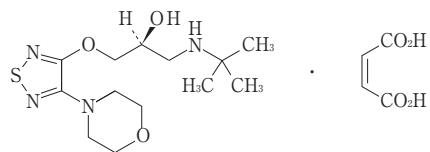
化学名:(2S)-1-[(1, 1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1, 2, 5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

分子式:C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量:432.49

性状:白色~微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。融点:約197°C(分解)

構造式:



※【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度60%、3年)の結果、ドルモロール配合点眼液「日点」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁶⁾

【包装】

5mL×5、5mL×10

※※【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
- 2) Lennard, M. S. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 27, 429, 1989
- 3) 北澤克明 他: 臨床医薬 9, 1309, 1993
- 4) Zimmerman, T. J. et al.: Arch. Ophthalmol., 102, 551, 1984
- 5) ロートニッテン(株) 社内資料(生物学的同等性試験)
- 6) ロートニッテン(株) 社内資料(安定性試験)

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒457-0038 名古屋市南区桜本町40番地の2
TEL: 0120-691-910 FAX: 052-823-9115

製造販売元
RN ロートニッテン株式会社
名古屋市南区桜本町40番地の2

®：登録商標