

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

<p>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</p> <p>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</p> <p>処方箋医薬品</p> <p>ドルモロール[®] 配合点眼液「日点」</p> <p>DORMOLOL[®] Combination Ophthalmic Solution 「NITTEN」</p>	
---	--

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	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, USAN) Timolol Maleate (JAN, USAN)
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：2018年8月15日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 発売年月日：2018年12月14日
開発・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 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
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
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 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、添付文書に掲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。

最新の e-IF は、医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://www.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。

平成 20 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、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	16. その他	8
1. 開発の経緯	V. 治療に関する項目	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1. 効能又は効果	9
II. 名称に関する項目	2. 用法及び用量	9
1. 販売名	3. 臨床成績	9
2. 一般名	VI. 薬効薬理に関する項目	
3. 構造式又は示性式	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
4. 分子式及び分子量	2. 薬理作用	10
5. 化学名（命名法）	VII. 薬物動態に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1. 血中濃度の推移・測定法	12
7. CAS 登録番号	2. 薬物速度論的パラメータ	12
III. 有効成分に関する項目	3. 吸収	13
1. 物理化学的性質	4. 分布	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5. 代謝	13
3. 有効成分の確認試験法	6. 排泄	14
4. 有効成分の定量法	7. トランスポーターに関する情報	14
IV. 製剤に関する項目	8. 透析等による除去率	14
1. 剤形	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 製剤の組成	1. 警告内容とその理由	15
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 製剤の各種条件下における安定性	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
6. 溶解後の安定性	5. 慎重投与内容とその理由	15
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
8. 溶出性	7. 相互作用	16
9. 生物学的試験法	8. 副作用	18
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9. 高齢者への投与	19
11. 製剤中の有効成分の定量法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
12. 力価	11. 小児等への投与	20
13. 混入する可能性のある夾雑物	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13. 過量投与	20
15. 刺激性	14. 適用上の注意	20
	15. その他の注意	20
	16. その他	20

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	23
11. 薬価基準収載年月日	23
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	23
13. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に 関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23
X I. 文献	
1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25
X III. 備考	
その他の関連資料	26

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。

(「XIII. 備考」付表参照)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 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の重大な副作用として、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) が、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、脳虚血、心停止、脳血管障害、全身性エリテマトーデス (いずれも頻度不明) が報告されている。

(2) 製剤学的特性

なし

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 「NITTEN」

(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, USAN)

Timolol Maleate (JAN, USAN)

(3) ステム

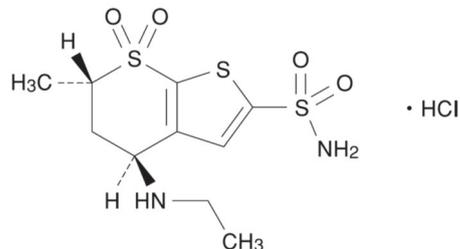
ドルゾラミド塩酸塩：炭酸脱水酵素阻害剤：-zolamide

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

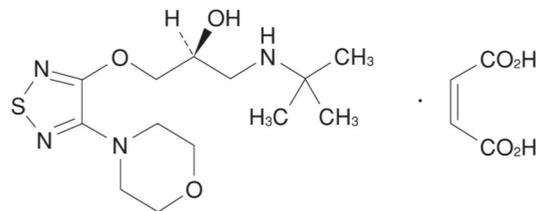
3. 構造式又は示性式

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)

- 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

- ①ドルゾラミド塩酸塩
特になし
- ②チモロールマレイン酸塩
別名：マレイン酸チモロール

7. CAS 登録番号

- ①ドルゾラミド塩酸塩
130693-82-2
- ②チモロールマレイン酸塩
26921-17-5

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

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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

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

4. 有効成分の定量法

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) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：水性点眼剤

規格：本品は1mL中にドルゾラミド塩酸塩 11.13mg（ドルゾラミドとして10mg）、チモロールマレイン酸塩 6.83mg（チモロールとして5mg）を含有する。

性状：無色澄明、わずかに粘稠性のある無菌水性点眼剤

(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

pH : 5.5 ~ 5.8

浸透圧比 : 0.9 ~ 1.1

(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

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

(2) 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

(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

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ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
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ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
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

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

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・チモロールマレイン酸塩点眼液」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・チモロールマレイン酸塩点眼液」による
12. カ価	該当しない
13. 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
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	<p>眼粘膜刺激性試験⁵⁾</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
16. 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

〈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。

2. 用法及び用量

1回1滴、1日2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

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・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）

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試験の概要

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（アセタゾラミド、ブリンゾラミド等）

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）

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：

① ドルゾラミド塩酸塩^{1,2)}

眼房水の産生にかかわるⅡ型炭酸脱水酵素を特異的に阻害し、重炭酸イオン（炭酸水素イオン）の形成及び後房への輸送を遅延させ、次いで逆イオンであるナトリウムイオンの後房への輸送及びそれに伴う水の後房への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。

② チモロールマレイン酸塩^{1,6,7,8,9)}

アドレナリン β 受容体の非選択的遮断薬である。身体各所で β 受容体刺激効果を抑制する。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、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆された。内因性交感神経興奮様作用も膜安定化作用もない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[生物学的同等性試験]¹⁰⁾

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 $\pm 1.25\text{mmHg}$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が検証された。

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)

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)	標準製剤 (n = 49)
ベースライン*	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)	標準製剤 (n = 46)
ベースライン*	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)

*: 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。

(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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①ドルゾラミド塩酸塩¹¹⁾

<参考>

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¹²⁾

<参考>

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。

(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体内動態変動要因

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

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

3. 吸収

- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

①ドルゾラミド塩酸塩²⁾

<参考>

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⁾

<参考>

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。

4. 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
該当資料なし

5. 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（CYP450等）の分子種
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¹³⁾。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¹⁴⁾。
- (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
該当資料なし

	(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 (2) 排泄率 ドルゾラミド塩酸塩 ¹⁾ <参考> 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日間点眼時のドルゾラミドの尿中排泄量は試験第8日目までで全投与量の0.6%であった。 (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

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) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 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。]

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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

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) 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。]
- (2) 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。]
- (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。]
- (4) 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。]
- (5) 肝機能障害のある患者[使用経験がない。]
- (6) 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。]

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

- (1)本剤は1mL中にドルゾラミドとして10mgとチモロールとして5mg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。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない

(2) 併用注意とその理由

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¹³⁾。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¹⁴⁾。

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- 受容体遮断作用を相加 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 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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)

(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。

	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・瘙痒感等）、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行うこと）
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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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。

10. 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していない。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。

11. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
「IV. 製剤に関する項目」の「15. 刺激性」の項を参照

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱及びラベルに表示（3年）

3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱い上の留意点について
 該当資料なし
- (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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照
- (3) 調剤時の留意点について
 該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5mL×5、5mL×10

7. 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

8. 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：ドルゾラミド塩酸塩、アセタゾラミド、
 ブリンゾラミド
 β遮断剤：チモロールマレイン酸塩、ベタキソロール塩酸塩、
 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

9. 国際誕生年月日 1998年2月19日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 製造販売承認年月日：2018年8月15日
承認番号：23000AMX00786000
11. 薬価基準収載年月日 2018年12月14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 該当しない
14. 再審査期間 該当しない
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	HOT(9桁)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
ドルモロール配合点眼液「日点」	126609201	1319819Q1062	622660901

17. 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) ロートニッテン株式会社 社内資料 [眼粘膜刺激性試験]
- 6) Miichi, H. et al. :Invest Ophthalmol Vis Sci 24, 1269, 1983
- 7) 新家真 他 :日本眼科学会雑誌 84, 1436, 1980
- 8) 藤永豊 他 :眼科臨床医報 74, 409, 1980
- 9) 玉田康房 他 :日本眼科紀要 31, 1667, 1980
- 10) ロートニッテン株式会社 社内資料 [生物学的同等性試験]
- 11) 北澤克明 他 :臨床医薬 9, 1309, 1993
- 12) Zimmerman, T. J. et al. :Arch Ophthalmol 102, 551, 1984
- 13) Wong, B. K. et al. :ISSX Proceedings 8, 140, 1995
- 14) Lennard, M. S. et al. :Br J Clin Pharmacol 27, 429, 1989

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 | 該当資料なし |

XIII. 備考

その他の関連資料

付表

薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る医薬品 (後発医薬品)
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項	○	○ ¹⁾	○

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。