

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

処方箋医薬品^注

コソプト[®] 配合点眼液

コソプト[®] ミニ配合点眼液

COSOPT[®] ophthalmic solution

COSOPT[®] Mini ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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	コソプト配合点眼液、コソプトミニ配合点眼液： 1mL中 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) 含有
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：コソプト配合点眼液：2010年4月16日 コソプトミニ配合点眼液：2015年3月10日 薬価基準収載年月日：コソプト配合点眼液：2010年6月11日 コソプトミニ配合点眼液：2015年5月29日 発売年月日：コソプト配合点眼液：2010年6月11日 コソプトミニ配合点眼液：2015年6月24日
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 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 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 https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2022年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

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、「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。

目 次

I. 概要に関する項目	- 1 -
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	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	- 3 -
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	- 5 -
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	- 7 -
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	- 9 -
10. 容器・包装	- 9 -
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	- 10 -
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	- 14 -
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	- 16 -
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
4. 吸収	17

5. 分布	- 18 -
6. 代謝	- 20 -
7. 排泄	21
8. トランスポーターに関する情報	22
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	- 23 -
1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	26
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 30 -
10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	30
12. その他の注意	31
IX. 非臨床試験に関する項目	- 32 -
1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	32
X. 管理的事項に関する項目	- 36 -
1. 規制区分	36
2. 有効期間	36
3. 包装状態での貯法	36
4. 取扱い上の注意	36
5. 患者向け資材	36
6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
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	36
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	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37
XI. 文献	- 38 -
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
XII. 参考資料	- 40 -
1. 主な外国での発売情報	40
2. 海外における臨床支援情報	41
XIII. 備考	- 43 -
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する。)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

緑内障は、「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義されている。また、高眼圧症は、眼圧値が高値を示しても視神経及び視野に異常がみられない病態であり、緑内障の前段階とする考え方がある。海外にて実施された主要な大規模臨床試験においても緑内障及び高眼圧症の治療における眼圧下降の有効性を確立するデータが得られている。現在、緑内障、高眼圧症の治療には、主に、薬物治療、レーザー療法、観血的手術の3種類の治療法が行われている。このうち薬物治療においては、多数の眼圧下降剤（プロスタグランジン製剤、 β -遮断剤、炭酸脱水酵素阻害剤等）が臨床現場で使用されているが、単剤治療により眼圧を目標値以下にコントロールすることはしばしば困難であり、2剤以上による併用療法が汎用されている。しかし、併用療法による点眼回数の増加及び点眼間隔の確保は、治療上のコンプライアンスの低下につながるものが問題視されている。また、保存剤としてベンザルコニウム塩化物を含む点眼液の点眼回数の増加は、ベンザルコニウム塩化物の曝露量の増加につながり、安全性の観点から併用療法時の点眼回数の減少が望まれている。

コソプト配合点眼液、コソプトミニ配合点眼液の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩は、共に代表的な緑内障、高眼圧症治療薬である。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、チモロールマレイン酸塩は β -受容体を遮断することにより、房水産生を抑制し眼圧を下降させる。複数の臨床試験により作用機序が異なる両剤の併用効果が示され、しばしば両剤の併用療法が実施されている。

コソプト配合点眼液は海外において、2%ドルゾラミド塩酸塩と0.5%チモロールマレイン酸塩の配合剤として開発され、1998年にメキシコで承認されて以来2015年3月現在、米国、欧州、アジア等約90カ国で販売されている。

日本では、Merck&Co.,Inc.,Whitehouse Station,N.J.,U.S.A.の広汎なデータをもとに、1%ドルゾラミド塩酸塩と0.5%チモロールマレイン酸塩を用いた配合剤として臨床試験を行い2010年4月に萬有製薬(現MSD)が製造販売承認を取得した。同年6月より参天製薬が販売していたが、2014年8月にMSDから参天製薬に製造販売承認が承継された。

また、保存剤を含有しない1回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤を承認申請し、2015年3月にコソプトミニ配合点眼液として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

コソプト配合点眼液

1. コソプト配合点眼液の眼圧下降効果につき、チモプトール点眼液0.5%単剤に対する優越性が検証された。また、チモプトール点眼液0.5%とトルソプト点眼液1%の併用に対する非劣性が検証された。
2. コソプト配合点眼液はドルゾラミド塩酸塩1%とチモロールマレイン酸塩0.5%の配合点眼液であり、「1日2回点眼のチモロールマレイン酸塩製剤」が含まれ、「1日2回点眼」のため、チモロールの効果が発揮される。
3. 国内で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、副作用が報告されたのは189例中27例(14.3%)であった。主な副作用は、滴下投与部位刺激感6.9%(13/189例)であった(承認時)。また、特定使用成績調査において、副作用が報告されたのは724例中46例(6.4%)であった。主な副作用は、眼刺激17例(2.3%)等であった(再審査終了時)。

重大な副作用として、本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液もしくはドルゾラミド塩酸塩点眼液で、「眼類天疱瘡(頻度不明)」、「気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全(頻度不明)」、「心ブロック、うっ血性心不全、心停止(頻度不明)」、「脳虚血、脳血管障害(頻度不明)」、「全身性エリテマトーデス(頻度不明)」、「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)(頻度不明)」が報告されている。(Ⅷ-8.副作用の項参照)

コソプトミニ配合点眼液

保存剤非含有、1回使い切り型のドルゾラミド塩酸塩 1%とチモロールマレイン酸塩 0.5%の配合点眼剤である。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

設定されていない。

(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

コソプト®配合点眼液

コソプト®ミニ配合点眼液

(2) 洋名

COSOPT® ophthalmic solution

COSOPT® Mini ophthalmic solution

(3) 名称の由来

“Combination of Trusopt and Timoptol”であることから、Combination の頭の部分の“CO”と Trusopt の最後の部分の“SOPT”を組み合わせ命名した。

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)

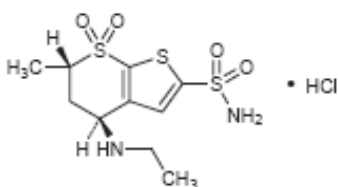
(3) ステム

炭酸脱水酵素阻害剤: -zolamide

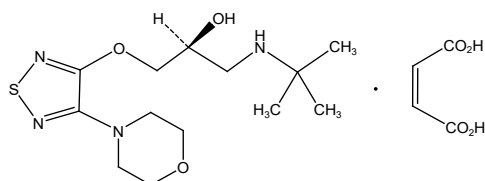
β-遮断剤: -olol

3. 構造式又は示性式

〈ドルゾラミド塩酸塩〉



〈チモロールマレイン酸塩〉



4. 分子式及び分子量

〈ドルゾラミド塩酸塩〉

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

分子量：360.90

〈チモロールマレイン酸塩〉

分子式： $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

分子量：432.49

5. 化学名(命名法)又は本質

〈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)

〈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

コソプト配合点眼液：MK-507A(治験番号)

コソプトミニ配合点眼液：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

〈ドルゾラミド塩酸塩〉 白色の結晶性の粉末である

〈チモロールマレイン酸塩〉 白色～微黄白色の結晶性の粉末である

(2) 溶解性

溶 媒	局方の溶解性表現	
	ドルゾラミド塩酸塩	チモロールマレイン酸塩
エタノール(99.5)	極めて溶けにくい	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい	—
酢酸(100)	—	溶けやすい
薄めたアンモニア水 (28)(13→400)	溶ける	—
水	やや溶けやすい	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	—	溶ける

(測定温度:20±5℃)

(3) 吸湿性

〈ドルゾラミド塩酸塩〉 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⁾。

〈チモロールマレイン酸塩〉 相対湿度80%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

〈ドルゾラミド塩酸塩〉 該当資料なし

〈チモロールマレイン酸塩〉 融点:約 197℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

〈ドルゾラミド塩酸塩〉 $pK_{a1}(-NH_2^+)=6.4$ 、 $pK_{a2}(-SO_2NH^-)=8.5$

〈チモロールマレイン酸塩〉 該当資料なし

(6) 分配係数

(pH、水-オクタノール系)

〈ドルゾラミド塩酸塩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

〈チモロールマレイン酸塩²⁾³⁾〉

溶 媒 系	pH	温度(℃)	分配係数
オクタノール-リン酸緩衝液	7.0	20	0.28
オクタノール-リン酸緩衝液	7.0	37	0.51
オクタノール-リン酸緩衝液	7.4	37	1.16
ヘプタン-リン酸緩衝液	7.0	-	0.001
クロロホルム-リン酸緩衝液	7.0	-	1.5
酢酸エチル-リン酸緩衝液	7.0	-	0.19

(7) その他の主な示性値

〈ドルゾラミド塩酸塩〉

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）。

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%

〈チモロールマレイン酸塩〉

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-5.7～-6.2°（乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm）

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （294nm）：約 212（乾燥後、30mg、0.1mol/L 塩酸試液、1,000mL）（日局）

本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 3.8～4.3 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

〈ドルゾラミド塩酸塩〉

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	60 ヶ月	ポリエチレンバッグ メタルドラム	規格内※
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレンバッグ メタルドラム	規格内※

測定項目：乾燥減量、純度試験（類縁物質）、含量

〈チモロールマレイン酸塩〉

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	60 ヶ月	ポリエチレンバッグ プラスチックドラム	規格内※
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレンバッグ プラスチックドラム	規格内※

※ 測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〈確認試験法〉

〈ドルゾラミド塩酸塩〉 日局「ドルゾラミド塩酸塩」による

〈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

〈定量法〉

〈ドルゾラミド塩酸塩〉 日局「ドルゾラミド塩酸塩」による

〈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) 剤形の区分

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

〈コソプト配合点眼液〉包装を識別する情報:キャップ天面に2つの突起あり

〈コソプトミニ配合点眼液〉包装を識別する情報:オレンジ色のラベル

(4) 製剤の物性

〈コソプト配合点眼液〉

pH:5.5~5.8

浸透圧比:0.4~0.5

〈コソプトミニ配合点眼液〉

pH:5.5~5.8

浸透圧比:0.95~1.25

(5) その他

特になし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	コソプト配合点眼液	コソプトミニ配合点眼液
有効成分	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)	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ヒドロキシエチルセルロース、ポリソルベート80、pH調節剤	クエン酸ナトリウム水和物、ヒドロキシエチルセルロース、D-マンニトール、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

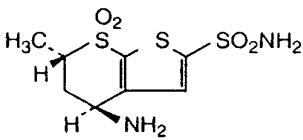
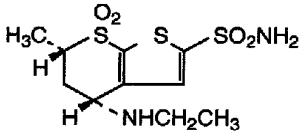
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物(合成中間体、副生成物)及び製剤由来分解生成物である。

分解生成物

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	
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	

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈コプト配合点眼液〉

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/40%RH	36ヵ月	最終製品 (箱入り)	規格内※1
加速試験	40°C/25%RH 以下	6ヵ月		規格内※1
苛酷試験	25°C、 成り行き湿度	120万 lx・hr	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 投薬袋・箱なし)	規格外(粘度が規格外とな った)※2
		60万 lx・hr	点眼容器 (シュリンクラベルあり・遮光 用投薬袋入り、箱なし)	規格内※2
	温度	60°C	2週	最終製品 (箱入り)

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

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、粘度、含量、純度試験(類縁物質)、不溶性異物、不溶性微粒子

〈コプトミニ配合点眼液〉

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C/40%RH	36ヵ月	アルミピロー包装	規格内※1
加速試験	40°C/20%RH	6ヵ月	アルミピロー包装	規格内※2
苛酷試験(光)	25°C、 成り行き湿度	120万 lx・hr	ディスポーザブル用点眼容器 (投薬袋・アルミピロー包装・ 箱なし)	規格外 (性状、粘度、類縁物質、含 量が規格外となった)※3
			ディスポーザブル用点眼容器 (遮光用投薬袋入り、 アルミピロー包装・箱なし)	規格内※3
アルミピロー包装 開封後の安定性	25°C/40%RH	12ヵ月	ディスポーザブル用点眼容器 (開封したアルミピロー包装入 り、投薬袋・箱なし)	規格内※2
	25°C/40%RH	12ヵ月	ディスポーザブル用点眼容器 (遮光用投薬袋入り、 アルミピロー包装・箱なし)	規格内※2

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

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、粘度、含量、純度試験(類縁物質)、不溶性異物、不溶性微粒子

※3 測定項目:性状、pH、浸透圧比、粘度、含量、純度試験(類縁物質)、不溶性異物

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(物理化学的变化)

—

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

〈コソプト配合点眼液〉

プラスチック点眼容器:5mL×10本 (投薬袋同梱)

〈コソプトミニ配合点眼液〉

プラスチック点眼容器:0.4mL×60本 (アルミピロー1袋20本入り×3袋) (投薬袋同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈コソプト配合点眼液〉

点眼容器:ポリエチレン、キャップ:ポリプロピレン、ラベル:ポリエチレンテレフタレート、投薬袋:ポリエチレン

〈コソプトミニ配合点眼液〉

点眼容器:ポリエチレン、ラベル:ポリプロピレン、アルミピロー包装:ポリエチレン+ポリエチレンテレフタレート+アルミニウム、投薬袋:ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

〈コソプトミニ配合点眼液〉

本剤はデイスパーザブルタイプのプラスチック点眼容器に0.4mL充填している。

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・効果に関連する注意

5.1 単剤での治療を優先すること。

〈解説〉

配合剤では含有する個々の有効成分に起因する副作用が発現するおそれがあるため、緑内障の薬物治療は原則として単剤療法で行うべきであり、単剤治療を優先する旨の注意喚起を行う目的で記載した。

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

「V. 5. (4). 1). ① 無作為化並行用量反応試験」の項参照

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

〈評価資料〉

〈コゾプト配合点眼液〉

試験名	試験デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象 ^{a)} 及び症例数 ^{b)}	目的
第Ⅲ相 比較試験	無作為化二重盲 検群間比較 (8週間)	① コゾプト配合点眼液 ② 0.5%チモロール点眼液 ③ 1%トルゾラミド/0.5%チモロール 点眼液 併用	POAG、OH 474例	有効性 (実薬対照)

a) POAG: 原発開放隅角緑内障、OH: 高眼圧症

b) 安全性解析対象集団における症例数

コゾプト配合点眼液、コゾプトミニ配合点眼液(1%トルゾラミド/0.5%チモロール配合点眼液)は緑内障及び高眼圧症治療薬として汎用されている1%トルゾラミド点眼液と0.5%チモロール点眼液の配合剤である。本剤の用法・用量は、本邦におけるトルゾラミド塩酸塩点眼液とチモロールマレイン酸塩点眼液の承認用法・用量を超えない。また、トルゾラミド塩酸塩点眼液の市販後臨床試験では、β-遮断薬点眼薬単剤療法では十分な眼圧下降効果が得られない患者において、0.5%トルゾラミド点眼液の1日3回点眼はプラセボに対して有意な効果を示し、1%ピロカルピン1日3回点眼に対して非劣性の効果を示した。さらに別の市販後臨床試験では、トルゾラミド点眼液の用量を0.5%から1%へ増量することにより増量効果が認められ、その効果は試験終了時の12週時まで維持された。各配合成分単

剤の併用療法は臨床的に汎用されており、併用療法の有効性及び安全性は確認されていると考えられる。

以上のことから、配合剤であるコソプト配合点眼液の有効性を評価する試験として、第Ⅲ相二重盲検比較試験のみを実施した。

(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

① 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

用法の設定根拠

配合成分である 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液の承認用法が「1日2回点眼」であり、1%ドルゾラミド塩酸塩点眼液は「1日3回点眼」であることから、各配合成分の1日あたりの承認用量を超えず、最大の効果が得られる点眼回数として「1日2回点眼」を選択した。

用量の設定根拠

本邦のチモロールマレイン酸塩点眼液の承認濃度は「0.25%及び0.5%」である。又、ドルゾラミド塩酸塩点眼液の承認濃度は「0.5%及び1%」である。それぞれの成分はいずれも異なる作用機序により眼圧下降作用を示すことから、配合剤の効果は相加効果に基づくことが考えられる。コソプト配合点眼液は単剤療法が不十分な患者を対象としていることから、各単剤で最大眼圧下降効果が期待できる用量が最も有用であると考え、それぞれの最大承認用量を選択した。

② 比較試験

第Ⅲ相試験⁴⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(474例:有効性解析対象463例)を対象に、本剤(1日2回)、あるいは対照薬(0.5%チモロール点眼液1日2回、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)をそれぞれ8週間点眼した。

その結果、本剤の0.5%チモロール点眼液1日2回点眼に対する優越性及び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回点眼の併用療法に対する非劣性が示された。

目的:原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤のチモロールに対する優越性、ドルゾラミド/チモロール併用に対する非劣性の検証

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	チモロール0.5%1日2回4週間点眼で眼圧コントロール不十分(18mmHg以上)な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(狭義の原発開放隅角緑内障248例、正常眼圧緑内障18例、高眼圧症208例)
試験方法	観察期として0.5%チモロール点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤あるいは各対照薬を二重盲検下でそれぞれ次の通り8週間点眼し、有効性及び安全性を検討した。 本剤群:本剤1日2回 対照薬群: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)
主要評価項目	■有効性 最終評価時(点眼後8週時又は中止時)における朝の点眼2時間後のベースラインからの眼圧変化量 ■安全性 有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、眼科的検査(細隙灯顕微鏡、視力、視野、眼瞼、眼底検査)

結果

■有効性

最終評価時(点眼後8週時又は中止時)における朝の点眼2時間後のベースラインからの眼圧変化量の最小二乗平均は、本剤群(185例)、チモロール群(90例)及び併用療法群(188例)において、それぞれ-2.50mmHg、-1.82mmHg及び-2.78mmHgであり、本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)。

また朝の点眼直前におけるベースラインからの眼圧変化量の最小二乗平均は、それぞれ-1.84mmHg、-1.25mmHg及び-2.25mmHgであり、本剤はチモロールに対し有意であり併用療法に対して同程度の眼圧下降効果を示した(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)。

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)		
	本剤群(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]
本剤群との差 [95%信頼区間]	—	-0.68 [-1.30, -0.06]	0.28 [-0.22, 0.78]

* FAS: Full-Analysis-Set の略。最大の解析対象集団

平均値±標準偏差

■安全性

	本剤群	チモロール群	併用療法群
副作用発現率	14.3% (27/189 例)	3.3% (3/92 例)	8.8% (17/193 例)

主な副作用は、滴下投与部位刺激感(本剤群13例、併用療法群7例)、点状角膜炎(本剤群3例、併用療法群3例)、角膜上皮欠損(本剤群1例、併用療法群4例、チモロール群2例)、頭痛(本剤群3例)、結膜充血(本剤群2例、併用療法群2例)、霧視(本剤群2例、チモロール群1例)であった。

薬剤との因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動は、本剤群1例(尿中血陽性)、併用療法群2例(ALT増加およびALT増加・AST増加・ALP増加・血中カリウム増加 各1例)、チモロール群1例(尿中血陽性)に認められた。

血圧・脈拍数、眼科的検査は臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) 安全性試験

「V. 5. (4). 1). ② 比較試験」の項参照

(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

特定使用成績調査:長期使用に関する調査(再審査終了時)

日常診療使用下における本剤長期使用時(観察期間 6 ヶ月以上)の安全性及び有効性に関する情報の確認又は新たな問題点の検出等を行うことを目的とした特定使用成績調査(調査期間:2011年1月~2013年2月)において、131施設から739例を登録した。

安全性評価対象症例 724例における副作用発現症例率は 6.4%(46/724 例)であり、主な副作用は眼刺激(17件)、眼痛、霧視及び眼圧上昇(各4件)であった。

有効性集計対象症例 724例について、有効率は79.1%であった。また、眼圧について、ベースライン(本剤投与前)からの眼圧変化量(mmHg)を検討した結果、開発時と同様にベースラインから一貫した眼圧下降が認められた(開発時の眼圧変化量(最小二乗平均値)[95%信頼区間]:-2.50[-2.86, -2.15]、評価時の眼圧変化量[95%信頼区間]:-2.3[-2.7, -2.0])。

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

特になし

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)

β-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

ドルゾラミド塩酸塩(炭酸脱水酵素阻害剤)

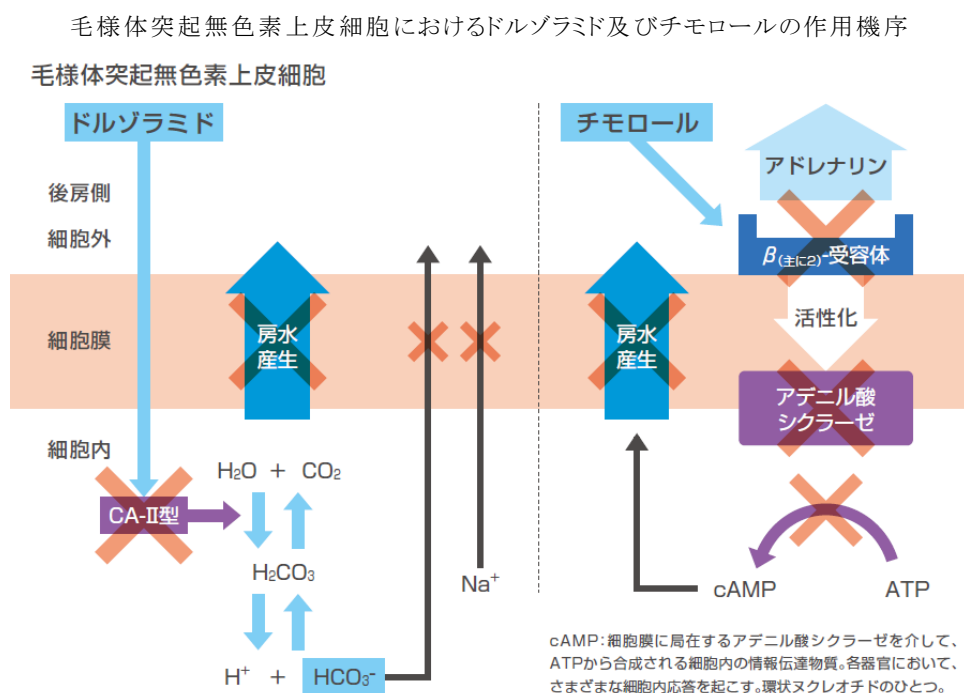
作用部位:眼毛様体

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 catalyze する酵素である。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⁵⁾。

チモロールマレイン酸塩(β-遮断剤)

作用部位:眼部交感神経系のβ-受容体

作用機序:眼圧下降作用機序の詳細は明らかではないが、サル⁶⁾、健康成人⁷⁾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^{8),9)}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ている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 眼圧下降効果(カニクイザル、ウサギ)¹⁰⁾

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%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩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%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液の点眼により眼圧下降効果が認められている。

2) 血管拡張作用(ブタ)¹¹⁾

ブタにドルゾラミド塩酸塩を500mg 静脈内投与し、polarographic 酸素電極を用いた網膜及び視神経の酸素分圧の測定、並びに網膜血管径を計測した結果、酸素分圧の上昇、網膜動脈血管の拡張が認められ、血流循環改善作用により網膜及び視神経への酸素供給が促進すると考えられた。

3) 眼血流への作用¹²⁾

正常眼圧緑内障患者に1%ドルゾラミド塩酸塩点眼液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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

本剤の作用発現時間(最大の眼圧下降効果が期待される時点)は、配合成分であるドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩から考察可能である。ドルゾラミド塩酸塩は原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした国内前期第II相試験の結果から、投与2時間後に最大の眼圧下降効果を示すことが示唆されている。

また、チモロールマレイン酸塩は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした国内初期第II相試験及び健康成人を対象とした単回投与試験結果から、投与2時間後に最大に近い眼圧下降効果を示すことが示唆されている。また、これらの知見に基づき、本剤の国内第III相試験では、投与2時間後を有効性の主要評価項目に設定し、用法については、チモロールマレイン酸塩にあわせ、1日2回点眼を選択した。その結果、眼圧下降効果について、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。

したがって、本剤の作用は投与後2時間までに発現し、1日2回点眼で十分な眼圧下降を示す効果の持続時間を有すると考えられる。

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

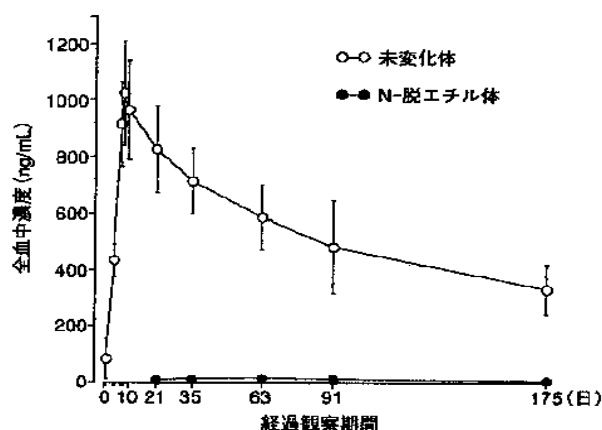
該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性(8例)の両眼に、本剤を単回点眼したとき、血漿中チモロールの T_{max} 、 C_{max} は、それぞれ 10.0min 及び $1.32 \pm 0.583 \text{ ng/mL}$ であり、全血中ドルゾラミドの T_{max} 、 C_{max} は、それぞれ 60.0hr 及び $39.4 \pm 10.7 \text{ ng/mL}$ であった¹³⁾。

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

2.5%ドルゾラミド塩酸塩を健康成人男子(8例)に1回1滴、1日3回、7日間片眼へ連続点眼し、未変化体及びN-脱エチル体の全血及び血漿中濃度をHPLCにて測定した。投与日数とともに全血中未変化体濃度は上昇し、投与第8日目の全血中未変化体濃度は 1028 ng/mL であった。N-脱エチル体濃度は定量下限(10 ng/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下限未満であった¹⁴⁾。



経口炭酸脱水酵素阻害剤と比べて投与量は極めて少ないが、コンブト配合点眼液も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ドルゾラミドは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(8例)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 $20 \sim 25 \mu\text{M}$ 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下限未満であった。また、外国人緑内障及び高眼圧症患者に2%ドルゾラミドを1年間長期点眼したとき、6ヵ月以内に未変化体とN-脱エチル体の赤血球中濃度は定常状態に達した。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

外国のデータでは、健康成人にチモロールマレイン酸塩 0.5%を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後、涙嚢部圧迫処置の有無(20例)及び閉眼処置の有無(16例)による1時間後の平均血漿中濃度を比較検討した。その結果、平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では各々 0.41 ng/mL 、 1.28 ng/mL で、閉眼処置群、無処置群では各々 0.46 ng/mL 、 1.34 ng/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¹⁵⁾。

(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

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

健康成人に2.5%ドルゾラミド塩酸塩を1回1滴、1日3回、7日間片眼へ反復点眼したとき、全血中未変化体の消失半減期は147日であった¹⁴⁾。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

健康成人に5mg、10mg、20mgを単回経口投与したとき血漿中消失半減期は約2.8時間であった¹⁶⁾。

(4) クリアランス

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

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⁾。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

静脈内投与では、7.3mL/min/kgであった¹⁸⁾。

(5) 分布容積

〈ドルゾラミド塩酸塩〉

該当資料なし

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

静脈内投与では、3.5L/kgであった¹⁹⁾。

(6) その他

特になし

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

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

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。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、 $3.3 \pm 0.5\%$ と低く、腸肝循環は殆どないものと考えられる²⁰⁾。

〈チモロールマレイン酸塩〉

該当資料なし

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

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²⁰⁾。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

ラットに¹⁴Cチモロールマレイン酸塩1、5、10mg/kgを経口投与した試験において、1時間後、脳ではそれぞれ1.5、4.8、55.4ng/gが認められた²¹⁾。

(2)血液－胎盤関門通過性

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

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。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

ラットに¹⁴Cチモロールマレイン酸塩7.3mg/kgを経口投与した試験において、2時間後、羊水中には血漿中濃度の約1/9に相当する0.17μg/mLが認められ、胎盤には1.27μg/gが認められた。

(3)乳汁への移行性

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

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。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

出産後より0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を点眼していた授乳婦(34歳)に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液1滴を片眼に1回点眼したところ、点眼後1.5時間の血漿中に0.93ng/mL、母乳中に5.6ng/mLのチモロールが認められた²²⁾(外国人データ)。

(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

1) 眼組織内分布

有色ウサギに2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を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)に広範囲に分布した。また、両成分ともに前眼部の角膜、虹彩及び毛様体に高濃度で分布した。

配合剤と単剤の間で眼組織分布に違いがみられたが、本剤の主要な薬効標的組織と考えられる虹彩・毛様体では一貫性のある差は認められなかった²³⁾。

有色ウサギに2%ドルゾラミド点眼液(単剤)又は2%ドルゾラミド/0.5%チモロール点眼液(配合剤)を点眼したときの眼組織内ドルゾラミド濃度

眼組織	ドルゾラミド濃度					
	点眼後1時間		点眼後2時間		点眼後4時間	
	単剤 (n=12)	配合剤 (n=10)	単剤 (n=12)	配合剤 (n=10)	単剤 (n=12)	配合剤 (n=10)
角膜 ($\mu\text{g/g}$)	73.37 \pm 23.35	38.12 \pm 19.46*	42.61 \pm 16.65 [†]	23.51 \pm 8.75*	14.53 \pm 6.42	15.32 \pm 12.22 [§]
房水 ($\mu\text{g/mL}$)	10.12 \pm 3.53	6.80 \pm 3.05*	6.51 \pm 1.86 [†]	6.57 \pm 3.39	2.56 \pm 1.29 [†]	4.26 \pm 3.56 [§]
虹彩・毛様体 ($\mu\text{g/g}$)	22.19 \pm 6.83	15.42 \pm 6.89*	22.81 \pm 6.92 [†]	22.02 \pm 11.53	25.55 \pm 8.88	37.80 \pm 17.00 ^{§*}
水晶体 ($\mu\text{g/g}$)	0.96 \pm 0.13	0.28 \pm 0.05*	0.86 \pm 0.10	0.32 \pm 0.06*	0.90 \pm 0.11	0.31 \pm 0.11 ^{§*}
硝子体 ($\mu\text{g/mL}$)	0.29 \pm 0.23	0.06 \pm 0.03*	0.23 \pm 0.13	0.07 \pm 0.05*	0.10 \pm 0.04	0.06 \pm 0.04 [§]
網膜 ($\mu\text{g/g}$)	2.96 \pm 1.58	0.96 \pm 0.53*	4.91 \pm 4.12	1.20 \pm 0.76*	4.36 \pm 4.30	1.16 \pm 1.17 [§]
脈絡膜 ($\mu\text{g/g}$)	23.57 \pm 9.35	11.71 \pm 5.47*	26.52 \pm 14.37	16.36 \pm 12.03	12.56 \pm 5.48	9.88 \pm 9.38 [§]
強膜 ($\mu\text{g/g}$)	33.95 \pm 19.93	16.04 \pm 11.53*	43.59 \pm 33.66	15.79 \pm 16.35 ^{‡*}	15.56 \pm 6.69	6.95 \pm 6.69 ^{§*}

算術平均 \pm 標準偏差、[†] n=11、[‡] n=9、[§] n=8

* 2%ドルゾラミド点眼液(単剤)投与に対して有意差あり(t-検定、 $p \leq 0.05$)

有色ウサギに0.5%チモロール点眼液(単剤)又は2%ドルゾラミド/0.5%チモロール点眼液(配合剤)を点眼したときの眼組織内チモロール濃度

眼組織	チモロール濃度					
	点眼後1時間		点眼後2時間		点眼後4時間	
	単剤 (n=12)	配合剤 (n=10)	単剤 (n=12)	配合剤 (n=10)	単剤 (n=12)	配合剤 (n=10)
角膜 ($\mu\text{g/g}$)	21.05 \pm 9.26	15.94 \pm 6.15	8.58 \pm 4.38	10.56 \pm 4.86	6.08 \pm 4.69	3.82 \pm 4.31 [§]
房水 ($\mu\text{g/mL}$)	1.03 \pm 1.07	1.55 \pm 1.13	0.24 \pm 0.25	0.82 \pm 0.80*	0.08 \pm 0.10	0.27 \pm 0.34 [§]
虹彩・毛様体 ($\mu\text{g/g}$)	23.66 \pm 12.47	20.37 \pm 4.35	23.29 \pm 8.30	25.92 \pm 4.92	28.27 \pm 18.67	30.69 \pm 6.66 [§]
水晶体 ($\mu\text{g/g}$)	0.04 \pm 0.08	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.04	0.02 \pm 0.01	0.03 \pm 0.07	0.02 \pm 0.02 [§]
硝子体 ($\mu\text{g/mL}$)	0.02 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01*	0.02 \pm 0.02	0.03 \pm 0.03	0.03 \pm 0.06	0.02 \pm 0.01
網膜 ($\mu\text{g/g}$)	0.09 \pm 0.03 [¶]	0.18 \pm 0.12 [¶]	0.05 \pm 0.07 [¶]	0.17 \pm 0.05 ^{¶*}	0.01 \pm 0.02 [¶]	0.08 \pm 0.03 ^{¶*}
脈絡膜 ($\mu\text{g/g}$)	4.32 \pm 1.85	11.55 \pm 3.12*	4.93 \pm 2.10	14.33 \pm 7.74*	3.18 \pm 1.99	13.21 \pm 5.41 ^{§*}
強膜 ($\mu\text{g/g}$)	1.16 \pm 0.80 [†]	4.19 \pm 3.41*	0.90 \pm 0.78	1.94 \pm 1.64 [‡]	0.87 \pm 0.90	1.41 \pm 1.30 [§]

算術平均 \pm 標準偏差、[†] n=11、[‡] n=9、[§] n=8、^{||} n=7、[¶] n=4(網膜試料は3例ずつプールして測定した。)

* 0.5%チモロール点眼液(単剤)投与に対して有意差あり(t-検定、 $p \leq 0.05$)

2) その他の組織内分布

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

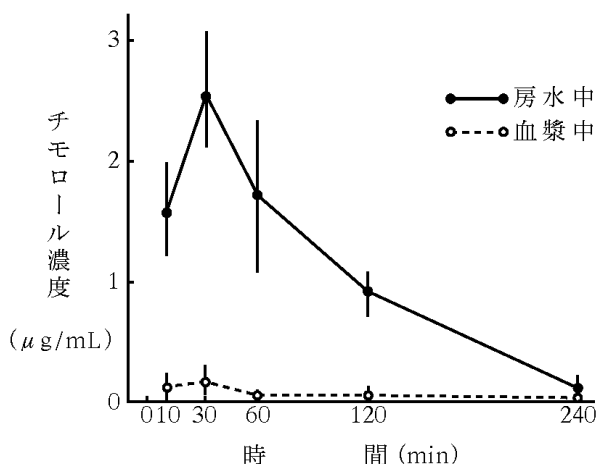
ラットに¹⁴Cドルゾラミド塩酸塩0.5mg/kgを経口投与した時、全血中放射能濃度が最も高く、血漿中放射能濃度は、極めて低かった。その他の組織内放射能濃度は腎が最も高く(全血中濃度の約30%)、次いで肺、顎下腺、脾臓であった²⁰⁾。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

血中濃度曲線²⁴⁾

ウサギにおけるチモロールマレイン酸塩点眼時の房水・血漿中濃度の推移

(0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液 50 μ Lを両眼に1回点眼)



(6) 血漿蛋白結合率

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

血漿蛋白との結合 (*in vitro*)²⁰⁾

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。

赤血球との結合 (*in vitro*)²¹⁾

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。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

ヒト血漿に ¹⁴C-チモロールを加えて 5~100ng/mL 濃度で限外濾過法により測定したタンパク結合率は約 60%であった。

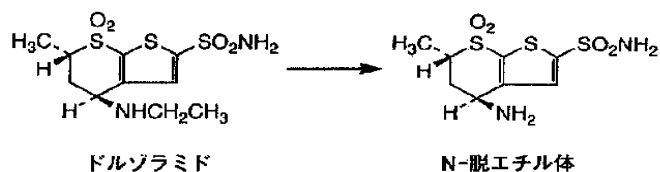
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

ドルゾラミド塩酸塩の多くは未変化体のまま、一部は肝臓で代謝された後、腎より排泄される。

ドルゾラミド (44.8 μ g/mL) をヒト肝スライスと37 $^{\circ}$ Cで4時間インキュベートしたところ、大部分が未変化体のままであり、代謝物としてはN-脱エチル体のみ検出された (*in vitro*)²⁵⁾。



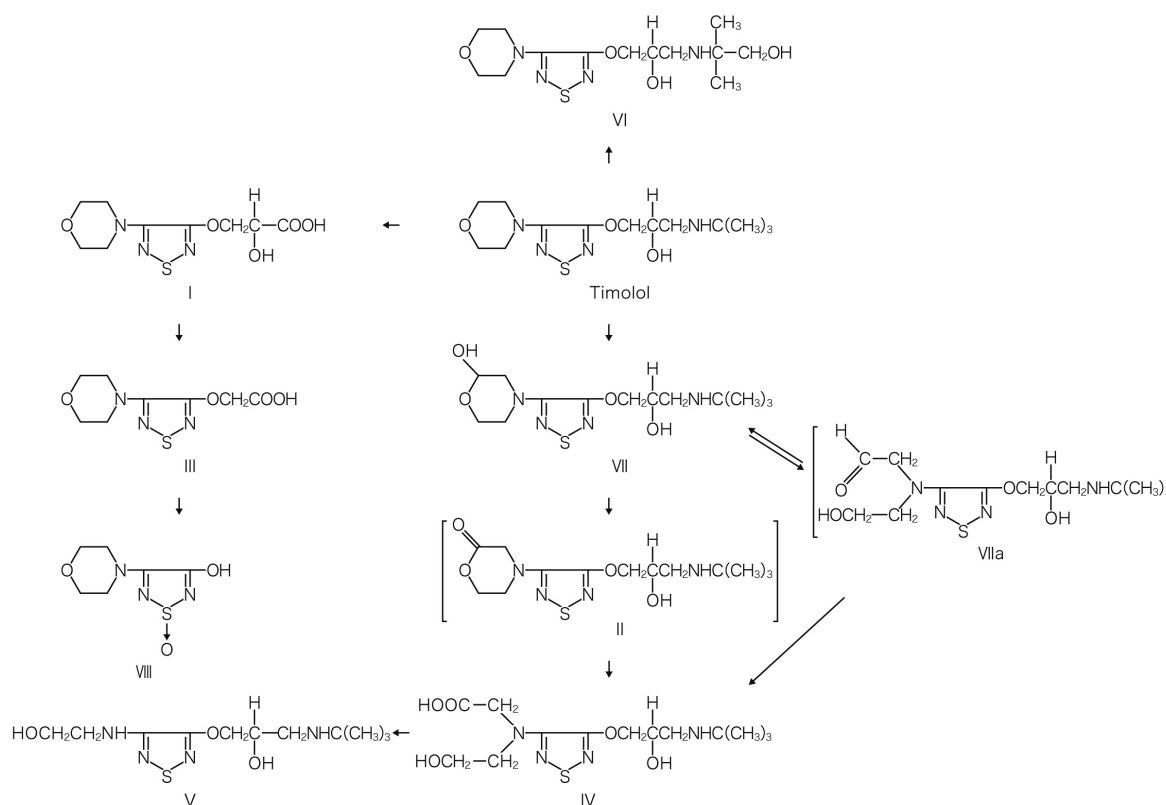
ドルゾラミドの代謝経路

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

チモロールマレイン酸塩の一部は肝で代謝され、主として腎より排泄される。

¹⁴C-チモロール4mgを単回経口投与した後のヒト尿中には、ジメチルエチルアミノ基が脱離して生成されたカルボン酸代謝物、及びモルホリン環が開裂した代謝物が認められた(外国人データ)。

チモロールの推定代謝経路 ²⁶⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

主として CYP2C9、2C19 及び 3A4 により代謝される (*in vitro*) ²⁷⁾。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

主として CYP2D6 により代謝される (*in vitro*) ²⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈ドルゾラミド塩酸塩〉

該当資料なし

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

チモロールマレイン酸塩を経口投与したとき、投与量の約 40% は初回通過にて除去された ¹⁶⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

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 1/2 であった ²⁹⁾。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

健康成人に ¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を経口投与した際に尿中へ排出される代謝物 V はチモロールの 1/7 の β 遮断作用を有している (外国人データ)。(代謝物 V については「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照) ³⁰⁾。

7. 排泄

雄ラット²⁰⁾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。ラット及びビーグル犬における主排泄経路は尿中排泄であった。

チモロールは代謝された後、主に腎から排泄されるが³¹⁾、投与量の約 17% はチモロールのまま腎排泄されることが報告されている ¹⁶⁾。

〈参考:ドルゾラミド塩酸塩〉

2.5%ドルゾラミド塩酸塩を健康成人男子(8例)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41 μg /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¹⁴⁾。N-脱エチル体は尿中にはほとんど検出されなかった³²⁾。

開放隅角緑内障及び高眼圧症患者(26例)に2%ドルゾラミド点眼液を8時間毎に両眼に1滴ずつ4週間反復点眼したとき、投与28日目の朝の投与から投与後8時間までのドルゾラミドの尿中排泄量は140 μg であった。また、N-脱エチル体は尿中に排泄されたが未変化体の方が主であった(外国人データ)³³⁾。

〈参考:チモロールマレイン酸塩〉

健康成人、緑内障患者に0.5%チモロールマレイン酸塩を1回2滴(800 μg)点眼したとき、点眼量の12~88%が眼外にあふれ、投与後24時間までの尿中に排泄された未変化体は健康成人で18~76 μg 、緑内障患者で14~60 μg であった(外国人データ)³¹⁾。また、ヒト(5例)に¹⁴C-チモロール4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄の6~23%が未変化体であった(外国人データ)。

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

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 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$)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³⁴⁾。

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]

(解説)

2.1 本剤の安全性を考慮し記載した。過去に本剤及び配合成分であるチモロールマレイン酸塩あるいはドルゾラミド塩酸塩、もしくは添加物により過敏症を呈した患者には本剤を投与しないこと。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

2.2 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。配合成分であるチモロールマレイン酸塩点眼液後、薬剤が全身的に吸収され、肺において β -受容体を遮断することにより、気管支平滑筋収縮作用が生じ、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

2.3 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。コントロール不十分な心不全のある患者では、配合成分であるチモロールマレイン酸塩による β -受容体遮断作用により心不全の出現や増悪がみられるおそれがある。洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)のある患者では、 β_1 -受容体遮断による心臓での刺激伝導抑制作用が原因となり、症状の増悪がみられるおそれがある。心原性ショックは心臓ポンプ機能の低下による循環不全であり、本剤の投与はこのポンプ機能の低下を増悪させる。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

2.4 ドルゾラミド塩酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。配合成分であるドルゾラミド塩酸塩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ドルゾラミド塩酸塩を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。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 単剤での治療を優先すること。

(解説)

5.1 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン(第4版)³⁵⁾において、眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤を切り替えること、あるいは作用機序の異なる薬剤を追加併用することが推奨されている。また、多剤併用療法の際には配合点

眼薬の使用により患者のアドヒアランスやQOLの向上も考慮すべきと、配合剤の意義についても述べられている。本剤はドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩の配合点眼液であることから、単剤での治療により十分な効果が期待できる場合には、単剤での治療を優先すべきであるため記載した。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

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。

〈解説〉

8.1 ドルゾラミド塩酸塩点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤を点眼した際に全身的に吸収され、 β -遮断剤の全身投与と同様に徐脈等の循環器症状又は喘息発作等の呼吸器症状などを来す可能性がある。また、本剤の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩はスルホンアミド系薬剤であり、点眼によってもアセタゾラミド等の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。これら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。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

8.2 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

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。

〈解説〉

9.1.1, 9.1.2 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。心機能の低下した患者では、心拍出量の維持のために交感神経が緊張している。このような患者に配合成分であるチモロールマレイン酸塩を投与すると、心拍出量、心拍数が低下し、心不全の出現や増悪がみられるおそれがある。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

9.1.3 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。β-遮断剤はβ-受容体を遮断して細胞内へのカリウムの流入を抑制し、血清カリウム濃度を上昇させるとされている。血清カリウムの濃度の上昇は心筋収縮の運動性に著しく影響を与える。アンドーシスにより血清カリウム濃度が上昇し、心筋収縮力が低下している状態の患者に、心筋収縮力抑制作用を持つβ-遮断剤を投与すると症状が増悪するため、経口のβ-遮断剤では禁忌とされている。点眼においても、全身的に吸収されると、症状があらわれる可能性が考えられる。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

9.1.4 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。糖尿病患者にインスリン等を投与し、低血糖状態になった場合には、交感神経系の活動が亢進し、グルコースの生成を促進させるほか、頻脈、発汗等の症状を呈することがある。β-遮断剤投与により、そのような症状の発現がマスクされ低血糖状態の発見が遅れる可能性がある。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

9.1.5 ドルゾラミド塩酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。配合成分であるドルゾラミド塩酸塩は海外で実施されたレトロスペクティブ研究³⁶⁾において、「眼内手術の既往を有する患者9例で、ドルゾラミド塩酸塩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こす可能性が示唆される。」との報告がされたことから、角膜内皮細胞数の減少が考えられる「眼内手術の既往等のある患者」に角膜浮腫の発現が増加する可能性が考えられる。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

9.1.6 ドルゾラミド塩酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。急性閉塞隅角緑内障の場合は手術療法が基本となることから、本剤の位置づけを明確にするために記載した。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

(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]

〈解説〉

9.2.1 ドルゾラミド塩酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。配合成分であるドルゾラミド塩酸塩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ドルゾラミド塩酸塩を長期点眼した場合は蓄積の可能性が考えられる。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)、2022年2月一部改訂〕

(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。

〈解説〉

9.3 ドルゾラミド塩酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。本剤では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。また配合成分であるドルゾラミド塩酸塩は肝機能障害患者への使用経験はないが、経口炭酸脱水酵素阻害剤(アセタゾラミド)では、血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがあるため、特定の背景を有する患者に関する注意の項に肝機能障害患者が設定されている。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)、2022年2月一部改訂〕

(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。

〈解説〉

ドルゾラミド塩酸塩点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報の項参照

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

(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。

〈解説〉

ドルゾラミド塩酸塩点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

〈参考〉 VII-5. (3) 乳汁への移行性の項参照

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

(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。

〈解説〉

本剤では小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報の項参照

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

〈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。

本剤は、高齢者に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから、一般的な注意として記載した。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

7. 相互作用

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]

〈解説〉

ドルゾラミドは、主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝され、チモロールは、主としてCYP2D6によって代謝されることが知られている。したがって、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4あるいはCYP2D6阻害作用を有する薬剤を本剤と併用した場合、チモロールあるいはドルゾラミドの血中濃度が上昇する可能性がある。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

(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

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
以下の薬剤との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 イソプロピル	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 -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。	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。

〈解説〉

本剤とこれらの薬剤を併用した場合、相加的に作用が増強される、眼炎症性副作用の発現頻度が上昇する、チモロールあるいはドルゾラミドの血中濃度が上昇する等の可能性がある。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)、2018年11月一部改訂〕

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)

〈解説〉

11.1.1～11.1.5 チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)〕

11.1.6 ドルゾラミド塩酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

〔承認時より記載(コソプト配合点眼液)、2015年7月一部改訂〕

(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

〈解説〉

「5%以上」、「1～5%未満」および「1%未満」の副作用については、本剤の臨床試験で安全性解析対象となった総症例 189 例中の副作用発現例数を参考にして、頻度別に記載した。

〔過敏症の項のアレルギー性結膜炎を削除し、眼の項に結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)を記載:2010年8月追加改訂、

腹痛、筋肉痛:2013年6月追加改訂、

べとつき感、味覚異常:2017年2月追加改訂、

上記以外の副作用:承認時より記載(コソプト配合点眼液)、2019年11月一部改訂〕

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◆副作用(臨床検査値異常変動を含む)発現状況一覧表

承認時までの状況

安全性解析対象症例	189
副作用発現症例数	27
副作用発現件数	30
副作用発現症例率	14.3%
副作用等の種類	発現症例数(%)
神経系障害	3 (1.6)
頭痛	3 (1.6)
眼障害	12 (6.3)
眼瞼炎	1 (0.5)
角膜上皮欠損	1 (0.5)
眼痛	2 (1.1)
眼充血	1 (0.5)
点状角膜炎	3 (1.6)
霧視	2 (1.1)
結膜充血	2 (1.1)

副作用等の種類	発現症例数(%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	13 (6.9)
適用部位刺激感	13 (6.9)
臨床検査	2 (1.1)
血圧上昇	1 (0.5)
尿中血陽性	1 (0.5)

副作用はMedDRA/J version(16.1)の基本語を使用

特定使用成績調査(再審査終了時社内集計)

安全性解析対象症例	724
副作用発現症例数	46
副作用発現件数	56
副作用発現症例率	6.4%
副作用等の種類	発現症例数(%)
感染症および 寄生虫症	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.1)
神経系障害	2 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.1)
視野欠損	1 (0.1)
眼障害	31 (4.3)
眼の異常感	3 (0.4)
眼瞼炎	2 (0.3)
角膜びらん	1 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)
眼脂	1 (0.1)
眼刺激	17 (2.3)
眼痛	4 (0.6)
角膜炎	1 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)
点状角膜炎	2 (0.3)
霧視	4 (0.6)
視力低下	1 (0.1)

副作用等の種類	発現症例数(%)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	4 (0.6)
喘息	2 (0.3)
咳嗽	1 (0.1)
労作性呼吸困難	1 (0.1)
腎および尿路障害	1 (0.1)
排尿困難	1 (0.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	5 (0.7)
不快感	2 (0.3)
倦怠感	1 (0.1)
発熱	1 (0.1)
有害事象†	1 (0.1)
臨床検査	5 (0.7)
血圧上昇	1 (0.1)
眼圧上昇	4 (0.6)

†患者が他院へ入院のため詳細不明

副作用は MedDRA/J version(18.1)の基本語を使用

副作用発現状況一覧表の表記から読み替えを行った副作用を以下に記載した。

副作用発現状況一覧表の表記	本添付文書中の表記
眼刺激	眼刺激症状
眼痛*	
適用部位刺激感	
適用部位疼痛	
点状角膜炎	角膜炎
霧視	点眼直後にみられる眼のかすみ

*承認時迄の状況における眼痛2例は、症例報告書で「眼部刺痛」との記載であり、内容は「眼刺激症状」と同義と判断した。

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。

<製剤共通>

- ・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。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・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。

<ミニ点眼液>

- ・開封時の容器破片除去のため、使用の際は、最初の1～2滴は点眼せずに捨てること。
- ・保存剤を含有しないため、開封後は1回きりの使用とし、残液は廃棄すること。

<解説>

<製剤共通>

- ・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、容器の先端が直接目に触れると、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。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

- ・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う。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分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

- ・本剤は遮光保存が必要な製剤であることから記載した。品質を保つために適切な条件で保存するよう指導すること。

[2022年2月より記載]

<ミニ点眼液>

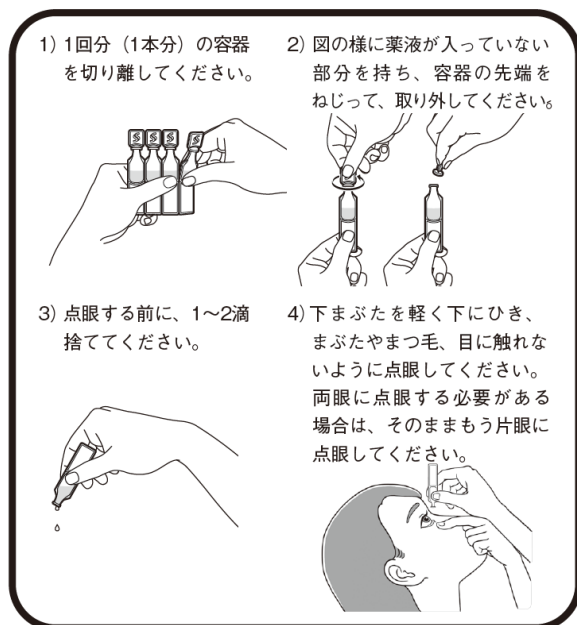
- ・コソプトミニ配合点眼液では、容器を開封したときに生じるプラスチック破片が、容器の開封口に付着している可能性がある。点眼時の破片の混入を回避するため、開封時は最初の1～2滴は捨てるよう指導すること。

[コソプトミニ配合点眼液承認時に追加改訂(2015年3月)]

- ・コソプトミニ配合点眼液は、ベンザルコニウム塩化物などの保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスプレイタイプの製剤である。二次的な感染を防止するため、使用後の残液は必ず廃棄するよう指導すること。

[コソプトミニ配合点眼液承認時に追加改訂(2015年3月)]

コソプトミニ配合点眼液の使用法



12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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。

〈解説〉

ドルゾラミド塩酸塩点眼液の添付文書に準じて設定した。

[承認時より記載(コソプト配合点眼液)]

(2) 非臨床使用に基づく情報

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

本剤の配合成分であるドルゾラミドとチモロールについては、既に各単剤において、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系機能を一般薬理試験で評価している。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験³⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

本剤の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩については、既に各単剤としての単回投与毒性を広範に検討している。また、点眼投与経路では投与量や全身曝露を増大させることに限界があることから、本剤の単回投与毒性については、高用量の各単剤を用いて実施した経口、静脈内投与などの他の投与経路による単回投与毒性試験結果に基づいて検討した。

各単剤について行われた単回投与毒性試験の中で最も毒性が強く見られたのは、ドルゾラミド塩酸塩ではマウス、チモロールマレイン酸塩ではウサギの静脈内投与試験であり、その50%致死量(LD₅₀)はそれぞれ469 mg/kg並びに34 mg/kgであった。これらの用量は、本剤のヒト1日最大点眼量(ドルゾラミド0.023 mg/kg/日、チモロール0.011 mg/kg/日)に対して、それぞれ約20,000倍並びに約3,100倍に相当する。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

本剤の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩については、既に各単剤として、種々の用法・用量で反復投与時の毒性評価がなされている。点眼投与経路では投与量や全身曝露量を増大させることに限界があることから、本剤が体内循環に入った後の全身毒性は、高用量の各単剤を用いて実施した点眼以外の投与経路による反復投与毒性試験成績を基に検討した。

両成分を動物に併用又は混合投与した際の曝露量を測定していなかったため、投与量ベースで各単剤の毒性試験成績から想定安全域を算定したところ、仮にヒトにおいて点眼投与された薬物が全て血中に移行した場合を想定しても、ドルゾラミドの薬理作用に関連するラット特有の二次的な組織変化(腎乳頭細胞質顆粒増加及び膀胱移行上皮過形成)を除くとドルゾラミド及びチモロールいずれも広い安全域(ドルゾラミド塩酸塩を経口投与した場合、ラット、イヌ及びサルで各々約7倍、約9倍及び約87倍以上、チモロールマレイン酸塩を経口投与した場合、ラット約2300倍以上及びイヌで180倍以上、また、チモロールマレイン酸塩を皮下投与した場合、ラット約2300倍に相当)を有しており、ヒト点眼投与時のリスクは少ないものと考えられた。また、ドルゾラミドとチモロールの両剤を併用することにより全身的な毒性が増悪する可能性のある所見は、ラットで一般状態(流涎)、体重増加量及び摂餌量の減少、イヌで体重増加量及び体重の減少であると思われたが、本剤の申請時に実施したウサギ、イヌ及びサルを用いた反復投与による眼刺激性試験において、これらの全身的な毒性所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

本剤の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩の各単剤において既に評価している。

ドルゾラミド塩酸塩の細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ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。

チモロールマレイン酸塩の細菌を用いた復帰突然変異試験及び腫瘍性形質転換試験において変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

本剤の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩の各単剤において既に評価している。

ドルゾラミド塩酸塩のラットを用いた経口投与試験(0.05～20 mg/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、20 mg/kg/日で膀胱乳頭腫、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(0.15～75 mg/kg/日、92週間)において、発がん性は認められなかった。

チモロールマレイン酸塩のマウスを用いた生涯投与試験において、500 mg/kg/日で血清プロラクチン値上昇に起因すると考えられる乳腺の腺癌の発生頻度の軽度増加がみられた³⁸⁾。しかしながら、ラットを用いた経口投与試験(5～25 mg/kg/日、104週間)ではチモロールマレイン酸塩の投与に起因する腫瘍発生は認められず、また、マウスを用いた経口投与試験(5～45 mg/kg/日、81週間)においても発がん性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

本剤の配合成分であるドルゾラミドとチモロールについては、既に各単剤において、1)受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、2)胚・胎児の発生に関する試験、3)出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において生殖発生毒性を評価している。

ドルゾラミドは、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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾。これらは他の炭酸脱水酵素阻害剤でもみられている。

チモロールは、交配前・妊娠初期、器官形成期及び周産期・授乳期のラットに50～500mg/kg/dayを経口投与した試験並びに器官形成期のマウス、ウサギにそれぞれ50～1,000mg/kg/day、30～200mg/kg/dayを経口投与した試験において、ラットの最高用量群で軽度の骨化遅延が、また、マウス、ウサギの最高用量群に死亡胎児数の増加が認められた以外、生殖障害及び催奇形作用は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

眼刺激性⁴¹⁾

ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩混合液投与による眼刺激性

1) ウサギにおける29日間眼刺激性試験

2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液による眼刺激性を、28日間にわたり白色ウサギ(約16週齢で、体重が2.60～3.10 kg)を用いて評価した。対照群(2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液媒体)及び薬液点眼群(2%ドルゾラミド塩酸塩溶液、0.5%チモロールマレイン酸塩溶液、2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液の3群)の各群雌雄各4匹のウサギを用いた。動物の左眼に1回当たり30 µLを、1日3回、28日間(計84回)点眼した。右眼には点眼せず、各動物の無処置対照とした。結果、試験期間を通して死亡及び投与に関連した一般状態に変化は観察されず、いずれの群においても、点眼直後から約1分後に瞬目及び眼球結膜の一時的な充血が観察された。これらの所見は、点眼2分後には改善されており、生物学的に重要な変化ではないと判断された。いずれの群においても、ドレイズ法によるスコアはゼロであり、眼科学的検査及び角膜厚、眼球及び眼付属器においても、投与に関連した病理組織学的な変化は観察されなかった。

以上、2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液を、ウサギに1日3回、連続28日間点眼した際

の忍容性は良好であった。また、このとき観察された瞬目及び眼球結膜の一時的な充血は、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼後の反応と同程度であった。

2)ウサギにおける14週間眼刺激性試験

2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液による眼刺激性を、14週間にわたり、白色ウサギ(約16週齢、体重が2.65~3.25 kg)を用いて評価した。2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼群及び対照群(2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩用媒体)の2群に分け、両群とも雌雄各4匹を用いた。動物の左眼に1回当たり30 µL を、1日3回、91日間(計273回)点眼した。右眼には点眼せず、各動物における無処置対照とした。結果、試験期間を通して死亡及び投与に関連した一般状態の変化は観察されなかった。投与に関連したごく軽度の瞬目及びごく軽度から軽度の眼球結膜の充血は、ドレイズ法のスコアと関連しており、この平均スコアは投与群及び対象群ともに極めて低い値であった。眼科学的検査及び角膜の厚さ、眼球及び眼付属器においても、投与に関連した病理組織学的な変化は観察されなかった。

以上、2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液をウサギに1日3回、14週間点眼した際の忍容性は良好であった。

3)イヌにおける27週間眼刺激性試験

2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液による眼刺激性を、27週間にわたり、ビーグル犬(約12~21ヵ月齢で、体重が7.0~11.2 kg)を用いて評価した。動物は無作為に2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼群と媒体点眼群の2群にわけ、各群雌雄各4匹を用いた。動物の左眼に、1回当たり30 µL、1日3回、182日間毎日点眼した。右眼には点眼せず、各動物における無処置対照とした。結果、試験期間を通して死亡及び投与に関連した一般状態の変化は観察されなかった。2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼群及び媒体点眼群において、点眼直後にごく軽度から軽度の瞬目及び流涙が試験期間を通してみられた。2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液の群でわずかに多くみられたが、これらの所見については忍容できる範囲であり、ドレイズ法によるスコアの結果から、両群とも眼刺激性はないと判断された。眼科学的検査、肉眼的及び病理組織学的な観察において、投与に関連した変化は認められなかった。

以上、2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩混合液を、イヌに1日3回、27週間点眼した際の忍容性は良好であった。

2)薬物相互作用試験

ウサギにおける28日間薬物相互作用試験

白色ウサギを用いて1日3回2%ドルゾラミド点眼液と、市販点眼剤である4%ピロカルピン、0.5%ベタキソロール、0.5%チモロールあるいは0.1%ジピペフリンを28日間にわたり併用点眼し、忍容性を評価した。

本試験を通して投与に関連した死亡及び一般状態の変化は観察されず、体重においても対照群との差は認められなかった。

2%ドルゾラミド及び市販点眼剤を点眼後、以下のような変化が認められた。

- 1)2%ドルゾラミドと4%ピロカルピンの併用点眼では、2%ドルゾラミド及び4%ピロカルピン各単剤点眼と比較して、軽度な流涙の増加がみられた。その他の変化として瞬目及び充血、がみられたが、これらの変化は4%ピロカルピン単剤点眼でみられたものと同程度であった。
- 2)2%ドルゾラミドと0.5%ベタキソロールの併用点眼では、2%ドルゾラミド及び0.5%ベタキソロール各単剤点眼時と比較して、ごく軽度から軽度の流涙及び瞬目の頻度が増加した。
- 3)2%ドルゾラミドと0.5%チモロールの併用点眼では、ごく軽度の流涙が増加した。その他の変化として、ごく軽度の瞬目又は充血がみられたが、この変化は、0.5%チモロール及び2%ドルゾラミド各単剤点眼時と同程度であった。
- 4)2%ドルゾラミドと0.1%ジピペフリンの併用点眼では、2%ドルゾラミド及び0.1%ジピペフリン各単剤点眼と比較して、軽度な瞬目が増加及びごく軽度な流涙及び充血の増加がみられた。しかしながら、充血の頻度は、0.1%ジピペフリン単剤点眼に比べごくわずかな増加であった。

ドレイズ法によるスコアは、対照群、併用群のいずれにかかわらず、すべての動物においてゼロもしくは極めて低い値であった。眼科学的検査において、投与に関連する変化は観察されなかった。

以上、1日3回、連続28日間のウサギ点眼試験では、2%ドルゾラミド点眼液と、市販点眼剤である4%ピロカルピン、

0.5%ベタキソロール、0.5%チモロール、又は0.1%ジピベフリンとの併用点眼により、それぞれ点眼後の流涙又は瞬目の増加が認められたが、いずれも重大な眼刺激性は認められなかった。

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

3年(安定性試験結果に基づく)

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

<5mL 点眼液>

・外箱開封後は、遮光して保存すること。

<ミニ点眼液>

・アルミピロー包装開封後は、添付の遮光用投薬袋に入れて室温で保存し、1年以内に使用すること。

IV. 6 製剤の各種条件下における安定性 の項参照

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・くすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1998年2月19日(メキシコ)

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

<コソプト配合点眼液>

承認年月日:2010年4月16日

承認番号:22200AMX00308000

薬価基準収載年月日:2010年6月11日

販売開始年月日:2010年6月11日
(コソプトミニ配合点眼液)
承認年月日:2015年3月10日
承認番号:22700AMX00618000
薬価基準収載年月日:2015年5月29日
販売開始年月日:2015年6月24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

2017年12月21日(再審査結果通知 厚生労働省発薬生1221第1号)
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第14条第2項第3号イからハまでのい
ずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

11. 再審査期間

6年:2010年4月16日～2016年4月15日(終了)

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

	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
コソプト配合点眼 液	1319819Q1020	1319819Q1020	119848501	621984801
コソプトミニ配合点 眼液	1319819Q2026	1319819Q2026	124189101	622418901

14. 保険給付上の注意

25. 保険給付上の注意

コソプトミニ配合点眼液は、以下の患者に使用した場合に限り算定するものであること。

- ① ベンザルコニウム塩化物に対し過敏症の患者又はその疑いのある患者
- ② 角膜上皮障害を有する患者

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 亀井啓介他:医薬品研究 1994;25:438-452【62168】
- 2) Tocco, D.J., et al.:J.Cardio.Pharm. 1980;2:133-143【54316】
- 3) Woods, P.B., et al.:J.Pharmacol. 1981;33:172-173【54423】
- 4) 北澤克明他:日本眼科学会雑誌 2011;115:495-507【62681】
- 5) Vanlandingham, B. D.:Ophthalmology. 1998;105:1537-1540【66537】
- 6) Miichi, H. et al.:Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983;24:1269-1275【54285】
- 7) 新家真他:日本眼科学会雑誌 1980;84:1436-1446【54286】
- 8) 藤永豊他:眼科臨床医報 1980;74:409-414【54279】
- 9) 玉田康房他:日本眼科紀要 1980;31:1667-1673【54287】
- 10) 社内資料:効力を裏付ける試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)【64122】
- 11) Pedersen, D. B. et al.:Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005;243:163-168【62139】
- 12) 江見和雄:あたらしい眼科 2001;18:255-257【62140】
- 13) 社内資料:CLF1点眼液の健康成人男性を対象とした薬物動態試験【66279】
- 14) 北澤克明他:臨床医薬 1993;9:1309-1325【62134】
- 15) Zimmerman, T. J. et al.:Arch. Ophthalmol. 1984;102:551-553【54290】
- 16) 田原一二他:薬理と治療 1978;6:385-397【54309】
- 17) Wong, B. K., et al.:Drug Metab. Dispos. 1996;24:659-663【62169】
- 18) Hardman, J.G., et al.:Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed., p.1786 (1996), The McGraw-Hill Companies.Inc. 【54550】
- 19) Else, O.F., et al.:Eur.J.Clin.Pharmacol. 1978;14:431-434【54427】
- 20) 原健一他:薬物動態 1995;10:1-17【62171】
- 21) Hasegawa, T., et al.:Drug Metab. Dispos. 1994;22:377-382【62172】
- 22) Lustgarten, J.S., et al.:Arch.Ophthalmol. 1983;101:1381-1382【54312】
- 23) 社内資料:有色ウサギにおける眼組織内分布試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4)【64121】
- 24) Vareilles, P. et al.:Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1977;16:987-996【54308】
- 25) 社内資料:ヒト肝スライスによるドルゾラミドのin vitro代謝【66524】
- 26) Tocco, D.J. et al.:Drug Metab.Dispos. 1980;8:236-240【54428】
- 27) Wong, B. K. et al.:ISSX Proceedings 1995;8:140-140【62132】
- 28) Lennard, M. S. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1989;27:429-434【62141】
- 29) Maren, T.H., et al.:J.Ocul.Pharmacol.Ther. 1997;13:23-30【62174】
- 30) Wasson, B.K. et al.:J Med. Chem. 1980;23:1178-1184【54334】
- 31) Alvan G. et al.:Clin Pharmacokinet. 1980;5:95-100【54314】
- 32) 社内資料:2.5% ドルゾラミド点眼液を健康成人男性に反復点眼したときの薬物動態【66525】
- 33) 社内資料:2%ドルゾラミド点眼液を高眼圧の患者に反復点眼したときの薬物動態【66526】
- 34) 社内資料:ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2)【66527】
- 35) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン(第4版)【65915】
- 36) Konowal, A., et al.: Am. J. Ophthalmol. 1999;127:403-406【59864】
- 37) 社内資料:コプト毒性試験【64255】
- 38) Physicians' Desk Reference (PDR) 53 Ed. 1999;1891-1892
- 39) 中塚敏夫他:基礎と臨床 1994;28:1301-1330【64250】

40) 中塚敏夫他:基礎と臨床 1994;28:1331-1345【64249】

41) 社内資料:コンプト眼刺激性試験【64256】

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売情報

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、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

〔用法・用量〕 1回1滴、1日2回点眼する。

〈コソプト配合点眼液〉

販売名	国名	規格	効能・効果	用法・用量
COSOPT	米国	1mL中に ドルゾラミド 20mg及び チモロール 5mg含有	β遮断薬では効果不十分な開放隅角緑内障又は高眼圧症（目標眼圧を達成できなかった）の高眼圧に対して投与する。COSOPT1日2回の眼圧下降効果は0.5%チモロール1日2回及び2.0%ドルゾラミド1日3回の併用投与よりやや低かった。	患眼に1回1滴、 1日2回点眼
	E U		β遮断点眼薬の単剤療法で効果不十分な開放隅角緑内障又は偽落屑緑内障患者の眼圧上昇の治療	患眼（の結膜嚢）に 1回1滴、 1日2回点眼
	香港、マカオ、 パキスタン		β遮断点眼薬の単剤療法で効果不十分な開放隅角緑内障又は偽落屑緑内障患者の眼圧上昇の治療	1回1滴、 1日2回点眼
	韓国、インド		β遮断薬では効果不十分な開放隅角緑内障又は高眼圧症患者の眼圧低下に適応	
	シンガポール、 フィリピン、タイ		高眼圧症、開放隅角緑内障、偽落屑緑内障又は併用療法が適切な場合のその他の続発性開放隅角緑内障患者の眼圧上昇の治療に適応	

〈コソプトミニ配合点眼液〉

販売名	国名	規格	効能・効果	用法・用量
COSOPT PF	米国	1mL中に ドルゾラミド 20mg及び チモロール 5mg含有	β遮断薬では効果不十分な開放隅角緑内障又は高眼圧症（目標眼圧を達成できなかった）の高眼圧に対して投与する。COSOPT1日2回の眼圧下降効果は0.5%チモロール1日2回及び2.0%ドルゾラミド1日3回の併用投与よりやや低かった。	患眼に1回1滴、 1日2回点眼
COSOPT	E U		β遮断点眼薬の単剤療法で効果不十分な開放隅角緑内障又は偽落屑緑内障患者の眼圧上昇の治療	患眼（の結膜嚢）に 1回1滴、 1日2回点眼
COSOPT-S	韓国、インド		β遮断薬では効果不十分な開放隅角緑内障又は高眼圧症患者の眼圧低下に適応	1回1滴、 1日2回点眼

コソプト配合点眼液、コソプトミニ配合点眼液は、上記を含み世界約90ヵ国以上で販売している。

(2022年2月現在)

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報（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、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

米国の添付文書（2020年10月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects. Developmental toxicity studies with dorzolamide hydrochloride in rabbits at oral doses of ≥ 2.5 mg/kg/day (37 times the recommended human ophthalmic dose) revealed malformations of the vertebral bodies. These malformations occurred at doses that caused metabolic acidosis with decreased body weight gain in dams and decreased fetal weights. No treatment-related malformations were seen at 1 mg/kg/day (15 times the recommended human ophthalmic dose). Teratogenicity studies with timolol in mice, rats, and rabbits at oral doses up to 50 mg/kg/day (7,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) demonstrated no evidence of fetal malformations. Although delayed fetal ossification was observed at this dose in rats, there were no adverse effects on postnatal development of offspring. Doses of 1,000 mg/kg/day (142,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) were maternotoxic in mice and resulted in an increased number of fetal resorptions. Increased fetal resorptions were also seen in rabbits at doses of 14,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose, in this case without apparent maternotoxicity.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. COSOPT should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

オーストラリア分類

C※（2021年4月）

※ 2% dorzolamide hydrochloride-0.5% timolol maleate ophthalmic solution

〈参考：分類の概要〉

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

Category C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

・小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国の添付文書(2020年10月)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution and timolol maleate ophthalmic solution have been established when administered individually in pediatric patients aged 2 years and older. Use of these drug products in these children is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in children and adults. Safety and efficacy in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.

英国の SPC(2021年10月)

4. Clinical particulars

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

Efficacy in paediatric patients has not been established.

Safety in paediatric patients below the age of 2 years has not been established. (For information regarding safety in paediatric patients ≥ 2 and < 6 years of age, see section 5.1).

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

A 3 month controlled study, with the primary objective of documenting the safety of 2% dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution in children under the age of 6 years has been conducted. In this study, 30 patients under 6 and greater than or equal to 2 years of age whose IOP was not adequately controlled with monotherapy by dorzolamide or timolol received COSOPT in an open label phase. Efficacy in those patients has not been established. In this small group of patients, twice daily administration of COSOPT was generally well tolerated with 19 patients completing the treatment period and 11 patients discontinuing for surgery, a change in medication, or other reasons.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

