

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

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)}トルソプト[®]点眼液 0.5%トルソプト[®]点眼液 1%TRUSOPT[®] 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	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) 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) 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・販売開始年月日	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 販 売 開 始 年 月 日 : 1999 年 5 月 7 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 4 月改訂の電子添文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	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
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	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
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、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	- 7 -
10. 容器・包装	- 7 -
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理学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	15
1. 血中濃度の推移	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 吸収	16

5. 分布	16
6. 代謝	17
7. 排泄	18
8. トランスポーターに関する情報	18
9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	19
11. その他	19
VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
7. 相互作用	- 22 -
8. 副作用	- 23 -
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 26 -
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	27
12. その他の注意	27
VIII. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
IX. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
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	31
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	31
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32
X I. 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
X II. 参考資料	34
1. 主な外国での発売情報	34
2. 海外における臨床支援情報	34
X III. 備考	36
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	36
2. その他の関連資料	36

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・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MSDから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。
(VI. 2. (1)作用部位・作用機序 の項参照)
3. 単独又は他緑内障治療薬との併用で眼圧を下降させる。
(V. 5. (6)治療的使用 の項参照)
4. 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。
(V. 5. (4). 2)安全性試験 の項参照)
5. 瞳孔径に影響を与えない。
(V. 5. (1)臨床データパッケージ の項参照)
6. 国内で実施された臨床試験で副作用発現率は602例中145例(24.1%)であった。主な症状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%)であった。
(VIII-8.副作用 の項参照)

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	該当資料なし
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	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

該当しない

(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

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)

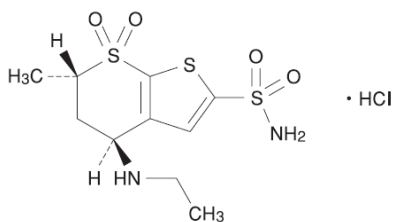
(2) 洋名(命名法)

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)又は本質

(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)

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

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

溶 媒	局方の溶解性表現
エタノール(99.5)	極めて溶けにくい
メタノール	やや溶けにくい
薄めたアンモニア水 (28) (13→400)	溶ける
水	やや溶けやすい

(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

融点: 約264℃(分解)¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}(-NH_2^+) = 6.4$ 、 $pK_{a2}(-SO_2NH^-) = 8.5$

(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

旋光度: $[\alpha]_{404.7}^{25}$: -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 (日局)。

pH¹⁾

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

*: W/V%

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃／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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

< 確認試験法 >

日局「ドルゾラミド塩酸塩」による

< 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) 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

包装を識別する情報：キャップ天面および側面に濃度の表示あり

(4) 製剤の物性

pH: 5.5～5.9

浸透圧比：約 1

(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	トルソプト点眼液 0.5%	トルソプト点眼液 1%
有効成分	1mL中ドルゾラミド塩酸塩5.57mg (ドルゾラミドとして5mg)	1mL中ドルゾラミド塩酸塩11.13mg (ドルゾラミドとして10mg)
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物液、ヒドロキシエチルセルロース、D-マンニトール、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

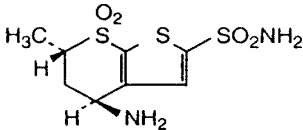
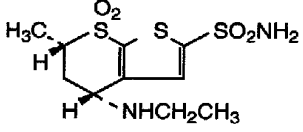
4. 力価

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

〈トルソプト点眼液 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	36ヵ月	最終製品 (箱入り)	規格内※1
加速試験	40℃/25% RH 以下	6ヵ月	最終製品 (箱入り)	規格内※1

※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

〈トルソプト点眼液 0.5%〉

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験（光）	25℃	120万 lx・hr	プラスチック点眼容器 (シュリンクラベル有り、 箱・投薬袋なし)	規格内※2

※2 測定項目：性状、浸透圧比、pH、粘度、含量、純度試験（類縁物質）

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）

該当資料なし

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

〈トルソプト点眼液 0.5%、1.0% 共通〉

プラスチック点眼容器：5mL×10 本（投薬袋同梱）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈トルソプト点眼液 0.5%、1.0% 共通〉

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

11. 別途提供される資材類

特になし

12. 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

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 本剤投与前には他剤での治療を実施すること。

5.2 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。

〈解説〉

5.1 緑内障治療薬としての本剤の位置づけおよびその使用を明確にするために設定した。

〔承認時より記載〕

5.2 本剤の使用を検討する具体的な例を示した。

〔承認時より記載〕

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験、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

該当しない

〈参考〉

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

約1年間の長期投与試験を含めた一般臨床試験^{2),3)4)}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。

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),5)}。

(2) 臨床薬理試験 ^{6),7)}

健康人を対象とし二重盲検法にて2、2.5、および3%のドルゾラミド塩酸塩点眼液を単回(12例)、又は1、2、2.5、および3%のドルゾラミド塩酸塩点眼液を1回1滴、1日3回の7日間連続投与(32例)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。

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。

(3) 用量反応探索試験 ⁸⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(60例)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、又はプラセボ点眼液を単回投与した結果、1、2、2.5%の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。

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) 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⁹⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(113例)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0.5%濃度点眼液を用い、1回1滴、1日3回点眼を行った。

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⁵⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者245例(有効性解析対象225例)を対象に、本剤0.5%(1日3回)又は0.25%チモロールマレイン酸塩点眼液(1日2回)を12週間点眼した(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、本剤群では75.2%(85/113例)、チモロールマレイン酸塩点眼液群では80.4%(90/112例)であり、両群間に有意差は認められなかった。

副作用は、本剤群121例中8例(6.6%)に認められ、主な副作用は点眼時しみる5.8%(7/121例)であった。

β遮断薬と併用時のピロカルピン塩酸塩又はジピペフ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ジピペフ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(56例)を対象とし、ピロカルピン塩酸塩点眼液又はジピペフリン点眼液を本剤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点眼液又はジピペフリン点眼液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点眼液群(主に暗黒感)やジピペフリン点眼液群(主に結膜充血)でみられた副作用は本剤に変更後、消失した。

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(34例)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。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副作用(四肢のしびれ、食欲不振、倦怠感など)は、本剤に切り替えた後に消失した。

2) 安全性試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(54例)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。副作用は10例において認められたが、主に一過性の点眼時しみる症状であった。全身性の副作用は認められなかった²⁾。また、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(98例)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はみられず単独投与でも十分な効果が示された。副作用は31例において認められたが、主に一過性の点眼時しみる症状であった。全身性の副作用として動悸が1例に認められた³⁾。

(5) 患者・病態別試験

続発緑内障又は原発閉塞隅角緑内障患者⁴⁾

続発緑内障又は原発閉塞隅角緑内障患者(72例)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。

(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

使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査）

使用成績調査の有効性集計対象症例 2,454 例の有効率は 84.1% (2,065/2,454 例)、特定使用成績調査の有効性集計対象症例 548 例の有効率は 83.4% (457 /548 例)であった。両試験ともに臨床経過中の眼圧の推移及び眼諸検査結果等により全般改善度を 6 段階（著明改善、改善、維持、不変、悪化、判定不能）で評価し、著明改善、改善、維持を有効例とし、対象症例に対する有効例の比率を有効率とした。

使用成績調査および特定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%）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。

製造販売後臨床試験（再審査終了時）

製造販売後臨床試験の 2 試験のうち、β 遮断薬点眼液との併用試験の計画適格例は 155 例（トルソプト群 84 例、ピロカルピン群 71 例）で、有効性主要評価項目である全般改善度の改善率はトルソプト群 59.5%（50 /84 例）、ピロカルピン群 50.7%（36/71 例）で、2 群間の改善率の差の 95%信頼区間は-6.85%～24.49%であり、対照群のピロカルピン群に対する非劣性が確認された。また全般改善度でトルソプト群とプラセボ群の 2 標本の Wilcoxon 検定を行い、トルソプト群はプラセボ群に対する優越性を示すことができた（ $p=0.029$ ）。

もう 1 試験の他剤との併用時の増量試験では、計画適格例 68 例で、本剤 0.5%から 1%への増量後の 4 週から 12 週後のいずれも有意な眼圧下降効果が認められている。全般改善度より求める改善率は 60.3%（95%信頼区間：48.7%～71.9%）であった。

製造販売後臨床試験の 2 試験で副作用が報告されたのは 173 例中 33 例（19.1%）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。

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

「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、本薬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。」との承認条件が付された。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¹²⁾、再審査申請時に提出した資料を当局が審査した結果、承認条件を満たすと判断され、承認条件の記載を電子添文から削除している。

(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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

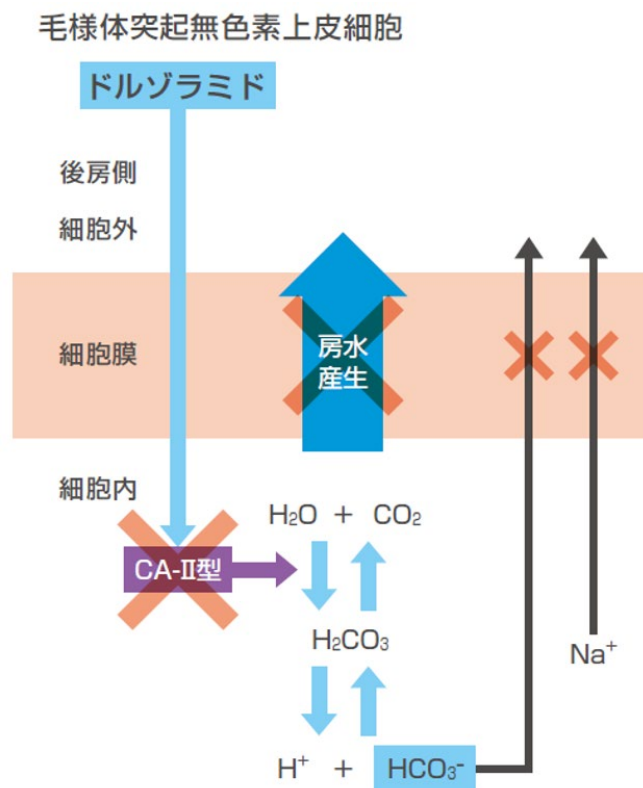
2. 薬理作用

(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^{13) 14)}。

毛様体突起無色素上皮細胞におけるドルゾラミドの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 眼圧下降作用(カニクイザル、ウサギ)¹⁵⁾

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 -キモトリプシン惹起高眼圧並びに遺伝的高眼圧有色ウサギに対し、ドルゾラミド塩酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められている。

2) 炭酸脱水酵素阻害作用¹⁶⁾

① *in vitro*

ドルゾラミドはヒト赤血球中の炭酸脱水酵素Ⅱに対し、アセタゾラミドの約 5 倍、メタゾラミドの約 10 倍の阻害活性を示し、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±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 ウサギ

白色ウサギを用いた試験において、虹彩・毛様体に対しては、0.1%溶液の1回1滴(50 μ L)の点眼により、投与後1時間において炭酸脱水酵素の活性を完全に阻害した¹⁷⁾。

3) 血管拡張作用(ブタ)¹⁸⁾

ブタを用いた実験において、ドルゾラミド塩酸塩 500mg の静脈投与による網膜血管拡張作用が認められている。

4) 眼血流への作用¹⁹⁾

正常眼圧緑内障患者に1%ドルゾラミド塩酸塩点眼液を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

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が認められ、投与4～6時間後より眼圧下降効果が減弱する傾向を示すことが示唆されている。

「V. 5. (3) 用量反応探索試験、V. 5. (4). 1). ① 無作為化並行用量反応試験」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

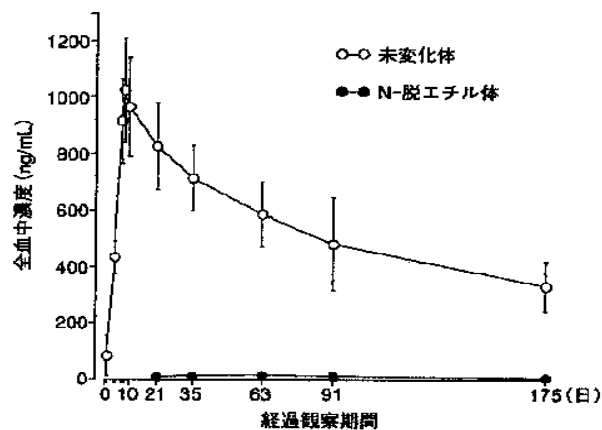
1. 血中濃度の推移

(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²⁰⁾

健康成人男性(8例)に2.5%ドルゾラミド点眼液を1回1滴、1日3回、7日間点眼したときの全血中濃度は、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。代謝物であるN-脱エチル体は試験第21日目から全血中に検出されたが、定量下限(10ng/mL)付近であった。



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、全血中ドルゾラミド濃度は15日目の朝の投与後3時間で2,142ng/mL、28日目の朝の投与前で2,395ng/mL及び28日目の朝の投与後3時間で2,491ng/mLであり、N-脱エチル体はドルゾラミドより低い濃度であった²¹⁾(外国人データ)。

(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

健康成人に2.5%ドルゾラミド点眼液を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⁷⁾。

(4) クリアランス

ラットにドルゾラミド塩酸塩0.05mg/kgを静脈内投与したときの血液クリアランス(CL_B)は 0.695 ± 0.159 mL/hr/kgであった²²⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

雌雄ラットに ^{14}C ドルゾラミド塩酸塩0.5mg/kgを経口投与したときの吸収率は92.6%～95.7%であった。また、胆汁排泄は、投与後48時間までの排泄率は $3.3 \pm 0.5\%$ と低く、腸肝循環は殆どないものと考えられる²³⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに ^{14}C ドルゾラミド塩酸塩0.5mg/kgを静脈内投与したとき、大脳、小脳への分布は極めて低かった²³⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

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

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1.09～1.22 μ g/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

1) 眼組織内分布

有色ウサギにドルゾラミド塩酸塩を点眼したとき、角膜から吸収され、角膜、虹彩・毛様体、硝子体、及び網膜・脈絡膜に高い分布が示された¹⁵⁾。また、投与後赤血球中の炭酸脱水酵素との結合が認められた。

有色及び白色ウサギに2%ドルゾラミドを点眼し、眼組織中濃度を比較した。有色ウサギの虹彩・毛様体中濃度は白色ウサギに比べて顕著に高く、点眼後4時間では4.4倍に達したが、点眼後4時間以降は減少し点眼後24時間の虹彩・毛様体中濃度は4時間の約1/7であった²⁴⁾。

有色ウサギに0.5% ^{14}C ドルゾラミド塩酸塩50 μ Lを両眼に単回あるいは1日2回、11日間反復点眼し、各眼組織内の放射能濃度を測定した。反復投与後1時間の虹彩・毛様体、硝子体及び網膜・脈絡膜中濃度は単回投与の2～4倍に、水晶体中濃度は15倍に増加した²⁵⁾。

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
反復(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

ラットに¹⁴Cドルゾラミド塩酸塩0.5mg/kgを静脈内投与したとき、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²³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白との結合 (*in vitro*)²³⁾

ドルゾラミド濃度0.1μg/mL及び1.0μg/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*)²⁶⁾

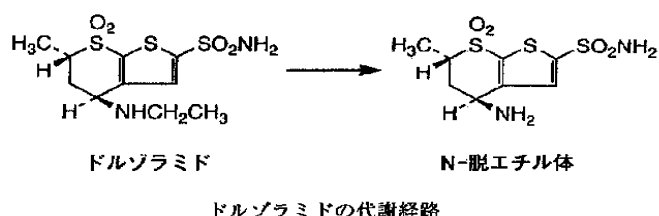
ヒト赤血球においてドルゾラミドの結合部位は高親和性及び低親和性の2種類の存在が示唆された。ドルゾラミドのヒト炭酸脱水酵素II及び炭酸脱水酵素Iに対する解離定数(K_d値)は、それぞれ0.0006μmol/L及び2.43μmol/Lであった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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(44.8μg/mL)をヒト肝スライスと37℃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*)²⁷⁾



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

主として CYP2C9、2C19 及び 3A4 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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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 1/2 であった (測定温度: 37℃)²⁹⁾。

7. 排泄

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 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⁷⁾。N-脱エチル体は尿中にはほとんど検出されなかった²⁰⁾。

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 140µg 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)²¹⁾。

雄ラット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ビ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	静脈内	0.5 ²³⁾	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

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

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

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 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。過去に本剤及びドルゾラミド塩酸塩、もしくは添加剤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〕

2.2 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、2009年7月一部改訂〕

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 本剤投与前には他剤での治療を実施すること。

5.2 他剤による治療において効果不十分の場合、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。

〈解説〉

V. 2. 効能又は効果に関連する注意 の項参照

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、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。

〈解説〉

8.1 本剤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、2022年4月一部改訂〕

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 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。

9.1.2 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 海外で実施されたレトロスペクティブ研究³⁰⁾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。

〔2009年7月より記載〕

9.1.2 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〕

(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。本剤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。〔2.2参照〕

〈解説〉

9.2.1 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。Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 の項参照

(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 本剤では肝機能障害患者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。本剤は肝機能障害患者への使用経験が少なく安全性が十分検討されていない。また、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、2009年7月一部改訂、2022年4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。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。

〈解説〉

本剤は妊産婦への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。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のみ投与を検討すること。

〔承認時より記載〕

〈参考〉 XⅡ.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(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。

〈解説〉

授乳中の女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。

〔承認時より記載、2022年4月一部改訂〕

〈参考〉Ⅶ.5.(3)乳汁への移行性 の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等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。

〔承認時より記載、2022年4月一部改訂〕

〈参考〉ⅩⅡ.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(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。そのため一般的な注意として記載した。

〔承認時より記載〕

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝される。〔16.4参照〕

〈解説〉

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

〔2010年8月より記載〕

(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）

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。	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、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、2022年4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 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 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記載した。

〔2010年2月より記載〕

(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	しみる・流涙・疼痛・異物感・そう痒感等の眼刺激症状（24.4%）	結膜充血、点眼直後にみられる眼のかすみ、眼瞼炎	結膜炎、結膜浮腫、羞明、白色の結膜下沈着物	角膜炎・角膜びらん等の角膜障害
その他			頭痛、悪心、苦味	四肢のしびれ、浮動性めまい

〈解説〉

国内の承認時までの臨床試験、市販後臨床試験及び市販後の副作用発現状況に基づき記載した。「5%以上」、「1～5%未満」および「1%未満」の副作用については、本剤の承認時までの臨床試験で安全性解析対象となった総症例 602 例中の副作用発現例数を参考にして、頻度別に記載した。

〔角膜炎・角膜びらん等の角膜障害：1999年12月、苦味・四肢のしびれ：2005年9月、浮動性めまい：2008年1月追加改訂、上記以外の副作用：承認時より記載、市販後使用成績調査結果に基づく改訂：2009年7月、添付文書新記載要領に基づき副作用発現頻度を承認時までの臨床試験の頻度に改訂：2022年4月〕

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	承認時までの 臨床試験		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	
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)

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。

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

〈参考〉

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。

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。

- ・ベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装用している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装用すること。
- ・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。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・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。

〈解説〉

- ・ソフトコンタクトレンズはベンザルコニウム塩化物等の点眼液の成分を吸着しやすい材質であり、レンズに吸着したベンザルコニウム塩化物が角膜障害を起こす可能性があることから、本剤点眼前にレンズを外し、涙液中のベンザルコニウム塩化物濃度が十分に低下した後にレンズを再装用するよう指導すること。

〔2022 年 4 月より記載〕

- ・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、2010 年 8 月一部改訂、2022 年 4 月一部改訂〕

- ・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ことがある。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、2022 年 4 月一部改訂〕

- ・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、2022 年 4 月一部改訂〕

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〉

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。

〔承認時より記載〕

(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

ドルゾラミド塩酸塩及び代謝物であるN-脱エチル体の一般薬理作用を検討した。その結果、マウス、ラットの中枢神経系、ビーグル犬の心循環器系、マウスの消化器系、ラットの腎機能、及びモルモットの自律神経系に影響を及ぼさなかった³¹⁾。

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。

(3) 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³²⁾

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。

動物種	LD ₅₀ (mg/kg)			
	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	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。

(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(赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値)の減少がみられた。病理学的所見として、胸腺縮小、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³³⁾。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) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

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。

(5) 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児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性は認められなかった³⁴⁾。

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³⁵⁾。これらは他の炭酸脱水酵素阻害剤でもみられている。

(6) 局所刺激性試験

眼刺激性

ウサギ(2%、4%点眼液を1回30μL、1日3回点眼を14週間)³⁶⁾及びイヌ(3%点眼液を1回30μL、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回点眼を28日間)も、眼への忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

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。

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35μL)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。

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30μL、1日3回点眼を7日間)。

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%ジピペ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: 該当しない

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

設定されていない

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

1994 年 11 月 (ニュージーランド)

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

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

薬価基準収載年月日: 1999 年 5 月 7 日

販売開始年月日: 1999 年 5 月 7 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

2008年12月19日（再審査結果通知 薬食発第1219002号）

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。

11. 再審査期間

6年：1999年3月12日～2005年3月11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
トルゾプト点眼液 0.5%	1319738Q1024	1319738Q1024	102246902	660432002
トルゾプト点眼液 1%	1319738Q2020	1319738Q2020	102247602	660432003

14. 保険給付上の注意

設定されていない

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) 北澤克明他:日本眼科紀要 1995;46(2):202-210 [00010]
- 3) The MK-507 Clinical Study Group:J. Glaucoma 1995;4(1):6-10 [55788]
- 4) 北澤克明他:日本眼科紀要 1994;45(9):1013-1022 [14744]
- 5) 北澤克明他:日本眼科紀要 1994;45:1023-1033 [54364]
- 6) 北澤克明他:臨床医薬 1993;9:1301-1308 [62482]
- 7) 北澤克明他:臨床医薬 1993;9:1309-1325 [62134]
- 8) 北澤克明他:日本眼科紀要 1993;44:1357-1365 [62163]
- 9) Kitazawa,Y., et al.:J. Glaucoma 1994;3(4):275-279 [62231]
- 10) 北澤克明他:あたらしい眼科 1994;11(9):1419-1426 [52884]
- 11) 北澤克明他:日本眼科紀要 1994;45(8):914-920 [14643]
- 12) Araie,M., et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2003;19(6):517-525 [62358]
- 13) Vanlandingham, B. D.:Ophthalmology.1998;105:1537-1540 [66537]
- 14) Maren,T.M.,:J. Exp Zool. 1997;279(5):490-497 [66868]
- 15) Sugrue, M. F.:J. Ocul. Pharmacol. Ther.1996;12:363-376 [64120]
- 16) 中島正之:あたらしい眼科 1993;10(6):959-964[66869]
- 17) Sugrue, M. F. et al.:Curr. Eye Res. 1990;9:607-615 [62138]
- 18) Pedersen, D. B. et al.:Graefes Arch. Clin.Exp. Ophthalmol. 2005;243:163-168 [62139]
- 19) 江見和雄:あたらしい眼科 2001;18:255-257 [62140]
- 20) 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]
- 21) 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]
- 22) Wong,B. K. et al.:Drug Metab. Dispos. 1996;24:659-663 [62169]
- 23) 原健一他:薬物動態 1995;10:1-17 [62171]
- 24) 社内資料:有色及び白色ウサギに2%ドルゾラミドを単回点眼したときの眼組織分布 [66542]
- 25) 社内資料:有色ウサギに0.5%ドルゾラミドを反復点眼したときの眼組織分布 [66543]
- 26) Hasegawa, T., et al.:Drug Metab. Dispos. 1994;22:377-382 [62172]
- 27) 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]
- 28) Wong, B. K. et al.:ISSX Proceedings 1995;8:140-140 [62132]
- 29) Maren,T.H., et al.:J.Ocul.Pharmacol.Ther. 1997;13:23-30 [62174]
- 30) Konowal, A., et al.:Am. J. Ophthalmol. 1999;127:403-406 [59864]
- 31) 小林正彦、他:基礎と臨床 1994;28(5):1346-1359 [64246]
- 32) Gordon, L.R.,他:基礎と臨床 1994;28(5):1241-1250 [64247]
- 33) Gordon, L.R.,他:基礎と臨床 1994;28(5):1251-1283 [62180]
- 34) 中塚敏夫他:基礎と臨床 1994;28:1301-1330 [64250]
- 35) 中塚敏夫他:基礎と臨床 1994;28:1331-1345 [64249]
- 36) Gordon, L.R.,他:基礎と臨床 1994;28(5):1285-1300 [64248]

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。

販売名	国 名	効能・効果	用法・用量
TRUSOPT	英国	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		
	ドイツ		

上記を含め、ロシア、スイス、ノルウェー、シンガポール、インド、タイ、韓国、香港、台湾等、世界各国で販売している。

(2023年11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）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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。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。

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。

米国の添付文書（2022年12月）[†]

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution. Dorzolamide caused fetal vertebral malformations when administered orally to rabbits at 2.5 mg/kg/day (37 times the clinical exposure). Dorzolamide administered during the period of organogenesis was not teratogenic in rabbits dosed up to 1 mg/kg/day (15 times the clinical exposure). Dorzolamide hydrochloride administered orally to rats during late gestation and lactation caused growth delays in offspring at 7.5 mg/kg/day (52 times the clinical exposure). Growth was not delayed at 1 mg/kg/day (8.0 times the clinical exposure). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is

unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution in human milk, the effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution and any potential adverse effects on the breast-fed child from dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution. Dorzolamide is present in the milk of lactating rats (see Data).

FDA: Pregnancy Category	記載なし (2022 年 12 月)†
オーストラリア分類	B3 (2023 年 10 月)

†DORZOLAMIDE HCL (dorzolamide hcl solution/ drops)

〈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 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.

・小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」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

小児等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 (2022 年 12 月)†

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of dorzolamide hydrochloride ophthalmic solution have been demonstrated in pediatric patients in a 3-month, multicenter, double-masked, active-treatment-controlled trial.

†DORZOLAMIDE HCL (dorzolamide hcl solution/ drops)

英国の SPC (2023 年 6 月)*

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

Limited clinical data in paediatric patients with administration of dorzolamide three times a day are available.

Trusopt 20 mg/ml Eye drops, solution

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