

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

ドルモロール配合点眼液「わかもと」

DORMOLOL COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION 「WAKAMOTO」

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1mL中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）
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：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 販売開始年月日：2018年6月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：わかもと製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション TEL：03-3279-0379 FAX：03-3279-1272 医療関係者向けホームページ： https://www.wakamoto-pharm.co.jp/

本IFは2023年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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・臨床適用するとともに、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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I Fを利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	10. 特定の背景を有する患者	12
1. 開発の経緯	1	11. その他	13
2. 製品の治療学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 警告内容とその理由	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	2. 禁忌内容とその理由	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	14
6. RMPの概要	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	14
II. 名称に関する項目	2	5. 重要な基本的注意とその理由	14
1. 販売名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
2. 一般名	2	7. 相互作用	15
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	16
4. 分子式及び分子量	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
5. 化学名（命名法）又は本質	2	10. 過量投与	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 適用上の注意	17
III. 有効成分に関する項目	4	12. その他の注意	18
1. 物理化学的性質	4	IX. 非臨床試験に関する項目	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 薬理試験	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	2. 毒性試験	19
IV. 製剤に関する項目	6	X. 管理的事項に関する項目	20
1. 剤形	6	1. 規制区分	20
2. 製剤の組成	6	2. 有効期間	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	3. 包装状態での貯法	20
4. 力価	6	4. 取扱い上の注意	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	5. 患者向け資材	20
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 同一成分・同効薬	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	7. 国際誕生年月日	20
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	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	20
9. 溶出性	7	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	20
10. 容器・包装	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	20
11. 別途提供される資材類	7	11. 再審査期間	20
12. その他	7	12. 投薬期間制限に関する情報	20
V. 治療に関する項目	8	13. 各種コード	20
1. 効能又は効果	8	14. 保険給付上の注意	21
2. 効能又は効果に関連する注意	8	XI. 文献	22
3. 用法及び用量	8	1. 引用文献	22
4. 用法及び用量に関連する注意	8	2. その他の参考文献	22
5. 臨床成績	8	XII. 参考資料	23
VI. 薬効薬理に関する項目	10	1. 主な外国での発売状況	23
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	2. 海外における臨床支援情報	23
2. 薬理作用	10	XIII. 備考	23
VII. 薬物動態に関する項目	11	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	23
1. 血中濃度の推移	11	2. その他の関連資料	23
2. 薬物速度論的パラメータ	11		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	11		
4. 吸収	11		
5. 分布	11		
6. 代謝	12		
7. 排泄	12		
8. トランスポーターに関する情報	12		
9. 透析等による除去率	12		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドルモロール配合点眼液「わかもと」は、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩を有効成分とする炭酸脱水酵素阻害剤及びβ-遮断剤配合緑内障・高眼圧症治療剤である。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。

本邦では、2010年4月に1%ドルゾラミド塩酸塩と0.5%チモロールマレイン酸塩の2成分を配合した点眼剤の製造販売承認を万有製薬（現：MSD）が取得し、2014年8月から参天製薬に製造販売承認が継承された。

本剤は、後発医薬品として2018年2月に製造販売承認を取得し、2018年6月に薬価基準収載され発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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。

（VI. 2. 薬理作用の項参照）

(2) ドルモロール配合点眼液「わかもと」は後発医薬品であり、コソプト配合点眼液と生物学的に同等とみなされている。

（VII. 11. その他の項参照）

(3) 重大な副作用（頻度不明）として、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデス、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）があらわれることがある。

（VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

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

ドルモロール配合点眼液「わかもと」

(2) 洋名

DORMOLOL COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION「WAKAMOTO」

(3) 名称の由来

ブランド名（日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の統一商標）、剤形及び社名

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）

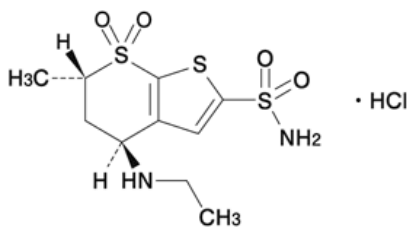
(3) ステム

炭酸脱水酵素阻害剤：-zolamide

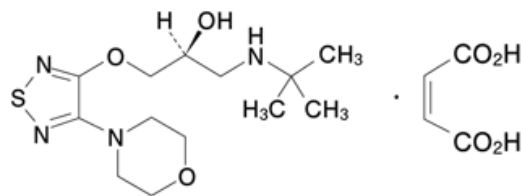
アリールオキシアミノアルコール構造を持つβ-受容体拮抗薬：-olol

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：C₁₀H₁₆N₂O₄S₃ · HCl

分子量：360.90

チモロールマレイン酸塩

分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

5. 化学名（命名法）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

該当しない

III. 有効成分に関する項目

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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0.25g、水、25mL、100mm）

結晶多形が認められる。

チモロールマレイン酸塩

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

pH：本品1.0 gを水20 mL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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方「ドルゾラミド塩酸塩」及び「チモロールマレイン酸塩」の確認試験法及び定量法による

確認試験法

- (1) ドルゾラミド塩酸塩
 - 1) 紫外可視吸光度測定法
 - 2) 赤外吸収スペクトル測定法
 - 3) 塩化物の定性反応
- (2) チモロールマレイン酸塩
 - 1) 紫外可視吸光度測定法
 - 2) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法
 - 3) 過マンガン酸カリウム試液を加えるとき、試液の赤色は直ちに消える。

定量法

- (1) ドルゾラミド塩酸塩
液体クロマトグラフィー
- (2) チモロールマレイン酸塩
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明のわずかに粘稠性のある水性の液

(3) 識別コード

該当しない

<参考> キャップ：橙色

(4) 製剤の物性

pH：5.5～5.8

浸透圧比：0.95～1.25

(5) その他

無菌製剤である

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	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）
添加剤	ヒドロキシエチルセルロース、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、濃ベンザルコニウム塩化物液50、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

(1) ドルゾラミド塩酸塩由来の類縁物質

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

・(4RS,6SR) -4-(ethylamino)-6-methyl-5,6-dihydro-4*H*-thieno [2,3-*b*] thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide 等

(2) チモロールマレイン酸由来の類縁物質

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験¹⁾、苛酷試験（光）²⁾

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH	6 ヶ月	ポリエチレン製点眼ボトル	規格内
苛酷試験 （光）	25±2℃ 湿度：成り行き 白色蛍光灯 2500lx	120 万 lx・hr	ポリエチレン製点眼ボトル （容器横転、シュリンクなし）	60 万 lx・hr まで規格内 （90 万 lx・hr で粘度 及び含量が規格外）

測定項目：性状、確認試験*、pH、浸透圧比、粘度、純度試験*、無菌試験*、不溶性異物試験、
不溶性微粒子試験*、含量

*：加速試験のみ実施

開封後安定性試験（熱³⁾、光⁴⁾

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
熱	40±2℃、75±5%RH 開封後 1 滴滴下	2 ヶ月	ポリエチレン製点眼ボトル （シュリンクなし）	規格内
光	25±2℃、湿度：成り行き 白色蛍光灯 2500lx 開封後 1 滴滴下	60 万 lx・hr	ポリエチレン製点眼ボトル （容器横転、シュリンクなし）	規格内 （経時的に粘度、 含量の低下）

測定項目：性状、pH、浸透圧比、粘度、不溶性異物試験、含量

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

プラスチック点眼容器：5mL×5 本、5mL×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル、中栓：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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

1滴：約36μL

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. 効能又は効果に関連する注意

5.1 単剤での治療を優先すること。

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

<国内第Ⅲ相試験>

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者474例（有効性解析対象463例）を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、観察期に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1%ドルズラミド・0.5%チモロール点眼液（以下、配合剤）1日2回又は各対照薬〔対照薬：0.5%チモロール点眼液1日2回（以下、チモロール群）、1%ドルズラミド点眼液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）〕をそれぞれ8週間点眼した結果、点眼8週時の眼圧変化量の最小二乗平均は、配合剤群、チモロール群及び併用療法群において、それぞれ-2.50mmHg、-1.82mmHg及び-2.78mmHgであり、配合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）。

副作用（臨床検査値の副作用を含む）は、配合剤群13.8%（26/189例）に認められ、主な副作用は滴下投与部位刺激感6.9%（13/189例）であった⁵⁾。

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

配合剤群の併用療法群に対する非劣性マージン：1.2mmHg（平均値±標準偏差）

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

炭酸脱水酵素阻害剤（布林ゾラミド、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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の配合成分であるドルゾラミド塩酸塩は、炭酸脱水酵素アイソザイムIIの阻害薬である。

一方の配合成分であるチモロールマレイン酸塩は、非選択的β-受容体遮断薬である。

両剤は異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

・炭酸脱水酵素阻害作用

炭酸脱水酵素は眼を含む多くの組織に存在し、生体内での二酸化炭素の水和、炭酸の脱水の可逆的反応（ $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ ）をあずかる酵素である。ドルゾラミド塩酸塩は毛様体に存在するこの酵素を特異的に阻害し、炭酸水素イオンの形成を遅延させ、ナトリウムの液輸送を低下させることにより、房水産生を抑制し、眼圧下降作用を示すと考えられる⁶⁾。

・β-受容体遮断作用

チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用機序の詳細は明らかではないが、サル、健康成人でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験において、主に房水産生の抑制によることが示唆されている⁷⁻¹⁰⁾。

(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¹¹⁾。

2) 血流拡張作用

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¹²⁾。

3) 眼血流への作用

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¹³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤を健康成人の両眼に単回点眼したときの全血中ドルゾラミドのC_{max}は39.4±10.7ng/mL、血漿中チモロールのC_{max}は1.32±0.583ng/mLであった¹⁴⁾。

(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

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

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）に広範に分布した。また、両成分ともに前眼部の角膜及び虹彩・毛様体に高濃度で分布した¹⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

1) 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¹⁶⁾ (*in vitro*)。

2) 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¹⁷⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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¹⁸⁾ (*in vitro*)。チモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される¹⁹⁾ (*in vitro*)。[VIII. 7. 相互作用の項参照]

(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

該当資料なし

7. 排泄

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、ドルゾラミドの尿中排泄量は試験第8日目までに全投与量の0.6%であった²⁰⁾。

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

- (1) 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²¹⁾。
- (2) 本剤は、コソプト配合点眼液の分析結果に基づき添加剤の種類及び含量（濃度）がコソプト配合点眼液と同一となるよう処方設計を行ったものであり、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似することから、生物学的に同等とみなされた。

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

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。

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。

(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]

(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。

(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。

(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。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

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]

(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
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 ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 メト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	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。

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）

(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

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。

- ・本剤に含まれている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着している場合には、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着すること。
- ・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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- ・ベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズに影響する可能性がある。
- ・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される可能性がある。
- ・閉瞼及び涙嚢部の圧迫を行うことにより、薬液の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、治療効果を高めるためである。
- ・複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって結膜囊から流され、薬剤の有効性が低下する可能性がある。

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

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

有効期間：3年

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

外箱開封後は、遮光して保存すること。

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：患者指導箋 (<https://www.wakamoto-pharm.co.jp/medical/0084>)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：コソプト配合点眼液

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

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2018年2月15日	23000AMX00306000	2018年6月15日	2018年6月15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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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
ドルモロール配合点眼液 「わかもと」	1319819Q1054	1319819Q1054	126217901	622621701

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) わかもと製薬株式会社 社内資料 [加速試験]
- 2) わかもと製薬株式会社 社内資料 [苛酷試験 (光安定性)]
- 3) わかもと製薬株式会社 社内資料 [開封後安定性試験 (熱安定性)]
- 4) わかもと製薬株式会社 社内資料 [開封後安定性試験 (光安定性)]
- 5) 北澤克明 他：日本眼科学会雑誌. 2011 ; 115 : 495-507
- 6) Vanlandingham BD, et al. : Ophthalmology. 1998 ; 105 : 1537-1540
- 7) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 ; 24 : 1269-1275
- 8) 新家 真 他：日本眼科学会雑誌. 1980 ; 84 : 1436-1446
- 9) 藤永 豊 他：眼科臨床医報. 1980 ; 74 : 409-414
- 10) 玉田康房 他：日本眼科紀要. 1980 ; 31 : 1667-1673
- 11) 効力を裏付ける試験 (コンプト配合点眼液：2010年4月16日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 12) Pedersen DB, et al. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005 ; 243 : 163-168
- 13) 江見和雄：あたらしい眼科. 2001 ; 18 : 255-257
- 14) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 2021 ; C3716-C3723
- 15) 有色ウサギにおける眼組織分布試験 (コンプト配合点眼液：2010年4月16日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 16) 原 健一 他：薬物動態. 1995 ; 10 : 1-17
- 17) Hasegawa T, et al. : Drug Metab Dispos. 1994 ; 22 : 377-382
- 18) Wong BK, et al. : ISSX Proceedings. 1995 ; 8 : 140-140
- 19) Volotinen M, et al. : Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 1135-1141
- 20) 北澤克明 他：臨床医薬. 1993 ; 9 : 1309-1325
- 21) ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro 代謝試験 (コンプト配合点眼液：2010年4月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)

2. その他の参考文献

- ・第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 2021 ; C 3266-3270、3708-3714、3716-3723

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし