

1.7 同種同効薬一覧

1.7 同種同効薬一覧

本剤（ブリモニジン酒石酸塩・布林ゾラミド配合点眼液）及び同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効薬一覧

販売名	アイラミド 配合懸濁性点眼液	アイファガン 点眼液 0.1%	エイゾプト 懸濁性点眼液 1%	アゾルガ配合 懸濁性点眼液	コソプト配合点眼液 コソプトミニ配合 点眼液
一般名	ブリモニジン酒石 酸塩/ 布林ゾラミド	ブリモニジン酒石 酸塩	布林ゾラミド	布林ゾラミド/ チモロール マレイン酸塩	ドルゾラミド 塩酸塩/ チモロール マレイン酸塩
会社名	千寿製薬株式会社	千寿製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	参天製薬株式会社
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	次の疾患で、他の緑 内障治療薬が効果 不十分又は使用 できない場合： 緑内障、高眼圧症	次の疾患で、他の緑 内障治療薬が効果 不十分又は使用 できない場合： 緑内障、高眼圧症	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	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
添付文書の 作成・改訂 年月日	2019 年 5 月作成	2019 年 6 月改訂 (第 5 版)	2019 年 4 月改訂 (第 10 版)	2019 年 4 月改訂 (第 4 版)	2019 年 9 月改訂 (第 17 版、処方変更)

※2019年6月改訂(第5版)

※2018年3月改訂

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年(使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。)

日本標準商品分類番号	871319
承認番号	22400AMX00040
薬価収載	2012年4月
販売開始	2012年5月
国際誕生	1996年9月

アドレナリン α_2 受容体作動薬

緑内障・高眼圧症治療剤

処方箋医薬品^{注)}

アイファガン®点眼液0.1%
AIPHAGAN® OPTHALMIC SOLUTION 0.1%

ブリモニジン酒石酸塩点眼液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児
〔「小児等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

成分・含量 (1mL中)	ブリモニジン酒石酸塩 1mg
添加物	塩化マグネシウム、ホウ酸、ホウ砂、カルメロースナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウム
剤 形	水性点眼剤
色	微黄緑～黄緑色澄明
pH	6.7～7.5
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約1
その他	無菌製剤

【効能・効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

効能・効果に関連する使用上の注意

プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること(【臨床成績】の項参照)。

【用法・用量】

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 脳血管障害、起立性低血圧のある患者〔血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 心血管系疾患のある患者〔血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 全身的に吸収されるため、アドレナリン α_2 受容体作動薬の全身投与時と同様の副作用(眠気、めまい、徐脈、低血圧等)があらわれることがあるので留意すること。
- (2) 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。

3. 相互作用

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
降圧剤	降圧作用を増強する可能性がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に降圧作用が増強されることが考えられる。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 オピオイド系鎮痛剤 鎮静剤 麻酔剤 等 アルコール	鎮静作用を増強する可能性がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に鎮静作用が増強されることが考えられる。
モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧変動に影響する可能性がある。	ノルアドレナリンの代謝及び再取り込みに影響すると考えられる。

**4. 副作用

承認時の臨床試験での総症例444例中、副作用は122例(27.48%)に認められた。主な副作用は結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)38例(8.56%)、点状角膜炎30例(6.76%)、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)20例(4.50%)、結膜充血17例(3.83%)、眼そう痒症10例(2.25%)、眼の異常感5例(1.13%)、接触性皮膚炎4例(0.90%)であった(承認時)。

副作用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。

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	発疹、紅斑、蕁麻疹		接触性皮膚炎、丘疹
眼	眼瞼障害、麦粒腫、角膜炎、角膜びらん、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明、角膜混濁	点状角膜炎、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注2)}	眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注2)} 、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、マイボーム腺梗塞、結膜充血、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異常感、眼の異物感、霧視、視覚障害、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満
循環器	徐脈、頻脈、低血圧、高血圧、動悸		
呼吸器	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥		鼻刺激感
精神神経系	不眠症、うつ病、失神		浮動性めまい、回転性めまい、頭痛、耳鳴、傾眠
消化器	胃腸障害、悪心、味覚異常		口中乾燥、口渇
感染症	インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染		
その他	無力症、疲労、高コレステロール血症、気分不良		疣贅、貧血、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加

注1) 自発報告及び海外(濃度0.1%～0.2%)で認められた副作用のため頻度不明。

注2) 長期投与において、アレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

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

(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。〔外国での市販後において、乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。〕

(3) 外国での臨床試験において、0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与时：

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。
- 2) 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。

3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。

【薬物動態】

血漿中濃度¹⁾

日本人健康成人男子に0.15%又は0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液^{注)}(各6例)を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、7日目の血漿中プリモニジン濃度は0.15%点眼液が点眼後平均1.1時間で最高濃度 38.57 ± 11.22 pg/mL(平均値±標準偏差)を示し、0.2%点眼液では、0.6時間で最高濃度 44.25 ± 14.94 pg/mLを示した。血漿中濃度は点眼液の濃度に依って上昇したが、検出された濃度はわずかであり、最終点眼24時間後には定量限界値(2pg/mL)未満であった。(図1)

注) 本剤の承認された濃度は0.1%である。

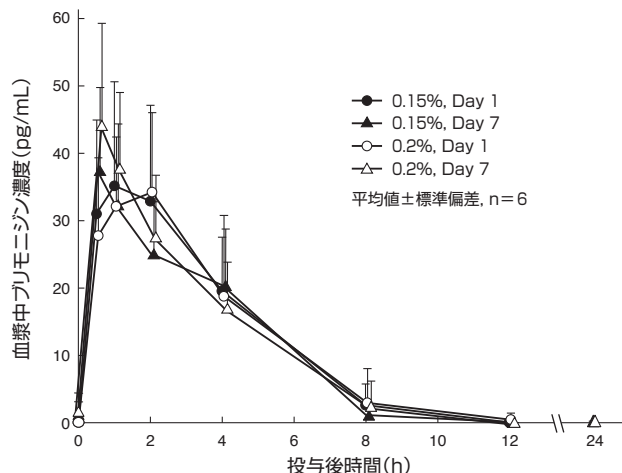


図1 0.15%及び0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日2回7日間反復投与後の血漿中プリモニジン濃度の推移

(参考)

眼組織内移行(サル)^{2), 3)}

0.5% ¹⁴C-プリモニジン酒石酸塩点眼液35μLをサルの両眼に単回点眼したとき、眼組織内放射能の最高濃度は、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、1日2回2週間反復点眼したとき、最高濃度は虹彩で最も高く、ついで下結膜、毛様体、網脈絡膜の順であった。虹彩、上強膜、硝子体、毛様体及び網脈絡膜においては、単回点眼時の5～17倍高かった。

【臨床成績】

1. 単剤投与時のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(国内第Ⅱ相試験)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者85例(本剤群43例、プラセボ群42例)を対象に、本剤又はプラセボを1回1滴、1日2回4週間点眼した試験において、眼圧変化値は表1のとおりであり、主要評価項目である治療終了時(4週間)の0時間値(朝点眼直前)及び2時間値(朝点眼2時間後)は、いずれも本剤群とプラセボ群の対比較において有意な差が認められた(p<0.05, Dunnettの多重比較)。また、副次評価項目である0時間値と2時間値の平均値も同様の結果を示した⁴⁾。

表1 単剤投与時の眼圧変化値(mmHg)

	本剤群			プラセボ群		
観察時点	0時間値	2時間値	平均*	0時間値	2時間値	平均*
点眼2週後	-3.1±1.8 (43)	-4.7±2.5 (43)	-3.9±1.9 (43)	-1.5±1.9 (41)	-2.2±2.3 (41)	-1.9±1.8 (41)
点眼4週後	-3.7±2.0 (43)	-5.1±2.5 (43)	-4.4±1.9 (43)	-2.3±2.2 (42)	-2.3±2.4 (42)	-2.3±2.2 (42)

平均値±標準偏差

() : 例数

* 0時間値と2時間値の平均値

2. 単剤投与時のチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液対照単盲検並行群間比較試験 (国内第Ⅲ相試験)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者196例 (本剤群103例、チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群93例) を対象に、本剤又はチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液を1回1滴、1日2回4週間点眼した試験において、眼圧変化値は表2のとおりであり、主要評価項目である点眼終了時 (点眼4週後) における両群間の差 (0時間値と2時間値の平均値、本剤群—チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群) とその95%信頼区間は0.7 [0.1, 1.3] mmHgで、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値 ($\Delta = 1.2$) を上回り、非劣性は検証されなかった⁵⁾。

表2 単剤投与時の眼圧変化値 (mmHg)

観察時点	本剤群			チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群		
	0時間値	2時間値	平均*	0時間値	2時間値	平均*
点眼2週後	-2.7±2.0 (103)	-4.9±2.0 (103)	-3.8±1.7 (103)	-4.3±2.4 (93)	-4.7±2.3 (92)	-4.5±2.1 (92)
点眼終了時 (点眼4週後)	-3.1±2.3 (103)	-4.9±2.0 (103)	-4.0±2.0 (103)	-4.6±2.3 (93)	-4.9±2.3 (93)	-4.7±2.1 (93)

平均値±標準偏差 () : 例数
※0時間値と2時間値の平均値

3. プロスタグランジン関連薬との併用時のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (国内第Ⅲ相試験)

プロスタグランジン関連薬による治療期間が90日以上で、眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者266例 (本剤群134例、プラセボ群132例) を対象に、本剤又はプラセボを1回1滴、1日2回、プロスタグランジン関連薬と併用して4週間点眼した試験において、眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値) は図2のとおりであり、点眼4週後の眼圧変化値は、本剤群とプラセボ群の対比較において有意な差が認められた ($p < 0.05$, t検定)⁵⁾。

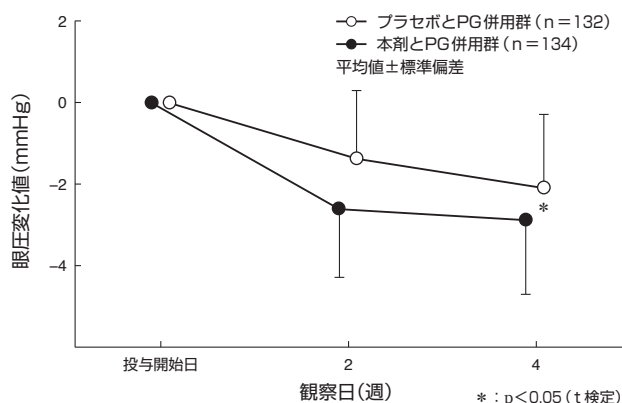


図2 眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値) の推移

4. 国内長期投与試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者128例 (本剤単剤投与82例、プロスタグランジン関連薬併用46例) を対象に、本剤単剤又はプロスタグランジン関連薬と併用して本剤を1回1滴、1日2回最長52週間点眼した試験において、眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値) の推移は、表3のとおりであり、52週間を通して安定した眼圧下降作用を示した⁶⁾。

表3 眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値) の推移 (mmHg)

	12週間後	28週間後	52週間後
単剤群	-4.8±2.5 (77)	-4.7±2.8 (74)	-4.8±2.7 (62)
PG併用群*	-3.1±2.1 (45)	-3.3±1.9 (41)	-2.7±1.7 (34)

平均値±標準偏差 () : 例数

※PG関連薬で治療中の患者に本剤を追加投与した際の薬剤による更なる眼圧変化値

5. 心血管系又は呼吸器系への影響を検討したチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液対照単盲検並行群間比較試験 (国内臨床薬理試験)

心血管系又は呼吸器系疾患を有さない高齢者100例 (本剤群50例、チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群50例) を対象に、本剤又はチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液を1回1滴、1日2回4週間点眼した試験において、点眼4週後の1秒量 (FEV_{1.0}) 及び脈拍数は、本剤群及びチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群のいずれも点眼開始日と比較して有意に低下したが、前後比又は前後差 (点眼開始日に対する比又は差) は、本剤群と比較してチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液群で有意に大きかった ($p < 0.05$, t検定)。なお、点眼4週後の収縮期及び拡張期血圧は、本剤群でのみ点眼開始日と比較して有意に低下した⁷⁾。

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

ウサギに0.00015%～0.15%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた⁸⁾。

2. 作用機序

ブリモニジンは、アドレナリン α_2 受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている⁹⁾。

- ウサギの片眼に0.3%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した試験 (フルオロフォトメトリー法) では、点眼1時間後に点眼前に比べて最大43.9%の有意な房水産生抑制が認められた¹⁰⁾。
- 高眼圧症患者の片眼に0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼した試験 (フルオロフォトメトリー法) において、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた¹¹⁾。

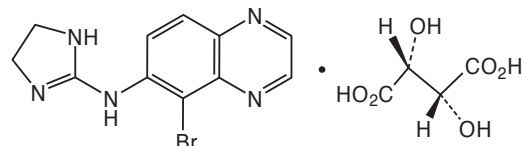
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリモニジン酒石酸塩

(Brimonidine Tartrate) [JAN]

化学名：5-Bromo-N-(4, 5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) quinoxalin-6-amine mono- (2R, 3R)-tartrate

構造式：



分子式：C₁₁H₁₀BrN₅・C₄H₆O₆

分子量：442.22

性状：ブリモニジン酒石酸塩は白色～微黄色の粉末である。水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン又は酢酸エチルにほとんど溶けない。

【包装】

5mL×5、5mL×10

【主要文献】

- 1) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の第Ⅰ相臨床試験（7日間点眼試験）
- 2) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液のサルにおける単回点眼投与後の眼組織内分布試験
- 3) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液のサルにおける反復点眼投与後の眼組織内分布試験
- 4) 新家 眞他：あたらしい眼科, 29, 1303, 2012.
- 5) 新家 眞他：日本眼科学会雑誌, 116, 955, 2012.
- 6) 新家 眞他：あたらしい眼科, 29, 679, 2012.
- 7) 新家 眞他：日本眼科学会雑誌, 116, 623, 2012.
- 8) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液の正常眼圧ウサギにおける用量反応性
- 9) Burke, J. et al. : Surv. Ophthalmol., 41 Suppl.1, S9, 1996.
- 10) 千寿製薬株式会社 社内資料：プリモニジン酒石酸塩点眼液のウサギ房水産生に及ぼす影響
- 11) Toris, C. B. et al. : Arch. Ophthalmol., 113, 1514, 1995.

【文献請求先】*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

* 〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く）

製造販売元 **千寿製薬株式会社**
* 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

日本標準商品分類番号
871319

眼圧下降剤

貯 法	室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示（3年）

処方箋医薬品[※]

エイゾプト[®]懸濁性点眼液1%

Azopt[®]Ophthalmic Suspension 1%

（ブリンゾラミド懸濁性点眼液）

承認番号	21900AMX00906000
薬価基準収載年月	2007年6月
販売開始年月	2002年12月
国際誕生年月	1998年4月
再審査結果年月	2012年3月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な腎障害のある患者〔使用経験がない。本剤及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	エイゾプト [®] 懸濁性点眼液1%
有効成分の名称	ブリンゾラミド
1 mL中含量	10mg
添加物	カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、D-マンニトール、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤2成分、等張化剤
pH	約7.5
浸透圧比	0.9～1.2 (0.9%塩化ナトリウム液に対する比)
色調・性状	白色～微黄白色の無菌懸濁性点眼液

【効能・効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

通常、1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には1回1滴、1日3回点眼することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝障害のある患者〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。〕
- 角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者〔安全性は確立していない。角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、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おそれがあるので注意すること。
重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。

- 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

3. 相互作用

【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）：アセタゾラミド等	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン（大量投与）	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おそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液のpHを低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

4. 副作用

国内の第Ⅱ相用量反応試験において、副作用は8.7%（6/69）に認められた。副作用は、角膜炎（1.4%）、眼充血（1.4%）、眼痛（1.4%）、嘔気（1.4%）、疲労（1.4%）、赤血球数の減少（1.4%）であった。

また、海外の臨床試験において、副作用は20.4%（354/1733）に認められ、主な副作用は、眼局所における霧視（5.1%）、不快感（2.8%）、異物感（1.7%）、充血（1.3%）、眼痛（1.0%）であり、眼局所以外では、味覚倒錯（7.9%）、頭痛（1.2%）であった（承認時）。

市販後調査において、副作用は11.5%（56/486）に認められ、主な副作用は、点状角膜炎（2.1%）、眼瞼炎（1.2%）、角膜びらん（1.2%）、霧視（1.2%）、眼刺激（1.0%）、角膜障害（1.0%）であった（再審査終了時）。

その他の副作用^{注1)}

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}
眼		霧視、眼瞼炎、乾燥感、異物感、充血、眼脂、不快感、眼痛、眼刺激、そう痒感、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、角膜炎、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜びらん等）、べとつき感、流涙	角結膜炎、複視	角膜浮腫
消化器		下痢、口内乾燥、消化不良、嘔気		
皮膚		脱毛、皮膚炎	蕁麻疹	発疹
その他	味覚異常（苦味、味覚倒錯等）	頭痛、鼻炎、胸部痛、めまい、呼吸困難、咽頭炎、うつ病、鼻出血、咳嗽	緊張亢進、腎疼痛、疲労、赤血球数の減少、耳鳴	感覚鈍麻

注1) 発現頻度は本剤の承認時までの国内外の臨床試験および特別調査の結果を合わせて算出した。

注2) 国内の自発報告で認められている副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で胎盤を通過することが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路
点眼用にのみ使用すること。
- (2) 投与时
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
 - 1) 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
 - 2) 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。
 - 3) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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。

- 4) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも10分以上間隔をあけてから点眼すること。
- 5) 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、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15分以上経過後装用すること¹⁾。

【薬物動態】

日本人の健常志願者（男女）の両眼に本剤を1回1滴、1日2回、12週間点眼した時の赤血球中におけるプリンゾラミド濃度は18.4 $\mu\text{mol/L}$ 、主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミド濃度は定量限界（0.16 $\mu\text{g/mL}$ ）以下であり、赤血球中全炭酸脱水酵素（CA）及びⅡ型炭酸脱水酵素（CA-Ⅱ）活性は、それぞれ投与前の約51%及び約24%であった。また、赤血球中薬物濃度及びCA活性に性差は認められなかった²⁾。

（参考）

- (1) 外国人の中程度腎障害患者（クレアチニンクリアランス値：30～60 mL/min/1.73 m²）にプリンゾラミド1 mgを1日2回60週間経口投与した時、定常状態における赤血球中のプリンゾラミド及び主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミドの濃度は29.6 $\mu\text{mol/L}$ 及び42.3 $\mu\text{mol/L}$ であり、赤血球中全CA及びCA-Ⅱ活性は投与前の約24%及び約3%であった³⁾。
- (2) 外国人の緑内障患者の両眼に本剤を1回1滴、1日2回又は1日3回、18ヵ月間点眼した時の赤血球中プリンゾラミド濃度は、両投与方法で17.1 $\mu\text{mol/L}$ であり、N-デスエチルプリンゾラミド濃度は2.52 $\mu\text{mol/L}$ （1日2回）及び5.85 $\mu\text{mol/L}$ （1日3回）であった。また、18ヵ月後の赤血球中全CA活性は、投与前の約45%（1日2回）及び約49%（1日3回）であり、両投与方法の間で有意な差はなかった。赤血球中のCA-Ⅱ活性は、3ヵ月後では約41%（1日2回）及び約28%（1日3回）であったが、18ヵ月後では約18%（1日2回）及び約23%（1日3回）で両投与方法間で有意な差は認められなかった^{4), 5)}。

【臨床成績】

- (1) 国内で実施された臨床試験⁶⁾
原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者68例を対象とし、無作為化非盲検法で実施した用量反応試験において、眼圧下降率は、0.25%群13.4%、0.5%群14.9%、1%群17.9%、2%群18.2%で、有意な用量反応性が認められ、眼圧下降効果は1%群でプラトーに達していた。
- (2) 外国で実施された臨床試験
 - 1) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とし、二重盲検法で実施した用量反応試験において、眼圧下降率は、プラセボ群4.8%、0.3%群11.9%、1%群16.1%、2%群16.1%、3%群15.4%で、有意な用量反応性が認められ、眼圧下降効果は1%群でプラトーに達していた⁷⁾。
 - 2) 開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした、ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液との二重盲検比較試験において、本剤1日2回単独投与時の眼圧下降値は、

3.4～5.7mmHg（各測定時点における平均値）であり、ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液と同等（非劣性）であった^{8),9)}。チモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との併用療法による開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたドルゾラミド塩酸塩2%点眼液との二重盲検比較試験において、本剤1日2回投与時の眼圧下降値は、3.6～5.3mmHg（各測定時点における平均値）であり、ドルゾラミド塩酸塩2%点眼液と同等（非劣性）であった¹⁰⁾。本剤の眼圧下降効果は、18ヵ月間の長期投与においても減弱しなかった⁵⁾。

- 3) 本剤単独投与時の眼圧下降値は、1日2回投与で3.4～5.7mmHg（各測定時点における平均値）、1日3回投与で4.1～5.6mmHg（各測定時点における平均値）と同等（非劣性）であったが、1日3回投与の効果は若干高かった^{8),9)}。

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用¹¹⁾

レーザー線維柱帯形成術によって高眼圧症を誘発された12匹のカニクイザルにおいて、プリンゾラミド1%懸濁液を1日2回点眼したところ、投与1、3、6及び12時間後の眼圧は24.7%、35.8%、26.5%及び23.5%下降した。

2. 炭酸脱水酵素阻害作用¹²⁾

本剤はⅡ型炭酸脱水酵素（CA-Ⅱ）に親和性が高く、Ⅰ型炭酸脱水酵素に比べ約95倍の結合能を示した。

3. 作用機序^{13)～16)}

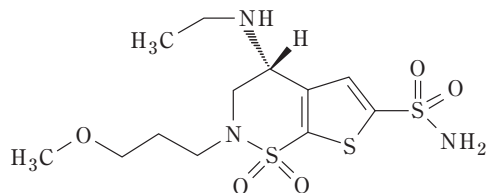
炭酸脱水酵素（CA）は多くの全身組織に存在し、CO₂の加水反応及び炭酸の脱水という可逆性の反応を触媒する。ヒトの眼には複数の炭酸脱水酵素アイソザイムが存在するが、プリンゾラミドは最も活性の高いCA-Ⅱを選択的に阻害する。プリンゾラミドは目の毛様体中のCA-Ⅱを阻害し、HCO₃⁻の生成速度を低下させ、それに伴い、Na⁺及び水の後房への輸送を抑えることにより房水の分泌を抑制し、その結果眼圧を下げると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プリンゾラミド（brinzolamide）

化学名：(R)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2H-thieno[3,2,e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide

構造式：



分子式：C₁₂H₂₁N₃O₅S₃

分子量：383.51

融点：約131℃

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

5mL×10本

【主要文献】

- 1) Christensen MT, et al. : CLAO J., **24**(4), 227-231, 1998
- 2) 社内資料：外国人患者における長期単独点眼による赤血球中薬物濃度及び炭酸脱水酵素活性
- 3) 社内資料：外国人中程度腎障害患者における反復経口投与時の薬物動態
- 4) 社内資料：日本人及び外国人健康成人における経口投与及び点眼による薬物動態
- 5) March WF, et al. : Am. J. Ophthalmol., **129**(2), 136-143, 2000
- 6) 北澤克明 他：日本眼科紀要, **54**(1), 65-73, 2003
- 7) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験
- 8) Sall K, et al. : Surv. Ophthalmol., **44**(Suppl 2), S155-S162, 2000
- 9) Silver LH, et al. : Am. J. Ophthalmol., **126**(3), 400-408, 1998
- 10) Michaud JE, et al. : Am. J. Ophthalmol., **132**(2), 235-243, 2001
- 11) 社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用
- 12) 社内資料：ヒトⅠ型及びⅡ型炭酸脱水酵素に対する結合能
- 13) 中島正之：あたらしい眼科, **10**(6), 959-964, 1993
- 14) Millar C, et al. : In Tasman W, et al. eds. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, **Vol.2**, Chap. 6, 1-51, Lippincott-Raven, New York, 1995
- 15) Maren TH : J. Exp. Zool., **279**(5), 490-497, 1997
- 16) 佐藤清二：小児科診療, **54**(7), 1513-1520, 1991

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

(02)

*製造販売（輸入）

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

炭酸脱水酵素阻害剤／ β 遮断薬配合
緑内障・高眼圧症治療剤

日本標準商品分類番号
871319

貯法	遮光・室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示（2年）

処方箋医薬品[※]

アゾルガ[®] 配合懸濁性点眼液

AZORGA[®] Combination Ophthalmic Suspension

（プリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合懸濁性点眼液）

承認番号	22500AMX01809000
薬価基準収載年月	2013年11月
販売開始年月	2013年11月
国際誕生年月	2008年11月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔 β -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕
- コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔 β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な腎障害のある患者〔使用経験がない。プリンゾラミド及びその代謝物は、主に腎より排泄されるため、排泄遅延により副作用があらわれるおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	アゾルガ [®] 配合懸濁性点眼液
有効成分の名称	プリンゾラミド／日局チモロールマレイン酸塩
1 mL中の含量	プリンゾラミド10mg／日局チモロールマレイン酸塩6.8mg（チモロールとして5mg）
添加物	ベンザルコニウム塩化物液、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、塩化ナトリウム、pH調節剤2成分
pH	6.7～7.7
浸透圧比	0.9～1.2（0.9%生理食塩液に対する比）
色調・性状	白色～微黄白色の無菌懸濁性点眼液

【効能・効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1回1滴、1日2回点眼する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肺高血圧による右心不全のある患者〔 β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- うっ血性心不全のある患者〔 β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。〕
- 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- コントロール不十分な糖尿病のある患者〔低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。〕
- 肝障害のある患者〔使用経験が少なく、安全性は確立していない。〕

- 角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者〔安全性は確立していない。角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤は1mL中にプリンゾラミド10mgとチモロールマレイン酸塩6.8mg（チモロールとして5mg）を含む配合点眼液であり、プリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤又は β -遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。
- 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

3. 相互作用

本剤の配合成分であるプリンゾラミドは、主としてCYP3A4によって代謝され、またCYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9によっても代謝される¹⁾。一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される²⁾。

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジベプリル塩酸塩	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 メトプロロール	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ので、心機能に注意する。	相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤：キニジン 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）の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素であるP450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
炭酸脱水酵素阻害剤（全身投与）：アセタゾラミド等	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン（大量投与）	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おそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液のpHを低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

4. 副作用

国内で実施された第Ⅲ相臨床試験において、副作用は432例中46例（10.6%）に認められた。主な副作用は眼刺激15例（3.5%）、点状角膜炎14例（3.2%）、味覚異常6例（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

次のような副作用が発現するおそれがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 眼類天疱瘡（頻度不明）：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- 2) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）
- 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）
- 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
眼	眼刺激、点状角膜炎	霧視、角膜炎、結膜充血、眼痛、眼乾燥、眼そう痒症、羞明	眼の異物感、視力低下、視力障害、角膜びらん、角膜上皮障害、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、眼瞼下垂、眼脂、角膜知覚低下、眼底黄斑部の浮腫、混濁 ^{注2)} 、複視、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼の不快感、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、眼のべとつき感、流涙、前房のフレア、眼充血、強膜充血、眼瞼紅斑、角膜浮腫

種類／頻度	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
循環器			動悸、徐脈等の不整脈、低血圧、失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、血圧低下、血圧上昇
精神神経系			頭痛、めまい、不眠症、うつ病、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器			悪心、口渇、下痢、消化不良、口内乾燥、上腹部痛、腹痛
皮膚			発疹、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑
その他	味覚異常	異常感、頭位性回転性めまい、咳嗽、倦怠感、血中乳酸脱水酵素増加、血中カリウム増加、白血球数減少	不快、胸部圧迫感、脱力感、耳鳴、鼻炎、胸痛、呼吸困難、咽頭炎、緊張亢進、腎疼痛、疲労、過敏症、筋肉痛、鼻出血、感覚鈍麻、赤血球数の減少

注1) 外国で報告がある、又は本剤の個々の成分であるプリンゾラミドもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用。

注2) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用する場合、定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。プリンゾラミドでは、動物実験で胎盤を通過することが報告されている。また、チモロールマレイン酸塩では、動物実験で器官形成期のラットに500mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに1,000mg/kg/日又はウサギに200mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。プリンゾラミドでは、動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩では、ヒト母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

点眼用にはのみ使用すること。

(2) 投与時

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

- 1) 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- 2) 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。
- 3) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、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。
- 4) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも10分以上間隔をあけてから点眼すること。

- 5) 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、点眼時はコンタクトレンズをはずし、15分以上経過後装用すること³⁾。

【薬物動態】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）

日本人患者にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、本剤又はチモロール0.5%点眼液を1回1滴、1日2回8週間点眼したとき、点眼8週間後の血漿中チモロール濃度は本剤群（14例）で点眼前0.317ng/mL、点眼45分後1.23ng/mL、チモロール0.5%点眼液群（15例）で点眼前0.212ng/mL、点眼45分後1.03ng/mLであった⁴⁾。

2. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）

日本人患者（33例）に本剤を1回1滴、1日2回52週間点眼したとき、点眼52週間後の赤血球中プリンゾラミド濃度（点眼前）は23.3 μ mol/Lであった。また、点眼52週間後に主代謝物であるN-デスエチルプリンゾラミド（点眼前）が33例中32例に検出され、その赤血球中濃度は3.20 μ mol/Lであった⁵⁾。

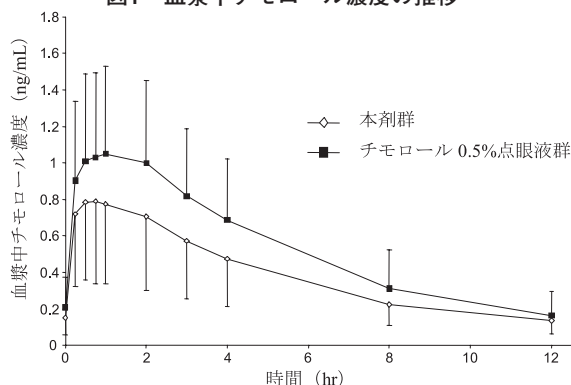
3. 海外で実施された臨床試験（薬物動態試験）

血漿中チモロール：

外国人健康被験者に本剤又はチモロール0.5%点眼液を1回1滴、1日2回13週間点眼したとき、点眼13週間後のCmaxは本剤群（23例）で0.824ng/mL、チモロール0.5%点眼液群（26例）で1.13ng/mLであった⁶⁾。

また、点眼13週間後のTmaxは本剤群（23例）で0.79時間、チモロール0.5%点眼液群（26例）で1.11時間であった⁶⁾。

図1 血漿中チモロール濃度の推移

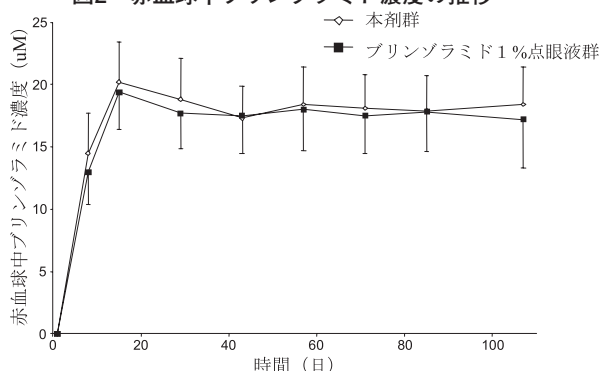


赤血球中プリンゾラミド：

外国人健康被験者にプリンゾラミド1mgを2週間経口投与した後、本剤又はプリンゾラミド1%点眼液を1回1滴、1日2回13週間点眼したとき、点眼13週間後のプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23例）で18.4 μ mol/L、プリンゾラミド1%点眼液群（26例）で17.2 μ mol/Lであった。

また、赤血球中N-デスエチルプリンゾラミド濃度（点眼前）は本剤群（23例）で1.57 μ mol/L、プリンゾラミド1%点眼液群（26例）で1.63 μ mol/Lであった⁶⁾。

図2 赤血球中プリンゾラミド濃度の推移



【臨床成績】

1. 国内で実施された臨床試験（優越性試験）⁷⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者301例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤（1日2回）又は対照薬（チモロール0.5%点眼液1日2回）を8週間点眼したとき、主要評価項目である8週11時（点眼2時間後）の本剤群の眼圧変化量は対照薬群よりも有意に大きく（最小二乗平均の群間差：-1.7mmHg、 $p < 0.0001$ 、対応のないt検定）、本剤のチモロール0.5%点眼液に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表1）。

表1 最終評価時（点眼後8週間）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（ITT：301例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=150)	チモロール群 (n=151)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.7 \pm 2.5	20.7 \pm 2.7
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5 \pm 3.3	19.2 \pm 3.3
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)}	-3.2	-1.5
[95%信頼区間]	[-3.6, -2.8]	[-1.9, -1.1]
群間差（本剤群-チモロール群） ^{b)}	-	-1.7
[95%信頼区間]	-	[-2.2, -1.2]

a) 平均値 \pm 標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

2. 国内で実施された臨床試験（非劣性試験）⁸⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障）又は高眼圧症患者309例を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽比較試験において、観察期にチモロール0.5%点眼液を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤（1日2回）又は対照薬（プリンゾラミド1%点眼液1日2回とチモロール0.5%点眼液1日2回の併用療法）を8週間点眼したとき、主要評価項目である8週11時（点眼2時間後）における眼圧変化量の投与群間差（本剤群-対照薬群）の97.5%片側信頼区間の上限は0.4mmHgで、非劣性の限界値である+1.1mmHgを下回り、本剤の併用療法に対する眼圧下降効果の非劣性が検証された（ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析）（表2）。

表2 最終評価時（点眼後8週間）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（PP：309例）

	眼圧値 (mmHg)	
	本剤群 (n=155)	併用療法群 (n=154)
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.8 \pm 2.6	20.8 \pm 2.6
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	17.5 \pm 3.0	17.6 \pm 3.2
眼圧変化量の最小二乗平均 ^{b)}	-3.4	-3.3
[95%信頼区間]	[-3.8, -3.1]	[-3.7, -2.9]
群間差（本剤群-併用療法群） ^{b)}	-	-0.1
[95%信頼区間]	-	[-0.7, 0.4]

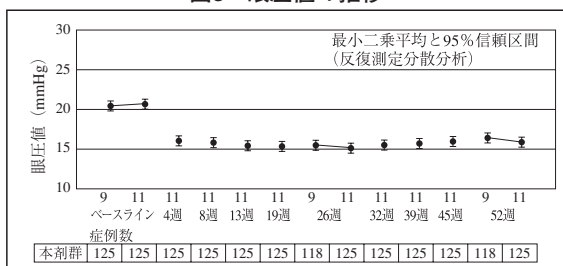
a) 平均値 \pm 標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析

3. 国内で実施された臨床試験（長期投与試験）⁹⁾

緑内障（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障）又は高眼圧症患者125例を対象とした第Ⅲ相オープンラベル試験において、前治療薬の休薬の後、本剤を1日2回52週間点眼したとき、4週から52週までの各観察時点における眼圧変化量は-5.7mmHg～-4.1mmHgであり、12ヵ月間を通してベースラインからの眼圧下降を示した（ $p < 0.0001$ 、対応のあるt検定）（反復測定分散分析）（図3）。

図3 眼圧値の推移



【薬効薬理】

1. ブリンゾラミド

(1) 眼圧下降作用⁽¹⁰⁾

レーザー線維柱帯形成術によって高眼圧症を誘発された12匹のカニクイザルにおいて、ブリンゾラミド1%懸濁液を1日2回点眼したところ、投与1、3、6及び12時間後の眼圧は24.7%、35.8%、26.5%及び23.5%下降した。

(2) 炭酸脱水酵素阻害作用⁽¹¹⁾

本剤はⅡ型炭酸脱水酵素（CA-Ⅱ）に親和性が高く、Ⅰ型炭酸脱水酵素に比べ約95倍の結合能を示した。

(3) 作用機序^{(12)～(15)}

炭酸脱水酵素（CA）は多くの全身組織に存在し、CO₂の加水反応及び炭酸の脱水という可逆性の反応を触媒する。ヒトの眼には複数の炭酸脱水酵素アイソザイムが存在するが、ブリンゾラミドは最も活性の高いCA-Ⅱを選択的に阻害する。ブリンゾラミドは眼の毛様体中のCA-Ⅱを阻害し、HCO₃⁻の生成速度を低下させ、それに伴い、Na⁺及び水の後房への輸送を抑えることにより房水の分泌を抑制し、その結果眼圧を下げると考えられている。

2. チモロールマレイン酸塩

(1) 眼圧下降作用⁽¹⁶⁾

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン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) β-受容体遮断作用⁽¹⁷⁾

ラット、イヌ、ネコにおいてイソプロテレノール（イソプレナリン）による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより3倍及び10倍強い。

(3) 作用機序⁽¹⁸⁾

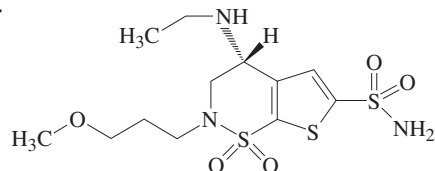
サルにおけるチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリンゾラミド（Brinzolamide）

化学名：(R)-4-(ethylamino)-3,4-dihydro-2-(3-methoxypropyl)-2H-thieno[3,2,e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxide

構造式：



分子式：C₁₂H₁₂N₃O₅S₃

分子量：383.51

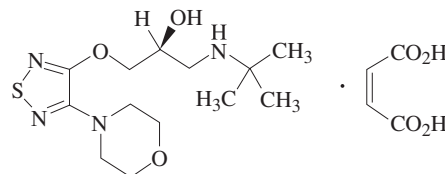
融点：約131℃

性状：白色～微黄白色の結晶又は粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

一般名：チモロールマレイン酸塩（Timolol Maleate）

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

構造式：



分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約197℃（分解）

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

【包装】

5mL×10本

【主要文献】

- 社内資料：ブリンゾラミドの代謝に関するチトクロームP-450分子種の同定
- Volotinen M et al. : Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther., **35**(7) 1135-1141, 2007
- Christensen MT, et al. : CLAO J., **24**(4), 227-231, 1998
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験（チモロール）
- 社内資料：日本人患者を対象とした臨床薬物動態試験（ブリンゾラミド）
- 社内資料：外国人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験（ブリンゾラミド及びチモロール）
- 社内資料：第Ⅲ相優越性試験（国内）
- 社内資料：第Ⅲ相非劣性試験（国内）
- 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験（国内）
- 社内資料：高眼圧サルにおける眼圧下降作用
- 社内資料：ヒトⅠ型及びⅡ型炭酸脱水酵素に対する結合能
- 中島正之：あたらしい眼科, **10**(6), 959-964, 1993
- Millar C, et al. : In Tasman W, et al.eds. Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Vol.2, Chap.6, 1-51, Lippincott-Raven, New York, 1995
- Maren TH : J. Exp. Zool., **279**(5), 490-497, 1997
- 佐藤清二：小児科診療, **54**(7), 1513-1520, 1991
- Vareilles P, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **16**(11), 987-996, 1977
- Hall RA, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., **213**, 251-263, 1975
- Miichi H, et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **24**(9), 1269-1275, 1983

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

(02)

*製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1



※2019年9月改訂（第17版、処方変更）
※2018年12月改訂

日本標準商品分類番号
871319

炭酸脱水酵素阻害剤/ β -遮断剤配合剤 緑内障・高眼圧症治療剤

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

コソプト®配合点眼液

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

コソプト®ミニ配合点眼液

COSOPT® ophthalmic solution

COSOPT® Mini ophthalmic solution

ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩点眼液

	コソプト 配合点眼液	コソプトミニ 配合点眼液
承認番号	22200AMX00308000	22700AMX00618000
薬価収載	2010年6月	2015年5月
販売開始	2010年6月	2015年6月
国際誕生	1998年2月	
再審査結果	2017年12月	

コソプト配合点眼液

貯法：気密容器、遮光、室温保存

使用期限：外箱及びラベルに記載（3年）

コソプトミニ配合点眼液

貯法：気密容器、遮光、室温保存

使用期限：外箱、アルミビロー及び容器に記載（3年）

注意：取扱い上の注意の項参照

Santen

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者[β -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。]
- 2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者[β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
- 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 重篤な腎障害のある患者[ドルゾラミド塩酸塩及びその代謝物は主に腎より排泄されるため、体内に蓄積が起こるおそれがある。]

※※〔組成・性状〕

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	ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩	
含量（1mL中）	11.13mg（ドルゾラミドとして10mg）／ 6.83mg（チモロールとして5mg）	
添加物	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-マニトール、pH調節剤
pH	5.5～5.8	
浸透圧比	0.4～0.5	0.95～1.25
性状	無色澄明、わずかに粘稠性のある無菌水性点眼剤	

〔効能・効果〕

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

単剤での治療を優先すること。

〔用法・用量〕

1回1滴、1日2回点眼する。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 肺高血圧による右心不全のある患者[β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 2) うっ血性心不全のある患者[β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- 4) コントロール不十分な糖尿病のある患者[低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]
- 5) 肝機能障害のある患者[使用経験がない。]
- 6) 眼内手術の既往等のある患者[角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は1mL中にドルゾラミドとして10mgとチモロールとして5mgを含む配合点眼液であり、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 2) 全身的に吸収され、 β -遮断剤又はスルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、注意すること。特に、重篤な副作用もしくは過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 4) 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。

3. 相互作用

本剤の配合成分であるドルゾラミドは、主としてCYP2C9、2C19及び3A4によって代謝される¹⁾。一方の配合成分であるチモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される²⁾。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オミデネバグ イソプロピル	チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。	機序不明
アドレナリン ジベペリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯 渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、 β -受容体遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β -遮断剤(全身投与)： アテノロール プロプラノロール 塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩等	眼圧下降あるいは β -遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤： キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害剤等	β -受容体遮断作用(例えば心拍数減少、徐脈)の増強が報告されている。	これらの薬剤は本剤の成分であるチモロールの薬物代謝酵素チトクロムP450(CYP2D6)を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
炭酸脱水酵素阻害剤(全身投与)： アセタゾラミド	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性がある。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン(大量)	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強される可能性がある。	経口炭酸脱水酵素阻害剤では次のようなことが報告されている。アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液のpHを低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

4. 副作用

臨床試験(治験)

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。主な副作用は眼刺激症状15例(7.9%)、角膜炎、頭痛各3例(1.6%)、結膜充血、点眼直後にみられる眼のかすみ各2例(1.1%)であった。

特定使用成績調査(再審査終了時)

総症例724例中、副作用が認められたのは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。

1) 重大な副作用

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

- (1)眼類天疱瘡(頻度不明)：結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。
- (2)気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全(いずれも頻度不明)
- (3)心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害(いずれも頻度不明)
- (4)全身性エリテマトーデス(頻度不明)
- (5)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(いずれも頻度不明)

2) その他の副作用

副作用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。

種類	頻度	頻度不明 ^{注)}	5%以上	1～5%未満
眼	角膜知覚低下、複視、霧視・視力低下等の視力障害、角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、眼乾燥感、眼痛、眼瞼下垂、眼脂、羞明、結膜浮腫、眼瞼発赤、眼瞼浮腫、白色の結膜下沈着物、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)、べとつき感	眼刺激症状(しみる・灼熱感・異物感・流涙・疼痛・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 (無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合)	眼底黄斑部に浮腫、混濁(定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと)			
循環器	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、動悸、徐脈等の不整脈、低血圧			
精神神経系	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、浮動性めまい、不眠			頭痛
消化器	下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛			
その他	脱力感、耳鳴、不快感、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			

発現頻度は承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。

注)本剤の個々の成分であるチモロールマレイン酸塩又はドルゾラミド塩酸塩で報告された副作用を含む。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。なお、本剤の成分であるドルゾラミド塩酸塩の動物実験(ウサギ、経口)において、母動物に代謝性アシドーシスを生じる用量を投与したとき、胎児の中軸骨格奇形が報告されている。〕

2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

(参考)

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

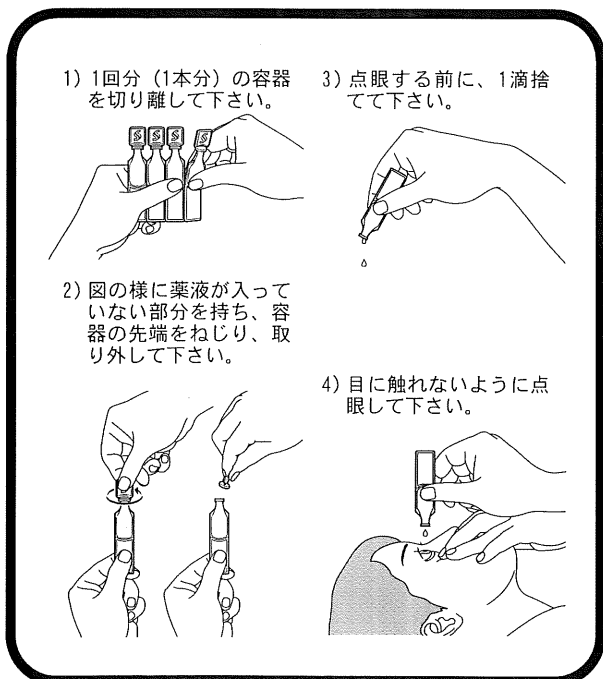
7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- 1) 点眼に際しては、原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼すること。
- 2) 本剤投与により高度の流涙を伴う眼刺激症状が発現した場合には、薬剤が洗い流され、所期の効果が得られないことがある。
- 3) 他の点眼剤と併用する場合には少なくとも5分間の間隔をあけて投与すること。
- 4) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。
- 5) 使用の際は、最初の1滴は点眼せずに捨てること(開封時の容器破片除去のため)。(コソプトミニ配合点眼液のみ)
- 6) 二次汚染防止の保存剤を含有しない、一回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。(コソプトミニ配合点眼液のみ)

コソプトミニ配合点眼液の点眼方法



**〔薬物動態〕

1. 全血中及び血漿中濃度³⁾

本剤を健康成人8例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 $39.4 \pm 10.7 \text{ ng/mL}$ 、血漿中チモロールの C_{max} は $1.32 \pm 0.583 \text{ ng/mL}$ であった(平均値 \pm 標準偏差)。

2. 吸収・分布(参考)³⁾

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、虹彩及び毛様体に高濃度で分布した。

〔臨床成績〕

国内臨床試験⁵⁾

国内で実施された、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験[対照薬：0.5%チモロールマレイン酸塩1日2回(以下、チモロール群)、1%ドルゾラミド塩酸塩点眼液1日3回/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液1日2回併用(以下、併用療法群)]において、観察期に0.5%チモロールマレイン酸塩を1日2回4週間点眼した後、治療期に本剤1日2回及び各対照薬をそれぞれ8週間点眼したとき、点眼8週時の眼圧変化量の最小二乗平均は、本剤群、チモロール群及び併用療法群において、それぞれ -2.50 mmHg 、 -1.82 mmHg 及び -2.78 mmHg 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)(表1)。

表1 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]

平均値 \pm 標準偏差

〔薬効薬理〕

1. 眼圧下降効果⁶⁾

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. 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。

1) 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。白色及び有色ウサギを用いた試験において、虹彩・毛様体に対しては、ドルゾラミド塩酸塩0.1%溶液の1回1滴(50 μL)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⁷⁾。

2) β -受容体遮断作用

眼圧下降の正確な作用機序の詳細は明らかではないが、サル⁸⁾、健康成人⁹⁾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^{10), 11)}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。

3. その他

1) 血管拡張作用¹²⁾

ブタを用いた実験において、ドルゾラミド塩酸塩による血管拡張作用が認められている。

2) 眼血流への作用¹³⁾

正常眼圧緑内障患者にドルゾラミド塩酸塩1%1日3回を2週間点眼すると、網膜中心動脈の最低血流速度の上昇が報告されている。

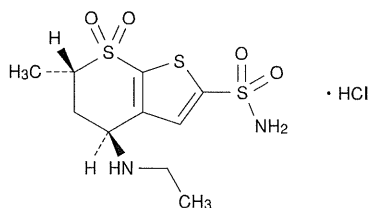
〔有効成分に関する理化学的知見〕

1) ドルゾラミド塩酸塩

一般名：ドルゾラミド塩酸塩(Dorzolamide Hydrochloride)

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

構造式：



分子式： $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3 \cdot \text{HCl}$

分子量：360.90

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

本品は薄めたアンモニア水(28)(13→400)に溶ける。旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ _{401.7}：-16.0～-17.5°(脱水物に換算したもの0.25g、水、25mL、100mm)。

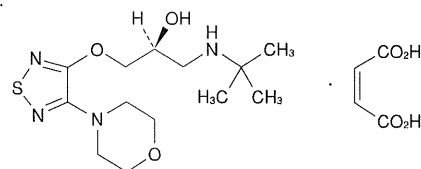
本品は結晶多形が認められる。

2) チモロールマレイン酸塩

一般名：チモロールマレイン酸塩(Timolol Maleate)

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

構造式：



分子式： $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

分子量：432.49

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

融点：約197℃(分解)

〔取扱い上の注意〕

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。

なお、アルミピロー包装を開封した製品から先に使用すること。(コソプトミニ配合点眼液のみ)

*〔包装〕

コソプト配合点眼液：

プラスチック点眼容器 5mL×10本

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)

〔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

〔主要文献及び文献請求先〕

＜主要文献＞

- Wong, B. K. et al. : ISSX Proceedings, **8**, 140(1995) [62132]
- Lennard, M. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **27**, 429(1989) [62141]
- CLF1点眼液の健康成人男性を対象とした薬物動態試験(社内資料) [66279]
- 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、2%ドルゾラミド塩酸塩点眼液、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を用いた有色ウサギにおける点眼時眼内分布試験(社内資料) [64121]
- 北澤克明他：日本眼科学会雑誌 **115**, 495(2011) [62681]
- サル及びウサギの高眼圧症モデル並びに正常眼圧ウサギにおける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用いた効力を裏付ける試験(社内資料) [64122]
- Sugrue, M. F. et al. : Curr. Eye Res., **9**, 607(1990) [62138]
- Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **24**, 1269(1983) [54285]
- 新家 真他：日本眼科学会雑誌 **84**, 1436(1980) [54286]
- 藤永 豊他：眼科臨床医報 **74**, 409(1980) [54279]
- 玉田康房他：日本眼科紀要 **31**, 1667(1980) [54287]
- Pedersen, D. B. et al. : Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., **243**, 163(2005) [62139]
- 江見和雄：あたらしい眼科 **18**, 255(2001) [62140]

＜文献請求先・製品に関するお問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 製品情報センター

〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町4-20

TEL 0120-921-839 06-6321-7056

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元 **参天製薬株式会社**
大阪市北区大深町4-20