

(報道発表用)

1	販 売 名	コソプト配合点眼液
2	一 般 名	ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩
3	申 請 者 名	萬有製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 mL 中にドルゾラミド塩酸塩 11.13 mg (ドルゾラミドとして 10 mg) 及びチモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg) を含有する点眼剤
5	用 法 ・ 用 量	1回1滴、1日2回点眼する。
6	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
7	備 考	本剤は、炭酸脱水酵素阻害剤であるドルゾラミド塩酸塩及び非選択的 β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を有効成分として含む、緑内障及び高眼圧症治療用配合点眼液である。 添付文書（案）を別紙として添付。

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

処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

コソプト®配合点眼液

COSOPT® Ophthalmic Solution

貯法：気密容器、遮光、室温保存
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩点眼液

日本標準商品分類番号

871319

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

【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〔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
剤形	点眼剤
有効成分の名称	ドルゾラミド塩酸塩／ 日本薬局方 チモロールマレイン酸塩
容量	5mL
含量：1mL中にドルゾラミド／チモロールとして	10mg／5mg
添加物	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、クエン酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム
pH	5.5～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
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）

- 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。〕
- 肝機能障害のある患者〔使用経験がない。〕
- 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

- 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。
- 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。
- 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
アドレナリン ジビペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン拮抗剤： 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）： アテロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール消石酸塩等	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。

添付文書（案）

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）： アセトゾラミド	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。

(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）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（いずれも頻度不明）

(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	頻度不明 ^(注)	5%以上	1～5%未満
過敏症	アレルギー性結膜炎		

眼	角膜知觉低下、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	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		
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		

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度・排泄

(1) ドルゾラミド塩酸塩

日本人健康成人に2.5%ドルゾラミド塩酸塩点眼液を1回1滴、1H3回、7日間点眼時の全血中濃度は試験第8日目に最高血中ドルゾラミド濃度1,028ng/mLに達し、それ以降の消失は非常に緩やかで消失半減期は約5カ月であった。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。また、試験第8日目までのドルゾラミドの尿中排泄量は全投与量の0.6%であった。³⁾

(注) 本剤の承認された用法・用量はドルゾラミド/チモロール(1mL中に10mg/5mg)として1回1滴、1H2回点眼である。

(2) チモロールマレイン酸塩

外国人健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後の涙嚢部圧迫処置の有無(n=20)及び閉陰処置の有無(n=16)による1時間後のチモロールの平均血漿中濃度を比較検討した。平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では、各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉陰処置群、無処置群では、各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた。⁴⁾

2. 吸収・分布(参考)

有色ウサギに2%ドルゾラミド塩酸塩/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1回点眼したとき、いずれの配合成分も前眼部及び後眼部の各眼組織(角膜、虹彩、毛様体、房水、水晶体、硝子体、網膜、脈絡膜及び強膜)に広範囲に分布した。また、両成分ともに前眼部の角膜、虹彩及び毛様体に高濃度で分布した。⁵⁾

【臨床成績】

国内で実施された、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第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1H2回(以下、チモロール群)、1%ドルゾラミド塩酸塩点眼液1H3回/0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液1H2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1H2回4週間点眼した後、治療期に本剤1H2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-2.50mmHg、-1.82mmHg及び-2.78mmHgであり、本剤のチモロールに対する優越性及び併用療法に対する非劣性が示された(ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析)(表1)。⁶⁾

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±標準偏差

【薬効薬理】

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作用が認められている。また、正常眼圧白色ウサギにおいても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作用が認められている。⁷⁾

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($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$)をあげる酵素である。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(50μL)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。⁸⁾

(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⁹⁾、健康成人¹⁰⁾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¹¹⁾、¹²⁾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：

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。¹³⁾

(2) 眼血流への作用：

正常眼圧緑内障患者にドルゾラミド塩酸塩1%1H3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。¹⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

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

化学名：(-)-(4S,6S)-4-Ethylamino-5,6-dihydro-6-methyl-4H-thieno

[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide monohydrochloride

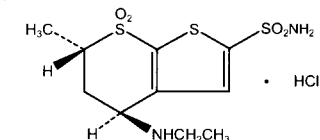
分子式：C₁₀H₁₆N₂O₄S₃・HCl

分子量：360.90

融点：約264°C(分解)

性状：白色の結晶性の粉末で、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(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

構造式：



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

分子式：C₁₃H₂₄N₄O₅S・C₄H₄O₄

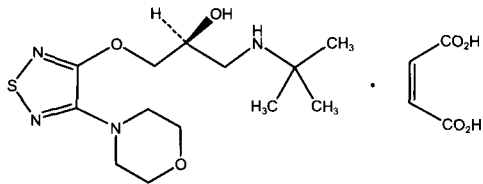
分子量：432.49

添付文書（案）

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。

構造式：



【包装】

コソプト®配合点眼液（5mL）：10瓶

【主要文献】

- 1) Wong, B.K. et al. : ISSX Proceedings, 8 : 140, 1995
- 2) Lennard, M.S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 27 (4) : 429, 1989
- 3) 北澤克明 他 : 臨床医薬, 9 (6) : 1309, 1993
- 4) Zimmerman, T. J. et al. : Arch. Ophthalmol., 102 (4) : 551, 1984
- 5) 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）
- 6) 緑内障及び高眼圧症患者を対象とした1% ドルゾラミド塩酸塩/0.5% チモロールマレイン酸塩の配合点眼液（MK-0507A）の第Ⅲ相二重盲検比較試験（社内資料）
- 7) 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）
- 8) Sugrue, M. F. et al. : Curr. Eye Res., 9 (6) : 607, 1990
- 9) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24 (9) : 1269, 1983
- 10) 新家 真 他 : 日本眼科学会雑誌, 84 (10) : 1436, 1980
- 11) 藤永 豊 他 : 眼科臨床医報, 74 (4) : 409, 1980
- 12) 玉田康房 他 : 日本眼科紀要, 31 (10) : 1667, 1980
- 13) Pedersen, D. B. et al. : Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 243: 163, 2005
- 14) 江見和雄 : あたらしい眼科, 18 (2): 255, 2001

【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ください。

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9：00～18：00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元 萬有製薬株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

® : Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.