

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

持続性 緑内障・高眼圧症治療剤

チモロールマレイン酸塩持続性点眼液

チモプトール® XE点眼液0.25%

チモプトール® XE点眼液0.5%

TIMOPTOL® XE ophthalmic solution

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	チモプトール XE 点眼液 0.25% : 1mL 中チモロールマレイン酸塩 3.42mg (チモロールとして 2.5mg) 含有 チモプトール XE 点眼液 0.5% : 1mL 中チモロールマレイン酸塩 6.84mg (チモロールとして 5.0mg) 含有
一般名	和名:チモロールマレイン酸塩 (JAN) 洋名: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:2006年2月16日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2006年6月9日(販売名変更による) 販売開始年月日:1999年11月26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8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	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	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	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
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	7
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	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
4. 吸収	14

5. 分布	14
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	18
11. その他	18
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	26
IX. 非臨床試験に関する項目	27
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
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	29
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	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30
XI. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
XIII. 備考	34
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	34
2. その他の関連資料	34

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

チモロールマレイン酸塩はMerck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (米国本社)の一部門、カナダフロスト社のWassonらにより合成され、1970年から1975年にかけて薬理学的特徴が明らかにされた。その後チモロールマレイン酸塩点眼液は、瞳孔径に影響を及ぼさずに眼圧下降効果を有し、かつ角膜知覚の低下、タキフィラキシー、眼刺激性もほとんど認められないことがフランスMSDシブレー研究所によって確認された。これらの裏付けのもとに、1976年米国本社のKatzらは、健康人で試験を行いその効果を確認した。

1977年 Zimmermanらが緑内障患者に対する使用経験を報告し、二重盲検試験でピロカルピン、アドレナリンよりも眼圧下降効果が強く、安全性が高いことを報告した。1978年には京都での国際眼科学会で高い評価を受け、また、米国において申請後6カ月半でFDAの承認を得たことも話題になった。

本邦においても、1981年6月にチモプトールが承認され、広く一般臨床の場で使用されている。しかし、チモプトール点眼液は1日2回点眼の必要があり、1日1回点眼での眼圧コントロールが患者の負担軽減につながるものとして、その開発が望まれていた。

チモプトールXE点眼液は、チモロールマレイン酸塩にケルコ社で開発されたGelrite(一般名:gellan gum)をゲル化剤として加えることで、1日1回点眼での眼圧コントロールを目的として開発された製剤であり、血中移行の低下及び総投与量の減少により全身性副作用の減少が期待されている。チモプトールXE点眼液の1日1回点眼がチモプトール点眼液の1日2回点眼に匹敵する有効性を有し、安全性が高いことから、海外においては、服薬コンプライアンスの向上が必要とされる患者への使用において、高い評価を得ている。

本邦において、チモプトールXE点眼液は1999年9月に萬有製薬(現MSD)が製造承認を受け、同年11月萬有製薬(現MSD)と参天製薬の併売により発売された。

その後、2014年8月にMSDから参天製薬に製造販売承認が承継され、参天製薬が販売している。

2. 製品の治療学的特性

1. 1日1回の点眼で、24時間にわたる眼圧下降効果が得られる。(V. 5. (4). 1) 有効性検証試験の項参照)
2. 1日2回チモロールマレイン酸塩点眼剤と同程度の眼圧下降効果を示す。
3. 長期にわたり眼圧下降効果が維持される。
4. 良好な視野維持効果が認められる。
5. 瞳孔径及び視力にほとんど影響を与えず、忍容性の良好な点眼剤である。(V. 5. (4). 1) 有効性検証試験の項参照)
6. 副作用発現率(臨床検査値異常変動を含む)は、承認時までの調査:8.5%(31/364例)であった。
重大な副作用は、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(以上、いずれも頻度不明)である。(VIII. 8 副作用の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は眼表面でゲル化するジェランガムを配合し、粘性をもたせている。

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	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材	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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

チモプトール® XE 点眼液 0.25%

チモプトール® XE 点眼液 0.5%

(2) 洋名

TIMOPTOL® XE ophthalmic solution 0.25%

TIMOPTOL® XE ophthalmic solution 0.5%

(3) 名称の由来

一般名チモロールマレイン酸塩 “TIMOLOL”の点眼用“OPTIC”であることから TIMOPTOL と命名された。

チモプトール XE 点眼液は従来のチモプトール点眼液よりも効果が持続する(extended efficacy)という製剤の特徴から、アルファベットの X と E を加え、チモプトール XE 点眼液と命名された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

チモロールマレイン酸塩 (JAN)

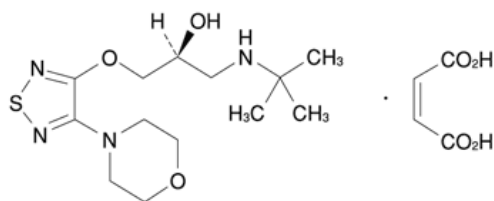
(2) 洋名(命名法)

Timolol Maleate (JAN)

(3) ステム

β 遮断剤: -olol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量: 432.49

5. 化学名(命名法)又は本質

(2S)-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

Timolol GS

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～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	局方の溶解性表現
エタノール(99.5)	やや溶けやすい
酢酸(100)	溶けやすい
水	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性

チモロールマレイン酸無水物は成り行き室温で保存したとき非吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 197°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa(-NH₂⁺)=約 9.2

(6) 分配係数^{1),2)}

(pH, 水-オクタノール系)

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

(7) その他の主な示性値

旋光度 [α]_D²⁰: -5.7~-6.2° (乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	60 ヶ月	ポリエチレンバッグ プラスチックドラム	規格内*

* 測定項目: 性状、純度試験、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

日局「チモロールマレイン酸塩」による

<定量法>

日局「チモロールマレイン酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～わずかに白色を帯びた、わずかに粘性のある液、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

包装を識別する情報：キャップ天面に濃度の記載あり。

(4) 製剤の物性

	チモプトール XE 点眼液 0.25%	チモプトール XE 点眼液 0.5%
pH	6.5～7.5	
浸透圧比	0.9～1.1	
ゲル強度(g/cm ²)	50～105	

(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

	チモプトール XE 点眼液 0.25%	チモプトール XE 点眼液 0.5%
有効成分	1mL 中にチモロールマレイン酸塩 3.42mg (チモロールとして 2.5mg)を含有	1mL 中にチモロールマレイン酸塩 6.84mg (チモロールとして 5.0mg)を含有
添加剤	ジェランガム、トロメタモール、ベンゾドデシニウム臭化物、D-マンニトール	

(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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

チモプトール XE 点眼液 0.25%、0.5% 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	24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}

チモプトール XE 点眼液 0.25%

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験 (光)	25℃	60万lx・hr	点眼容器 (シュリンクラベル有り、 箱なし、遮光用透明投薬袋入り)	規格内 ^{※2}

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

※2 測定項目: 性状、pH、浸透圧比、ゲル強度、純度試験(類縁物質)、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: 2.5mL×10本 (投薬袋同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

緑内障、高眼圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、0.25%製剤を1回1滴、1日1回点眼する。

なお、十分な効果が得られない場合は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日1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」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〉

1) チモプトール XE 点眼液 0.5% (1日1回点眼) の有効性は、緑内障、高眼圧症患者 390 例 (有効性解析対象 350 例) を対象に全国 89 施設で実施された比較試験において、チモプトール点眼液 0.5% (1日2回点眼) と同等であることが認められている³⁾。長期投与試験を含む一般臨床試験は全国 29 施設で実施され、74.8% (95/127 例) の有効率を示した。

承認用法・用量における背景因子別全般改善度を次頁に示した。

2) 健康成人又は緑内障患者に点眼した場合、瞳孔径、視力にほとんど影響を及ぼすことなく、眼圧を下降させる^{4),5),6)}。

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		141	121	85.8
	女		159	121	76.1
年齢	20～29		7	4	57.1
	30～39		13	11	84.6
	40～49		53	42	79.2
	50～59		64	49	76.6
	60～69		116	98	84.5
	70～79		41	32	78.0
	80～89		6	6	100.0
		65歳未満 65歳以上		200 100	158 84
入院/外来	外来		298	241	80.9
	入院⇔外来		2	1	50.0
診断名	原発開放隅角緑内障		106	85	80.2
	高眼圧症		194	157	80.9
合併症	眼科的	無	197	159	80.7
		有	103	83	80.6
	全身的	無	218	172	78.9
		有	82	70	85.4
既往歴	眼科的	無	274	221	80.7
		有	26	21	80.8
	全身的	無	260	211	81.2
		有	40	31	77.5
併用薬	眼科的	無	245	194	79.2
		有	55	48	87.3
	全身的	無	239	191	79.9
		有	61	51	83.6
前治療薬	無		146	127	87.0
	有		154	115	74.7
投与期間	≤ 8週		170	135	79.4
	8週< ≤ 12週		91	78	85.7
	12週< ≤ 24週		22	15	68.2
	24週< ≤ 36週		17	14	82.4
	合計		300	242	80.7

(2) 臨床薬理試験⁷⁾

健康人を対象とし二重盲検法にてチモプトールXE点眼液0.25%及び0.5%を単回(8例)又はチモプトールXE点眼液0.5%を7日間連続点眼(6例)した結果、試験中に認められた副作用の主な症状は一過性の軽度の霧視であり、用量依存性は認められなかった。他に眼局所の副作用としてそう痒感、べたつき、結膜充血、眼瞼発赤がみられ、全身性の副作用として心電図所見でT波の平低傾向、洞性徐脈が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。臨床検査値においては、チモプトールXE点眼液との関連性が否定できない異常変動は認められなかった。以上の結果より、0.5%濃度までの単回点眼投与時及びチモプトールXE点眼液0.5%の1日1回7日間連続点眼時の安全性、忍容性に問題のないことが確認された。また、1日1回点眼で眼圧下降作用が24時間持続することが示された。

(3) 用量反応探索試験⁸⁾

国内第Ⅱ相試験

原発開放隅角緑内障患者又は高眼圧症患者102例(有効性解析対象89例)を対象に、全国29施設でチモプトールXE点眼液0.25%又は0.5%を1日1回、8週間連続投与した。その結果、眼圧下降率を指標にした有効性評価による有効率(「中等度改善」以上を有効)は0.25%で71.1%(32/45例)、0.5%で79.5%(35/44例)であった。副作用は101例中6例(5.9%)に認められ、主な副作用は角膜上皮欠損3.0%(3/101例)であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

チモプトール点眼液との比較試験(国内第Ⅲ相試験)³⁾

全国 89 施設において、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 390 例(有効性解析対象 350 例)を対象に、チモプトール XE 点眼液 0.5% を 1 日 1 回又はチモプトール点眼液 0.5% を 1 日 2 回、8 週間点眼し、眼圧下降値を基にした有効性評価により比較検討した。その結果、チモプトール XE 点眼液 0.5% 群の有効性評価対象例 173 例中「著明改善」は 122 例(70.5%)、「中等度改善」以上は 142 例(82.1%)であり、チモプトール点眼液 0.5% 群の評価対象例 177 例中「著明改善」は 120 例(67.8%)、「中等度改善」以上は 150 例(84.7%)であった。両群間の「中等度改善」以上についてハンディキャップ方式を用いた同等性の検定を行ったところ、同等であることが立証された($p=0.030$)。また、Wilcoxon 検定では両群間に有意差は認められなかった($p=0.7387$)。

副作用はチモプトール XE 点眼液群の 192 例中 19 例(9.9%)に認められ、主な副作用は結膜充血 6 件であった。

2) 安全性試験⁸⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 45 例を対象に、チモプトール XE 点眼液 0.25% 又は 0.5% を第Ⅱ相試験に引き続いて 16 週間、計 24 週間連続投与した。いずれの濃度においても投与期間中良好な眼圧下降作用が認められ、安全性においても重篤な副作用は認められなかった。

(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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

β-遮断剤

一般名：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：眼部交感神経系のβ-受容体

作用機序：眼圧下降作用機序の詳細は明らかではないが、サル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^{4),11)}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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 眼圧下降作用¹²⁾

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た。

2) β-受容体遮断作用¹³⁾¹⁴⁾

ラット、イヌ、ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合、イソプレナリンにより惹起された心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加は著明に抑制され、チモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用はピンドロールと同程度、プロプラノロールより数倍強力であった。またチモロールマレイン酸塩は有意の内因性交感神経刺激作用、直接心筋抑制作用、局所麻酔作用を示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

原発開放隅角緑内障および高眼圧症患者(26例)にチモプトールXE点眼液0.5%を1回1滴点眼した結果、眼圧下降効果は点眼1時間後からみられ24時間後においても優れた眼圧下降効果(2.4 mmHg下降)がみられた¹⁵⁾。

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

〈参考〉

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、涙嚢部圧迫処置の有無(n=20)及び閉瞼処置の有無(n=16)による1時間後の平均血漿中濃度を比較検討した。その結果、平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉瞼処置群、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¹⁶⁾(外国人データ)。

また、健康成人男性(6例)に0.5%の本剤(1日1回点眼)又はチモプトール点眼液0.5%(1日朝夕の2回点眼)をクロスオーバー法により8日間点眼した後の最高血漿中濃度の平均は、本剤では0.28ng/mL、チモプトール点眼液では朝夕それぞれ0.46ng/mL及び0.35ng/mLであった(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

該当資料なし

〈参考〉健康成人に5mg、10mg、20mgを単回経口投与したとき血中消失半減期は約2.8時間であった¹⁷⁾。

(4) クリアランス

該当資料なし

〈参考〉静脈内投与では、7.3mL/min/kgであった¹⁸⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参考〉静脈内投与では、3.5L/kgであった¹⁹⁾。

(6) その他

特になし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

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

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

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

(3)乳汁への移行性

〈参考〉

出産後より0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を点眼していた授乳婦(34歳)に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液1滴を片眼に1回点眼したところ、点眼後1.5時間の血漿中に0.93ng/mL、母乳中に5.6ng/mLのチモロールが認められた²⁾(外国人データ)。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

〈参考〉

1)眼組織中濃度(白色ウサギ)²¹⁾

白色ウサギに1.0% ¹⁴C-チモロールマレイン酸塩点眼液40μLを片眼に1回点眼後の組織内濃度を次表に示す。点眼後20分では角膜が最も高く、以下前部強膜、虹彩、結膜、毛様体、房水の順であり、網脈絡膜、水晶体、視神経、後部強膜への分布は少なく、硝子体ではほとんど検出されなかった。角膜、房水、虹彩、毛様体からの消失速度は、ほぼ等しかった。また、肝、血漿への移行量は低いことが示された。

1.0% ¹⁴C-チモロールマレイン酸塩点眼液1回点眼時の組織内濃度(白色ウサギ)

組 織	標識化合物濃度 (μg/g)							
	点眼後の時間							
(n=3)	20min	40min	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	7hr
角 膜 上 皮	37.00	24.08	17.65	13.70	7.87	4.77	3.75	0.67
角 膜 実 質	31.61	20.68	14.63	9.11	6.33	3.28	3.05	0.47
房 水	2.72	2.92	2.41	1.38	0.66	0.50	0.17	0.02
虹 彩	5.59	3.67	3.35	1.62	0.93	0.66	0.34	0.03
毛 様 体	2.76	1.60	1.34	0.50	0.30	0.18	0.10	0.02
結 膜	3.25	9.13	1.96	1.72	1.23	0.81	0.54	0.61
外 眼 筋	0.90	5.53	1.04	0.86	0.34	0.15	0.10	0.05
前 部 強 膜	6.74	4.54	2.62	1.40	0.77	0.61	0.46	0.13

後部強膜	0.57	0.44	0.32	0.23	0.09	0.12	0.04	0.02
水晶体	0.13	0.17	0.16	0.20	0.13	0.21	0.08	0.03
硝子体液	0.02	0.02	0.02	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00
網膜・脈絡膜	0.18	0.14	0.15	0.11	0.04	0.03	0.02	0.01
視神経	0.12	0.18	0.05	0.04	0.02	0.09	0.01	0.01
血漿	0.02	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01
肝	0.16	0.27	0.36	0.36	0.29	0.31	0.36	0.30

2)眼組織中濃度(有色ウサギ)²¹⁾

有色ウサギに1.0% ¹⁴C-チモールマレイン酸塩点眼液 40 μ Lを片眼に1回点眼後の組織内濃度を次表に示す。メラニン色素を含まない組織での分布及び濃度推移は白色ウサギと同等であった。一方、メラニン色素を含む虹彩、毛様体、網脈絡膜には白色ウサギと比べて高濃度の分布が認められ、これら組織からの消失も緩慢であった。

1.0% ¹⁴C-チモールマレイン酸塩点眼液1回点眼時の組織内濃度(有色ウサギ)

組 織	標識化合物濃度 (μ g/g)									
	点眼後の時間									
	(n=5)	20min	1hr	2hr	5hr	10hr	24hr	72hr	14days	21days
角膜上皮	28.45	17.59	9.52	2.54	0.24	0.31	0.07	0.01	0.01	0.00
角膜実質	27.73	13.38	6.77	1.58	0.23	0.23	0.06	0.01	0.01	0.00
房水	1.96	1.56	0.77	0.12	0.02	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
虹彩	6.39	13.67	18.11	10.84	5.67	4.47	2.64	0.03	0.10	0.03
毛様体	3.08	6.73	8.92	8.66	3.83	5.98	2.81	0.12	0.10	0.06
結膜	11.22	1.35	2.41	0.17	0.31	0.30	0.02	0.01	0.00	0.00
外眼筋	2.29	0.52	0.50	0.04	0.06	0.08	0.01	0.00	0.00	0.00
前部強膜	13.03	7.94	6.14	2.82	1.32	1.64	1.00	0.07	0.04	0.02
後部強膜	1.05	0.96	1.11	0.37	0.25	0.36	0.20	0.02	0.01	0.01
水晶体	0.03	0.06	0.09	0.09	0.04	0.07	0.02	0.00	0.00	0.00
硝子体液	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
網膜・脈絡膜	0.73	1.23	1.63	0.75	0.66	1.38	1.19	0.13	0.04	0.02
視神経	0.15	0.09	0.08	0.08	0.04	0.07	0.02	0.00	0.00	0.00
血漿	0.04	0.05	0.03	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
肝	0.12	0.37	0.31	0.24	0.22	0.20	0.12	0.02	0.01	0.01

3) 眼組織中濃度(白色ウサギ)

白色ウサギにチモプトルXE点眼液0.5%及びチモプトル点眼液0.5%をそれぞれ1滴点眼したとき、チモプトルXE点眼液0.5%点眼後の角膜、眼房水及び虹彩・毛様体中のチモロール濃度はいずれの測定時点においてもチモプトル点眼液0.5%と比べて高かった(p<0.01)が、濃度推移は同様であり消失過程に差異は認められなかった。

チモプトル点眼液0.5%点眼後の眼組織内濃度(白色ウサギ)

投与後時間 (分)	チモロール濃度(μg/g or mL)		
	角 膜	眼房水	虹彩・毛様体
10	24.56±9.10* ¹	0.83±0.33* ¹	1.67±0.56* ¹
30	17.25±8.46	1.44±0.89	1.68±1.03
60	12.80±5.21	1.25±0.64	1.18±0.50
120	7.26±2.44	0.65±0.23	0.68±0.28
240	2.87±2.04	0.22±0.16	0.40±0.29* ²

平均±標準偏差(24眼、*1:22眼、*2:23眼)

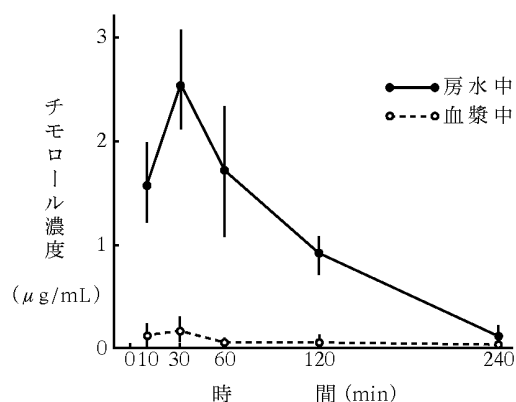
チモプトルXE点眼液0.5%点眼後の眼組織内濃度(白色ウサギ)

投与後時間 (分)	チモロール濃度(μg/g or mL)		
	角 膜	眼房水	虹彩・毛様体
10	52.74±14.39	1.43±0.46	4.40±2.74
30	45.83±16.13	3.46±1.49	4.62±1.89
60	29.75±11.26	2.77±1.24	3.35±1.35
120	19.05± 9.61	1.79±1.04	1.68±1.08* ¹
240	8.51± 6.53	0.68±0.60	1.50±1.25* ²

平均±標準偏差(24眼、*1:22眼、*2:23眼)

4) 血中濃度曲線¹²⁾

ウサギにおけるチモロールマレイン酸塩点眼時の房水・血漿中濃度の推移
(0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液 50μLを両眼に1回点眼)



(6) 血漿蛋白結合率

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

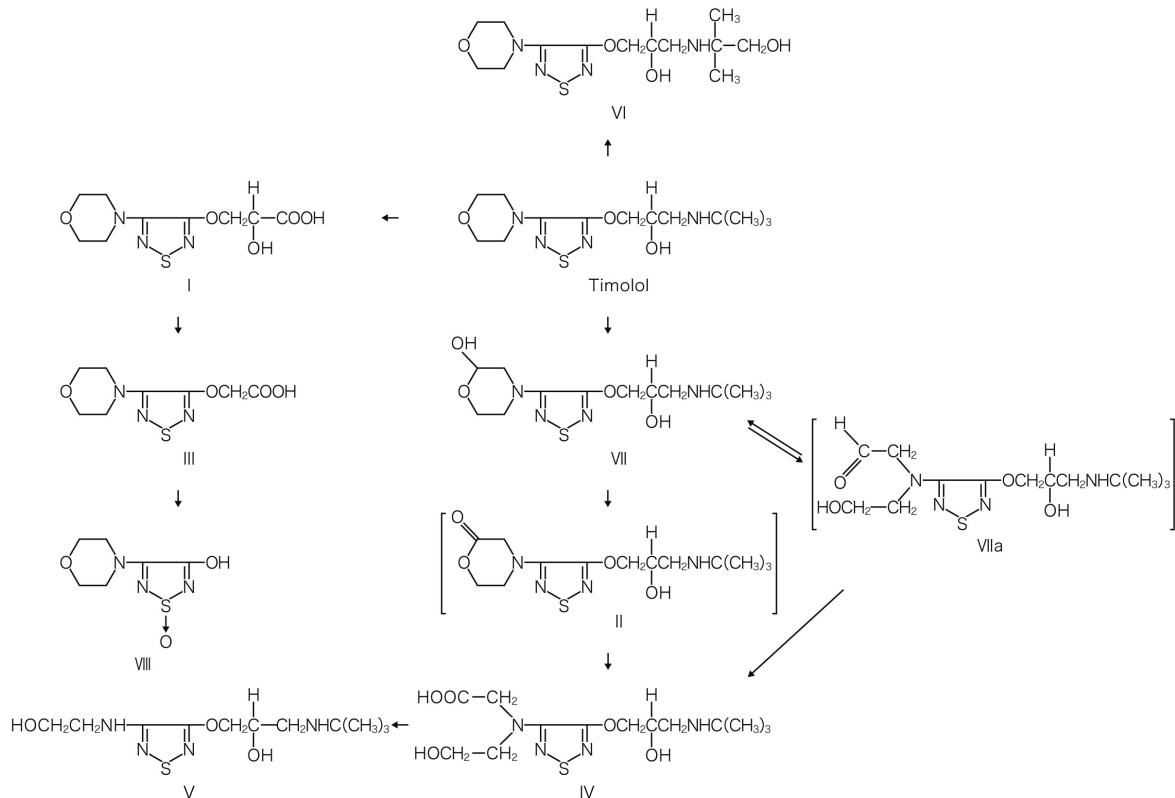
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

チモロールマレイン酸塩の一部は肝で代謝され、主として腎より排泄される。

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

チモロールの推定代謝経路 ²²⁾



(2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

主として CYP2D6 により代謝される ²³⁾ (*in vivo*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考〉

健康成人にチモロールを 5、10 及び 20mg 経口投与したとき、投与量の約 40% は初回通過にて除去された ¹⁷⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考〉

健康成人に ^{14}C -チモロールマレイン酸塩を経口投与した際に尿中へ排出される代謝物 V はチモロールの 1/7 の β-受容体遮断作用を有している(外国人データ)。(代謝物 V については「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照) ²⁴⁾。

7. 排泄

健康成人、緑内障患者に0.5%チモロールマレイン酸塩を1回2滴(800 μ g)点眼したとき、点眼量の12~88%が眼外にあふれ、投与後24時間までの尿中に排泄された未変化体は健康成人で18~76 μ g、緑内障患者で14~60 μ gであった²⁵⁾(外国人データ)。

〈参考〉

チモロールは代謝された後、主に腎から排泄されるが²⁵⁾、健康成人にチモロールを5、10及び20mg経口投与したとき、投与量の約17%はチモロールのまま腎排泄されることが報告されている¹⁷⁾。また、ヒト(5例)に¹⁴C-チモロール4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄の6~23%が未変化体であった(外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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 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]

〈解説〉

2.1 本剤の安全性を考慮し記載した。過去に本剤及びチモロールマレイン酸塩、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 FDAより報告されたチモロールマレイン酸塩点眼液の喘息発作による死亡例等(FDA Drug Bulletin 11(3):17-18,1981)の報告に基づき記載した。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では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用によって気管支平滑筋収縮作用が生じ、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。したがって、これらの患者には本剤を投与しないこと。

〔承認時より記載〕

2.3 FDAより報告されたチモロールマレイン酸塩点眼液の喘息発作による死亡例等(FDA Drug Bulletin 11(3):17-18,1981)の報告に基づき記載した。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)のある患者では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用による陰性変時・変力作用でこれらの症状が増悪するおそれがある。したがって、これらの患者には本剤を投与しないこと。

〔承認時より記載〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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。

8.2 縮瞳剤から本剤投与に切り替える場合、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。また、閉塞隅角緑内障に本剤を単独使用し眼圧上昇を来した例が報告されているので、閉塞隅角緑内障への使用に際しては縮瞳剤との併用が必要である。

〈解説〉

8.1 本剤を点眼した際に全身的に吸収され、 β -遮断剤の全身投与と同様に徐脈等の循環器症状又は喘息発作等の呼吸器症状などを来す可能性がある。これらの全身的副作用の発現を抑制するためには、本剤点眼後涙嚢部の圧迫及び閉瞼を行い、本剤の全身への移行を抑制することが有効である。

〔承認時より記載〕

8.2 閉塞隅角緑内障に本剤を単独使用し眼圧上昇を来した例が報告され、閉塞隅角緑内障への使用に際しては縮瞳剤との併用が必要であるとの報告がある²⁶⁾。

〔承認時より記載〕

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

肺高血圧症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。

〈解説〉

9.1.1 肺高血圧による右心不全のある患者では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用による陰性変時・変力作用で症状が増悪するおそれがあるので慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.2 うっ血性心不全のある患者では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用による陰性変時・変力作用で症状が増悪するおそれがあるので慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.3 β -遮断剤は β -受容体を遮断して細胞内へのカリウムの流入を抑制し、血清カリウム濃度を上昇させるとされている。血清カリウム濃度の上昇は心筋収縮の運動性に著しく影響を与える。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では、アシドーシスによる心筋収縮力の抑制が本剤により増強されるおそれがあるので慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.4 糖尿病患者にインスリン等を投与し、低血糖状態になった場合には、交感神経系の活動が亢進し、グルコースの生成を促進させるほか、頻脈、発汗等の症状を呈することがある。 β -遮断剤投与により、そのような症状の発現がマスクされ低血糖状態の発見が遅れる可能性がある。したがって、これらの患者に本剤を投与する際は血糖値に注意する等慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(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。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。

〈解説〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に関する安全性が十分検討されていないことから設定した。

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報の項参照

〔承認時より記載、2022年8月一部改訂〕

(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。ヒト母乳中へ移行することがある。

〈解説〉

授乳中の女性に投与した場合の安全性が十分検討されていないことから設定した。なお、チモロールマレイン酸塩はヒトで乳汁中への移行が報告されている。

〈参考〉 VII. 5. (3) 乳汁への移行性の項参照

〔1989年1月追加改訂、2022年8月一部改訂〕

(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。

〈参考〉 X II.2 海外における臨床支援情報の項参照

〔承認時より記載、2022年8月一部改訂〕

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

〈解説〉

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

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

〔承認時より記載〕

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP2D6によって代謝される。[16.4 参照]

〈解説〉

チモロールは、主としてCYP2D6によって代謝されることが知られている。したがって、CYP2D6阻害作用を有する薬剤を本剤と併用した場合、血中チモロール濃度が上昇する可能性がある。

〔2010年8月追加改訂〕

(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
カテコールアミン枯渇剤: レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、 β -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β -遮断剤 (全身投与): アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メプロロール酒石酸塩	眼圧下降あるいは β -遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤: ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	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。

〈解説〉

本剤とこれらの薬剤を併用した場合、相加的に作用が増強される、眼炎症性副作用の発現頻度が上昇する、あるいはチモロールマレイン酸塩の血中濃度が上昇する等の可能性があることから、併用注意に記載した。

〔CYP2D6 阻害作用を有する薬剤: 2007 年 4 月一部改訂
オミデネパグ イソプロピル: 2018 年 11 月追加改訂
上記以外の項目: 承認時より記載〕

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)

〈解説〉

11.1.1～11.1.5 国内及び国外の副作用発現状況に基づいて記載した。

[承認時より記載]

(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	灼熱感・かゆみ・異物感等の眼刺激症状	霧視・視力低下等の視力障害、角膜炎・角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、結膜充血、眼乾燥感	眼痛、眼瞼下垂、結膜浮腫、眼瞼炎、眼瞼浮腫、濾胞性結膜炎、眼脂、羞明	角膜知覚低下、複視、結膜炎、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{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
精神神経系			頭痛、めまい、不眠	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器			悪心	下痢、消化不良、腹痛、口渇
その他			不快、倦怠感	脱力感、耳鳴、筋肉痛、胸部圧迫感、発疹、咳

※ 副作用の項に記載の頻度は、本剤及びチモプトール点眼液の臨床試験結果のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

注1) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合

〈解説〉

副作用の項に記載の頻度は、本剤及びチモプトール点眼液の臨床試験結果のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

[角膜障害、眼瞼炎：2007年4月一部改訂

結膜炎：2010年8月追加改訂

腹痛、筋肉痛：2013年6月追加改訂

上記以外の副作用：承認時より記載]

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象症例 364 例中 31 例 (8.52%) に副作用の発現が認められ、その発現件数は 44 件であった。主な副作用は霧視、結膜充血、角膜上皮障害等であり、特に重篤なものはなかった。また、臨床検査値においては、薬剤との関連性が否定できない異常変動は認められなかった。

◆副作用一覧表(承認時社内集計)

副作用の種類		件数(%)	副作用の種類		件数(%)
眼局所	霧視	8(2.20)	眼局所	濾胞性結膜炎	1(0.27)
	結膜充血	7(1.92)		眼乾燥感	1(0.27)
	角膜上皮障害	7(1.92)		眼疲労感	1(0.27)
	眼刺激 症状	異物感		3(0.82)	眼脂
		膜の張った感じ	1(0.27)	徐脈	2(0.55)
		点眼時しみる	1(0.27)	血圧下降	1(0.27)
	結膜浮腫	3(0.82)	全身性	動悸	1(0.27)
	眼瞼浮腫	2(0.55)		不眠	1(0.27)
	眼瞼発赤	1(0.27)		点眼時の不快感	1(0.27)
	眼瞼炎	1(0.27)			
安全性評価対象例			364		
副作用発現例数(%)			31(8.52)		
副作用発現件数			44		

◆背景因子別・副作用の発現頻度一覧表(承認時社内集計)

背景別因子	要因		評価対象 例数	副作用発現			中止	
	例数	率(%)		件数	例数	率(%)		
性別	男		166	11	6.6	20	0	0
	女		198	20	10.1	24	3	1.5
年齢	65歳未満		242	24	9.9	36	2	0.8
	65歳以上		122	7	5.7	8	1	0.8
入院・外来	入院		14	1	7.1	1	0	0
	外来		348	30	8.6	43	3	0.9
	外来⇔入院		1	0	0	0	0	0
	入院⇒外来		1	0	0	0	0	0
診断名	POAG		128	12	9.4	16	2	1.6
	OH		235	19	8.1	28	1	0.4
	嚢性緑内障		1	0	0	0	0	0
合併症	眼科的	無	238	23	9.7	33	2	0.8
		有	126	8	6.3	11	1	0.8
	全身的	無	260	25	9.6	35	3	1.2
		有	104	6	5.8	9	0	0
併用薬	眼科的	無	298	25	8.4	35	2	0.7
		有	66	6	9.1	9	1	1.5
	全身的	無	291	26	8.9	36	3	1.0
		有	73	5	6.8	8	0	0
前治療薬	無	172	10	5.8	16	1	0.6	
	有	192	21	10.9	28	2	1.0	
投与濃度	0.25%		72	4	5.6	4	1	1.4
	0.5%		291	27	9.3	40	2	0.7
	0.25%→0.5%		1	0	0	0	0	0
投与期間	≤ 8週		218	21	9.6	27	3	1.4
	8週 < ≤ 12週		98	8	8.2	15	0	0
	12週 < ≤ 24週		28	1	3.6	1	0	0
	24週 < ≤ 36週		20	1	5.0	1	0	0
合計			364	31	8.5	44	3	0.8

POAG: 原発開放隅角緑内障、OH: 高眼圧症

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。

- ・点眼前にキャップをしたまま点眼容器を下に向け、1回振ること(何回も振る必要はない)。
- ・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囊内に点眼し、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、本剤を最後に点眼すること。その際、少なくとも10分以上間隔をあけること。やむを得ず本剤点眼後に他の点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼液が他の点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるので、十分な間隔をあけてから点眼すること。
- ・点眼直後、製剤の特徴として眼の表面で涙液と接触することにより点眼液がゲル化し、霧視又はべたつきが数分間持続することがあること。
- ・遮光して保存すること。

〈解説〉

- ・本剤はわずかに粘稠性があり、揺変性(チキソトロピー)があるため放置により粘性を増すが、振盪により再び流動性を増す。点眼時の滴下を容易にする目的で設定した。

〔承認時より記載〕

- ・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。

〔2010年8月追加改訂〕

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

〔承認時より記載、2022年8月一部改訂〕

- ・本剤は眼表面でゲル化するジェランガムを配合している。本剤点眼直後に他点眼剤を使用した場合、眼表面に存在するゲルにより他点眼剤の眼内吸収が抑制されるため、他点眼剤との併用により期待される薬効が十分得られないことが懸念されるため設定した。なお、国内での併用経験はないため、海外での用法・用量²⁷⁾及び使用経験²⁸⁾を参考とし、他点眼剤との点眼間隔を10分間とした。

〔承認時より記載、2022年8月 添付文書新記載要領に基づき重要な基本的注意から移動〕

- ・チモプトール XE 点眼液の特性として点眼直後に眼表面でゲル化が起るため、「霧視」又は「べたつき」を生じる可能性がある。そのため、点眼後の使用感についての注意を促す目的で設定した。

〔承認時より記載、2022年8月 添付文書新記載要領に基づき重要な基本的注意から移動〕

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

〔承認時より記載〕

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 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

チモロールマレイン酸塩は、中枢神経系、末梢神経系、自律神経系、循環器系、感覚器系、泌尿器系及び消化器系などに対し、薬効に関連する作用を除き、ほとんど影響を及ぼさないことが示されている。

(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

チモロールマレイン酸塩による主な症状は、マウスでは経口、腹腔内、皮下投与のいずれの場合にも、活動性の減少、鎮静、立毛、眼瞼下垂、呼吸緩徐、流涙、運動失調、振顫、呼吸困難、間代性痙攣、血涙、着色鼻汁などがみられ、皮下投与では注射部位の脱毛及び痂皮形成、腹腔内投与では伸張運動がみられた。ラットでは経口、腹腔内、皮下投与のいずれの場合にも、マウスと同様の症状がみられ、更に排尿増多や稀に異常呼吸音、また、経口投与にのみ流涎がみられた。

LD₅₀ (mg/kg)

動物種 性	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
投与経路 経口	1,137	1,254	1,050	1,028
腹腔内	300	304	381	381
皮下	805	845	881	982

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

雌雄各 10 匹のラットに 5.8、29、146、730mg/kg/day を 5 週間経口投与した試験において、29mg/kg/day 以下の用量では有害作用は認められていない。主な毒性所見として最高用量群に雌雄各一匹にのみ死亡例がみられたほか、流涎、眼瞼下垂、排尿増多、体重減少などが、また、肝、腎、脾の重量増加及び脾の極めて軽度のうっ血、白血球数の減少、血清アルカリフォスファターゼ活性の増加がみられている。146mg/kg/day 投与群では流涎、肝の重量増加がみられた。なお、顕微鏡検査では肝、腎の重量増加を説明する変化はみられていない。

雌雄各 2~4 匹のイヌに 2~400mg/kg/day を 3~12 週間経口投与した試験では、毒性症状として嘔吐、流涎、耳・歯肉の充血、瞬膜弛緩、眼瞼下垂、腎尿細管の変化などがみられ、200、400mg/kg/day で 2 匹が死亡したが、10mg/kg/day 以下の用量では心拍数減少が観察された以外に変化はみられなかった。

2) 慢性毒性

雌雄各 15 匹のラットに 10、30、100、300mg/kg/day を 25 週間経口投与した試験において、30mg/kg/day 以下の用量では有害作用は認められていない。主な毒性所見として最高用量群に流涎、活動性の減少、眼瞼下垂、排尿増多などが、また、肝、心、脾の重量増加及び脾の軽度のうっ血が認められている。

なお、顕微鏡検査では肝、心の重量増加を説明する変化はみられていない。

イヌに 5~25mg/kg/day を 54 週間経口投与した試験では、心拍数減少が観察された以外に変化はみられなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

マウス生涯投与試験において、チモロールマレイン酸塩の極めて高用量群(500mg/kg/day)で、血清プロラクチン値上昇に起因すると考えられる乳腺の腺癌の発生頻度の軽度増加がみられた。しかし、ラットを用いた試験(5～25mg/kg/day、104週経口投与)ではチモロールマレイン酸塩の投与に関する腫瘍発生は認められず、また、マウスを用いた試験(5～45mg/kg/day、81週経口投与)及び *in vitro* における Ames 試験、腫瘍性形質転換試験において発癌性及び変異原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

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

(6) 局所刺激性試験

眼刺激性

ウサギにチモプトールXE点眼液0.25%を1回20 μ L、1日3回、それぞれ左眼結膜嚢に28日間点眼した試験において、結膜に一過性の充血が認められた以外、眼科学的検査、病理組織学的検査及び体重に変化は認められなかった。

また、サルにチモプトールXE点眼液0.5%を1回20 μ L、1日2回、364日間(53週間)点眼した試験においても、一過性の閉眼、瞬目が認められた以外、眼科学的検査、病理組織学的検査において点眼に関連する変化は認められなかった²⁹⁾。サルにおけるチモプトールXE点眼液0.5%の強制劣化製剤を1回20 μ L、1日2回、28日間点眼した試験において、点眼直後に一過性の瞬目及び眼瞼縁の湿潤が認められたが、眼科学的検査、病理組織学的検査では点眼に関連する変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

チモロールマレイン酸塩による抗原性(ラット及びウサギ)は認められなかった。

組織障害性

白色ウサギの角膜上皮に上皮剥離部(フルオレセイン染色で直径7mm)を作製し、チモプトールXE点眼液0.25%又は0.5%、基剤(Gelrite)、生理食塩水を、雄5匹ずつに1回1滴(38又は41 μ L)、1日2回(6時間間隔)、角膜上皮損傷部がフルオレセインで染色されなくなるまで点眼した。その結果いずれの群においても48時間後には損傷部が消失し、角膜上皮損傷に及ぼす本剤の影響は認められなかった。チモプトールXE点眼液0.25%又は0.5%は、ウサギにおける角膜上皮損傷の修復に影響を与えないと考えられた。

網膜活動電位図に及ぼす影響

ウサギにチモロールマレイン酸塩を1及び5mg/kg/day、30日間静脈内投与した試験において、網膜活動電位、涙液分泌、眼底検査、肉眼的検査に異常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: 該当しない

有効成分: 劇薬

2. 有効期間

2年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

- ・凍結を避けて保存すること。
- ・外箱開封後は、遮光して保存すること。

IV. 6 製剤の各種条件下における安定性 の項参照

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド : なし
- ・くすりのしおり : あり
- ・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1993年6月(チモプトール XE 点眼液はブラジルで承認された。)

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

	チモプトール XE 点眼液 0.25%	旧販売名:チモプトール XE0.25%
承認年月日	2006年2月16日	1999年9月17日
承認番号	21800AMX10334000	21100AMZ00625000
薬価基準収載年月日	2006年6月9日	1999年11月26日
販売開始年月日	2006年7月頃	1999年11月26日

	チモプトール XE 点眼液 0.5%	旧販売名:チモプトール XE0.5%
承認年月日	2006年2月16日	1999年9月17日
承認番号	21800AMX10335000	21100AMZ00626000
薬価基準収載年月日	2006年6月9日	1999年11月26日
販売開始年月日	2006年7月頃	1999年11月26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
チモプトールXE 点眼液0.25%	1319702Q3037	1319702Q3037	102106601	620003857
チモプトールXE 点眼液0.5%	1319702Q4033	1319702Q4033	102107301	620003858

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) Tocco, D.J. et al.: J.Cardio.Pharm. 1980;2: 133-143 [54316]
- 2) Woods, P.B. et al.: J. Pharmacol. 1981;33: 172-173 [54423]
- 3) 北澤克明他: あたらしい眼科 1996;13: 143-154 [54518]
- 4) 藤永豊他: 眼科臨床医報 1980;74: 409-414 [54279]
- 5) 北沢克明他: 眼科臨床医報 1980;74(2): 158-162 [54280]
- 6) 瀬川雄三: 眼科臨床医報 1980;74(4): 415-421 [54281]
- 7) 北澤克明他: 臨床医薬 1995;11(9) :1817-1826 [54520]
- 8) 北澤克明他: あたらしい眼科 1995;12: 1793-1804 [54517]
- 9) Miichi, H. et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983;24: 1269-1275 [54285]
- 10) 新家真他: 日本眼科学会雑誌 1980;84: 1436-1446 [54286]
- 11) 玉田康房他: 日本眼科紀要 1980;31: 1667-1673 [54287]
- 12) Vareilles, P. et al.: Invest. Ophthalmol. Vis.Sci. 1977;16: 987-996 [54308]
- 13) Hall, R. A. et al.: Arch Int Pharmacodyn. 1975;213: 251-263 [54283]
- 14) Tanabe, K. et al.: 応用薬理 1979;17: 455-467 [54284]
- 15) 北澤克明他: あたらしい眼科 1995;12(10) :1607-1612 [54519]
- 16) Zimmerman, T. J. et al.: Arch. Ophthalmol. 1984;102: 551-553 [54290]
- 17) 田原一二他: 薬理と治療 1978;6: 385-397 [54309]
- 18) Hardman, J.G., et al.: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed, 1996;1786 :
The McGraw-Hill Companies.Inc. [54550]
- 19) Else, O.F. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1978;14: 431-434 [54427]
- 20) Lustgarten, J. S. et al.: Arch Ophthalmol 1983;101: 1381-1382 [54312]
- 21) Araie, M. et al.: Jpn. J. Ophthalmol. 1982;26: 248-263 [54293]
- 22) Tocco, D.J. et al.: Drug Metab.Dispos. 1980;8: 236-240 [54428]
- 23) Lennard, M. S. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1989;27: 429-434 [62141]
- 24) Wasson, B.K. et al.: J Med. Chem. 1980;23: 1178-1184 [54334]
- 25) Alvan G. et al.: Clin Pharmacokinet. 1980;5: 95-100 [54314]
- 26) 宇治幸隆他: 眼科臨床医報 1980;74: 1036-1042 [54292]
- 27) Physicians' Desk Reference (PDR) 53 Ed. 1999;1898-1901 [54479]
- 28) Adamsons, I., et al.: J. Glaucoma 1998;7: 253-260 [54552]
- 29) 池田孝則他: 基礎と臨床 1995;29(16) :4063-4070 [54516]

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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〕 緑内障、高眼圧症

〔用法・用量〕 通常、0.25%製剤を1回1滴、1日1回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日1回点眼する。

販売名	国名	規格	効能・効果	用法・用量
Timoptic-XE	アメリカ	0.25% 0.5%	高眼圧症、開放隅角緑内障	1回1滴、1日1回
	イギリス		高眼圧症、無水晶体眼を含む慢性開放隅角緑内障、続発緑内障	
	フランス		高眼圧症、慢性開放隅角緑内障	

上記各国を含め、世界各国で発売されている(2023年9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 (FDA、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。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。

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。ヒト母乳中へ移行することがある。

米国の添付文書 (2022年3月)

Pregnancy

Teratogenic Effects

Teratogenicity studies with timolol in mice, rats, and rabbits at oral doses up to 50 mg/kg/day (7,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) demonstrated no evidence of fetal malformations. Although delayed fetal ossification was observed at this dose in rats, there were no adverse effects on postnatal development of offspring. Doses of 1,000 mg/kg/day (142,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) were maternotoxic in mice and resulted in an increased number of fetal resorptions. Increased fetal resorptions were also seen in rabbits at doses of 14,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose, in this case without apparent maternotoxicity. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. TIMOPTIC-XE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers

Timolol maleate has been detected in human milk following oral and ophthalmic drug administration. Because of the potential for serious adverse reactions from TIMOPTIC-XE in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

オーストラリア分類

C (2023年9月)*

※ Prescribing medicines in pregnancy database より引用

〈参考: 分類の概要〉

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

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

・小児等に関する記載

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3月)

Pediatric Use

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

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