

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 2013 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XE点眼液0.25%「TS」

チモロールXE点眼液0.5%「TS」

TIMOLOL XE Ophthalmic Solution 0.25%「TS」

TIMOLOL XE Ophthalmic Solution 0.5%「TS」

チモロールマレイン酸塩持続性点眼液

剤形	点眼剤	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」 : 1mL 中にチモロールとして 2.5mg 含有 チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」 : 1mL 中にチモロールとして 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・ 発売年月日	<0.25%> 製造販売承認年月日 : 2013年8月15日 薬価基準収載年月日 : 2013年12月13日 発売年月日 : 2013年12月16日	<0.5%> 製造販売承認年月日 : 2013年8月15日 薬価基準収載年月日 : 2013年12月13日 発売年月日 : 2013年12月16日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:テイカ製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	テイカ製薬株式会社 学術部 TEL:076-431-1717 FAX:076-431-6707 医療関係者向けホームページ http://www.teika.co.jp/	

本 IF は 2021 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にて
ご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会 －

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	14
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	16
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	16
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与 ¹⁾	16
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	17
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	17
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	17
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	18
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	18
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	2. 毒性試験	18
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	X. 管理的事項に関する項目	19
5. 製剤の各種条件下における安定性 ²⁾	5	1. 規制区分	19
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	19
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	3. 貯法・保存条件	19
8. 溶出性	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	19
9. 生物学的試験法	7	5. 承認条件等	19
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	6. 包装	19
11. 製剤中の有効成分の定量法	7	7. 容器の材質	19
12. 力価	7	8. 同一成分・同効薬	19
13. 混入する可能性のある夾雑物	7	9. 国際誕生年月日	19
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
15. 刺激性	7	11. 薬価基準収載年月日	20
16. その他	7	12. 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
V. 治療に関する項目	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
1. 効能又は効果	8	14. 再審査期間	20
2. 用法及び用量	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
3. 臨床成績	8	16. 各種コード	20
VI. 薬効薬理に関する項目	9	17. 保険給付上の注意	20
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	XI. 文献	21
2. 薬理作用	9	1. 引用文献	21
VII. 薬物動態に関する項目	11	2. その他の参考文献	21
1. 血中濃度の推移・測定法	11	XII. 参考資料	22
2. 薬物速度論的パラメータ	11	1. 主な外国での発売状況	22
3. 吸収	11	2. 海外における臨床支援情報	22
4. 分布	11	XIII. 備考	23
5. 代謝	12	その他の関連資料	23
6. 排泄	12		
7. トランスポーターに関する情報	12		
8. 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

チモロールマレイン酸塩は1966年にカナダのMerck Frosst研究所のWassonらにより合成されたβ-遮断作用のみを示す強力なβ-遮断剤で、英国をはじめ世界95カ国以上で発売され、その有用性が認められている。

わが国では1981年にβ-遮断剤としては初めての緑内障に対する製造承認(MSD・チモプトール点眼液)が取得されて以後、広く一般臨床の場で使用されている。さらに本邦では1日2回点眼という患者の負担軽減を考慮し、1日1回点眼で眼圧コントロールが可能な、ゲル化剤を添加した持続性の点眼液が開発され1999年に上市された(MSD・チモプトールXE点眼液)。

チモロールXE点眼液0.25%「TS」及び同0.5%「TS」はテイカ製薬株式会社が後発医薬品として開発した医療用点眼液で、安定性試験、生物学的同等性試験等を実施の上、2013年8月に承認を取得し、2013年12月に薬価収載され同月に上市された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 緑内障、高眼圧症に適応を有する1日1回のチモロールマレイン酸塩点眼液で24時間の眼圧下降効果を示す。
2. 健康成人男性を対象とした薬力学的検証において、標準製剤と同等であることが確認された。
3. ウサギを用いた眼刺激性試験において、眼刺激度の評価区分では「ほとんど刺激性なし」に分類された。
4. 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
重大な副作用として、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、脳虚血、心停止、脳血管障害、全身性エリテマトーデスが報告されている。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」

チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」

(2) 洋名

Timolol XE Ophthalmic Solution 0.25%「TS」

Timolol XE Ophthalmic Solution 0.5%「TS」

(3) 名称の由来

「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(薬食審査発第 0922001 号、平成 17 年 9 月 22 日)に従い、「有効成分の一般名」+「剤型」+「含量」+「屋号」として設定した。XE は効果の持続を意味する **extended efficacy** より命名した。

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)

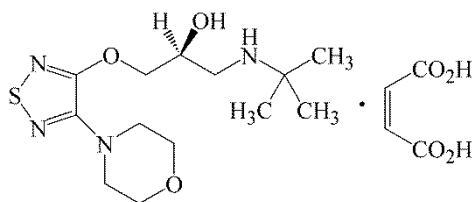
Timolol Maleate (JAN)

Timolol (INN)

(3) ステム

-olol : β -遮断剤(β -adrenoreceptor antagonists)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 432.49

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当なし

7. CAS 登録番号

26921-17-5

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

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。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性¹⁾

80%RH 以上でわずかに吸湿性が認められている。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 197°C (分解)(日局)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa₁(-COO⁻) : 6.3 (25°C)

pKa₂(-NH₂⁺) : 8.8 (25°C)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

pH : 3.8~4.3 (1→20mL)

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

日局「チモロールマレイン酸塩」に準ずる。

4. 有効成分の定量法

日局「チモロールマレイン酸塩」に準ずる。

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、規格及び性状

剤形:点眼剤

規格:1mL 中にチモロールとして 2.5mg 又は 5.0mg 相当量の日局チモロールマレイン酸塩を含有

性状:無色～微黄色澄明の液で、わずかに粘性がある

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当資料なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH :6.5～7.5

浸透圧比 :0.9～1.1

粘度 :11～15 mPa・s

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL 中にチモロールとして 2.5mg 及び 5.0mg 相当量の日局チモロールマレイン酸塩を含有する。

(2) 添加物

添加物として、ジェランガム、トロメタモール、D-マンニトール、ポリソルベート 80、ベンザルコニウム塩化物を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

(1) 加速試験による安定性

保存条件	40°C、75%RH
試験期間	6 ヶ月
測定時期	試験開始時、1、3 及び 6 ヶ月
試験項目	性状、確認試験、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、含量、粘度 ^{注)}

注) 粘度は、チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」の生物学的同等性試験製剤の粘度データより追加設定した。

【チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」】

試験項目	結果
性状	全ての測定時点において評価基準に適合した。
確認試験	全ての測定時点において評価基準に適合した。
浸透圧比	全ての測定時点において評価基準に適合した。
粘度	試験開始時及び 6 ヶ月後において評価基準に適合した。
pH	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性異物	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性微粒子	全ての測定時点において評価基準に適合した。
無菌試験	試験開始時及び 6 ヶ月後において評価基準に適合した。
含量	全ての測定時点において評価基準に適合した。

【チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」】

試験項目	結果
性状	全ての測定時点において評価基準に適合した。
確認試験	全ての測定時点において評価基準に適合した。
浸透圧比	全ての測定時点において評価基準に適合した。
粘度	試験開始時及び 6 ヶ月後において評価基準に適合した。
pH	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性異物	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性微粒子	全ての測定時点において評価基準に適合した。
無菌試験	試験開始時及び 6 ヶ月後において評価基準に適合した。
含量	全ての測定時点において評価基準に適合した。

(2) 長期安定性試験における安定性

保存条件	25°C、60%RH
試験期間	24 ヶ月
測定時期	試験開始時、3、6、9、12、18 ヶ月及び 24 ヶ月
試験項目	性状、確認試験、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、含量、粘度 ^{注)}

注) 粘度は、チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」の生物学的同等性試験製剤の粘度データより追加設定した。

IV. 製剤に関する項目

【チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」】

試験項目	結果
性状	全ての測定時点において評価基準に適合した。
確認試験	全ての測定時点において評価基準に適合した。
浸透圧比	全ての測定時点において評価基準に適合した。
粘度	試験開始時及び 24 ヶ月後において評価基準に適合した。
pH	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性異物	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性微粒子	全ての測定時点において評価基準に適合した。
無菌試験	試験開始時及び 24 ヶ月後において評価基準に適合した。
含量	全ての測定時点において評価基準に適合した。

【チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」】

試験項目	結果
性状	全ての測定時点において評価基準に適合した。
確認試験	全ての測定時点において評価基準に適合した。
浸透圧比	全ての測定時点において評価基準に適合した。
粘度	全ての測定時点において評価基準に適合した。
pH	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性異物	全ての測定時点において評価基準に適合した。
不溶性微粒子	全ての測定時点において評価基準に適合した。
無菌試験	試験開始時及び 24 ヶ月後において評価基準に適合した。
含量	全ての測定時点において評価基準に適合した。

光安定性試験

【チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」】

保存条件	保存形態	結果
120 万 lx・hr (白色蛍光ランプ、5000 lx)	シュリンクラベルなし	含量の低下が認められた(88.8%)。
	シュリンクラベルあり	性状、pH、浸透圧比、含量の変化は認められなかった。

【チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」】

保存条件	保存形態	結果
120 万 lx・hr (白色蛍光ランプ、5000 lx)	シュリンクラベルなし	含量の低下が認められた(88.3%)。
	シュリンクラベルあり	性状、pH、浸透圧比、含量の変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方 一般試験法「薄層クロマトグラフィー」に準ずる。

11. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方 一般試験法「液体クロマトグラフィー」に準ずる。

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験において、眼刺激分類は「ほとんど刺激性なし」と評価された。(「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」参照)

16. その他

1 滴量: チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」 約 39 μ L

チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」 約 39 μ L

V. 治療に関する項目

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

2. 用法及び用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

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

β - 受容体遮断剤(カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等)

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 - 受容体が作用点である。

作用機序： 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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

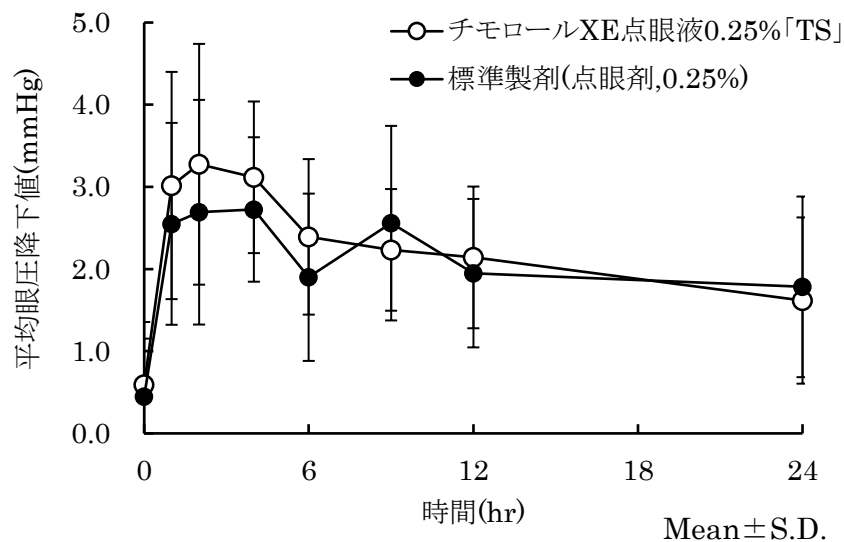
生物学的同等性試験

健康成人男性志願者の両眼結膜嚢内にチモロール XE 点眼液「TS」または標準製剤を単回点眼し、眼圧を測定した。観察期として点眼前日の同測定時点に眼圧を測定した。観察期と投与期の各測定時点の眼圧値により得られたパラメータ (ΔAUC 、 ΔP_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

ΔAUC : 観察期の眼圧値-時間曲線下面積と投与期の眼圧値-時間曲線下面積の差

ΔP_{max} : 各測定時点における観察期と投与期の眼圧値の差 ΔP (眼圧降下値) の最大値

【チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」】

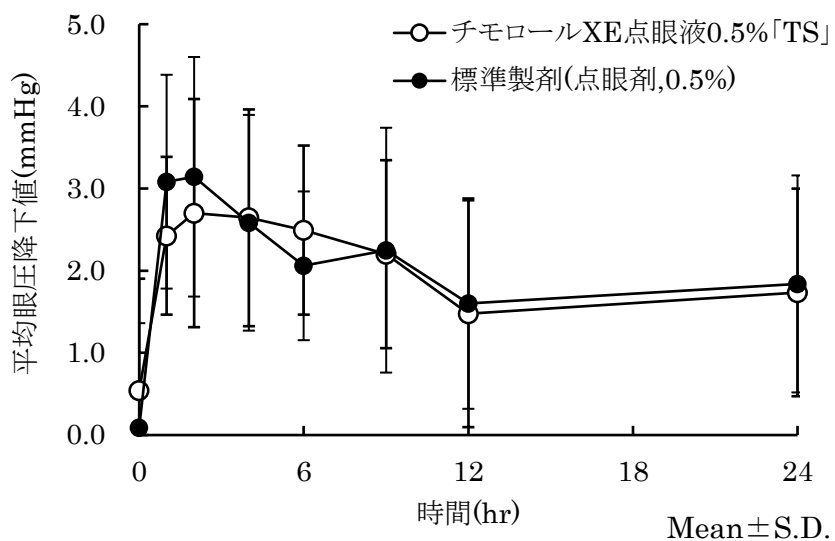


試験製剤	N	ΔAUC (mmHg·hr)	ΔP_{max} (mmHg)
チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」	20	52.9±16.0	3.9±1.0
標準製剤(点眼剤、0.25%)	20	50.0±14.2	3.7±1.0

Mean±S.D.

VI. 薬効薬理に関する項目

【チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」】³⁾



試験製剤	N	ΔAUC (mmHg·hr)	ΔP_{max} (mmHg)
チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」	29	46.4±20.8	3.6±1.0
標準製剤(点眼剤、0.5%)	28	48.0±19.6	3.9±1.2

Mean±S.D.

(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・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

- (3) 乳汁への移行性
ヒト母乳中へ移行することがある。
- (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
該当資料なし

5. 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(CYP450 等)の分子種
本剤は CYP2D6 により代謝される。
- (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比率
該当資料なし
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析
該当資料なし
- (2) 血液透析
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流
該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも 10 分間の間隔をあけて投与すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 他点眼剤を併用するにあたっては、本剤を最後に点眼するよう指導すること。なお、やむを得ず本剤点眼後に他点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼液が他点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるので、本剤点眼後に十分な間隔をあけて他点眼剤を使用するよう指導すること。
- (2) 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するため、霧視又はべたつきが数分間持続することがあるので、このことを患者に十分説明し、注意させること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (3) 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。
- (4) 縮瞳剤から本剤投与に切り替えた場合、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。また、閉塞隅角緑内障にチモプトール点眼液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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

本剤は、主として CYP2D6 によって代謝される。

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た。	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 キノジン硫酸塩水和物 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)の増強が報告されている。	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1)重大な副作用(頻度不明)

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：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
- 3) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害
- 4) 全身性エリテマトーデス

(3) 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
眼	角膜知覚低下、複視、結膜炎 (アレルギー性結膜炎を含む)、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、眼瞼炎 (アレルギー性眼瞼炎を含む)、眼乾燥感、眼痛、眼瞼下垂、結膜浮腫、眼瞼浮腫、濾胞性結膜炎、眼脂、羞明
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、頭痛、めまい、不眠
消化器	下痢、消化不良、腹痛、悪心、口渇
その他	脱力感、耳鳴、筋肉痛、不快、胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項を参照

9. 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。

10. 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。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

(参考)

器官形成期のラットに 500mg/kg/日を経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに 1,000mg/kg/日、ウサギに 200mg/kg/日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。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与¹⁾

<参考>

過量投与時の処置法として、USPDI(2006年版)に次のように記載されている。

- ① 大量に点眼した場合は、すぐに水道水(温かい)で洗い流す。
- ② β -遮断点眼剤を誤って服用した場合は、活性炭の服用、あるいは胃洗浄を行うことがさらなる全身吸収を低下させるために適切であると思われる。
- ③ 全身症状がみられた場合、薬剤投与は中止する。
- ④ 症状の重症度に応じ、必要であれば以下の対処、対症療法を行う。

1) 徐脈の場合:

迷走神経を遮断するため、アトロピン(0.25-2mg)を静脈内投与すること。徐脈が持続して見られる場合、イソプレナリン塩酸塩を慎重に投与する。必要であれば、経静脈ペースメーカーを使用する。

2) 低血圧の場合:

グルカゴン、ドブタミン、ドパミン、ノルアドレナリンなど交感神経刺激作用を有する昇圧剤を使用する(交感神経刺激作用を有する昇圧剤の使用上の注意について、相互作用ならびに関連事項の欄を参照すること)。

3) 気管支痙攣の場合:

イソプレナリン塩酸塩を投与すること。必要であれば β_2 -受容体刺激薬、テオフィリン誘導体を併用する。

4) 急性心不全の場合:

速やかにジギタリス、利尿薬、酸素を投与すること。効果が見られない場合には、アミノフィリンを静脈内投与する。また、必要であればグルカゴン塩酸塩を投与する。

5) 心ブロックⅡ度、Ⅲ度の場合:

イソプレナリン塩酸塩または経静脈ペースメーカーを使用すること。

14. 適用上の注意

点眼時:

- (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囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。
- (2) 使用時、キャップをしたまま点眼瓶を下に向け、1回振ってから（何回も振る必要はない）キャップを開けて点眼すること。
- (3) 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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

眼粘膜刺激性試験⁴⁾

ウサギの右眼にチモロール XE 点眼液 0.25%「TS」、チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」、標準製剤(点眼剤、0.25%)又は標準製剤(点眼剤、0.5%)を 3 時間間隔で 1 日 3 回、14 日間連続点眼し、判定基準に従って角膜、結膜、虹彩の状態を観察、スコア評価した。その結果、すべての製剤の眼刺激分類は「ほとんど刺激性なし」と評価された。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 外箱及びラベルに記載(2年)

3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光、室温保存(凍結を避けること)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ.-14.適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」 : 2.5mL×5本、2.5mL×10本

チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」 : 2.5mL×5本、2.5mL×10本

7. 容器の材質

容器 : ポリプロピレン(PP)

中栓 : ポリエチレン(PE)

キャップ : ポリプロピレン(PP)

シュリンクラベル : ポリエチレンテレフタレート(PET)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : チモプトール点眼液、チモプトール XE 点眼液、リズモン点眼液、リズモン TG 点眼液

同効薬 : ベタキソロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
チモロール XE 点眼液 0.25%「TS」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01486000
チモロール XE 点眼液 0.5%「TS」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01485000

11. 薬価基準収載年月日

2013 年 12 月 13 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	包装	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
チモロール XE 点眼 液 0.25%「TS」	2.5mL×5	1229028010101	1319702Q3045	622290201
	2.5mL×10	1229028010102		
チモロール XE 点眼 液 0.5%「TS」	2.5mL×5	1229011010101	1319702Q4041	622290101
	2.5mL×10	1229011010102		

17. 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) 日本薬局方 医薬品情報 2011(JPDI 2011)
- 2) 安定性に関する資料(テイカ製薬社内資料)
- 3) 新薬と臨牀 62(11),2013
- 4) 安全性に関する資料(テイカ製薬社内資料)

2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方

XII. 参考資料

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

その他の関連資料

該当資料なし

