

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

緑内障・高眼圧症治療剤
チモロールマレイン酸塩点眼液

チモロールPF点眼液0.25%「日点」
チモロールPF点眼液0.5%「日点」

Timolol PF Ophthalmic Solution

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」 1mL 中 日局 チモロールマレイン酸塩 3.42mg（チモロールとして 2.5mg） チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」 1mL 中 日局 チモロールマレイン酸塩 6.83mg（チモロールとして 5.0mg）
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：2018年1月29日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2018年6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日：2009年2月5日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ロートニッテン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口 TEL 0120(691)910 FAX 052(823)9115 医療関係者向けホームページ https://www.rohto-nitten.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
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。

医薬品インタビューフォーム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）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て、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. 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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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 2
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

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 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下
における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 5
4. 力価 5
5. 混入する可能性のある
夾雑物 5
6. 製剤の各種条件下における
安定性 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 6
8. 他剤との配合変化
（物理化学的変化） 6
9. 溶出性 6
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
4. 用法及び用量に関連する注意 8
5. 臨床成績 8

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 10
2. 薬理作用 10

VII. 薬物動態に関する項目

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 13
5. 分布 14
6. 代謝 14
7. 排泄 14
8. トランスポーターに関する
情報 14
9. 透析等による除去率 14
10. 特定の背景を有する患者 14
11. その他 14

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 15
2. 禁忌内容とその理由 15
3. 効能又は効果に関連する
注意とその理由 15
4. 用法及び用量に関連する
注意とその理由 15
5. 重要な基本的注意とその理由 15
6. 特定の背景を有する患者に関する
注意 16
7. 相互作用 17
8. 副作用 17
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 18
10. 過量投与 18
11. 適用上の注意 19
12. その他の注意 19

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 20
2. 毒性試験 20

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 21
2. 有効期間 21
3. 包装状態での貯法 21
4. 取扱い上の注意 21
5. 患者向け資材 21
6. 同一成分・同効薬 21
7. 国際誕生年月日 21
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 22
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 22

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 22
11. 再審査期間 22
12. 投薬期間制限に関する情報 22
13. 各種コード 22
14. 保険給付上の注意 22

X I. 文献

1. 引用文献 23
2. その他の参考文献 23

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 24
2. 海外における臨床支援情報 24

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての参考情報 25
2. その他の関連資料 25

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非選択的 β 受容体遮断薬であり、房水産生を抑制することにより眼圧下降作用を示す。

本剤は、チモロールマレイン酸塩を有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。チモレート PF 点眼液 0.25%、0.5%の販売名で規格及び試験方法を設定し、生物学的同等性試験（薬力学的試験）、加速試験を行い、後発医薬品として 2004 年 2 月に承認を取得、2009 年 2 月に販売開始した。

点眼剤は無菌製剤ではあるが、開封後も患者により繰り返し使用されることから、微生物による二次汚染防止の目的で、通常は防腐剤が添加されている。

しかしながら、その防腐剤の細胞毒性による角膜上皮障害、あるいはアレルギー反応による接触性皮膚炎などが、臨床上的問題として度々取り上げられてきた。

既に防腐剤無添加の点眼液が臨床応用されているが、一部の製品に限られ、また、保険請求上の制限があるものもあり、限られた患者にしか処方できないこともあった。

そこで、「一般的な 5mL 点眼瓶と同じ使用感で、防腐剤を含まない点眼液を提供できる点眼容器」というコンセプトのもと、「PF デラミ容器[®]」の開発に取り組み、チモレート PF 点眼液 0.25%、0.5%を製品化するに至った。

また、2018 年 1 月にチモロール PF 点眼液 0.25%「日点」、0.5%「日点」の販売名で再承認を取得し、2018 年 6 月に薬価収載となった。

2. 製品の治療学的特性

(1) 有効性

房水産生を抑制することにより眼圧下降作用を示す。

(2) 安全性

チモロールマレイン酸塩点眼液の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、心停止、脳虚血、脳血管障害及び全身性エリテマトーデスが報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

マルチドーズ型点眼容器である PF デラミ容器®*を使用した、防腐剤を含まない点眼薬である。

*PF デラミ容器®は、キャップ、ノズル、メンブランフィルター、プラグホルダー、インナープラグそして二層ボトルから構成され、それぞれが以下の機能を有している。



a. ノズル

内側にメンブランフィルターとプラグホルダーが装着されている。

b. メンブランフィルター

孔径 0.22 μm のメンブランフィルターにより、外部からの細菌、真菌などの侵入を防ぐ。

c. プラグホルダー

インナープラグを保持する。

d. インナープラグ

使用前に薬液がフィルターと接触するのを防ぐ。

e. 二層ボトル

容器は外層と内袋の二層構造になっている。内袋は、点眼するたびに縮み、フィルター上の薬液は容器内に引き戻されるが、外気を容器内に取り込まない。外層は、中央部の空気穴から空気を吸引し、元の形に復元することで、多回使用が可能となる。

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」

チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」

(2) 洋名

Timolol PF Ophthalmic Solution

(3) 名称の由来

Preservative Free (防腐剤無添加)

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)

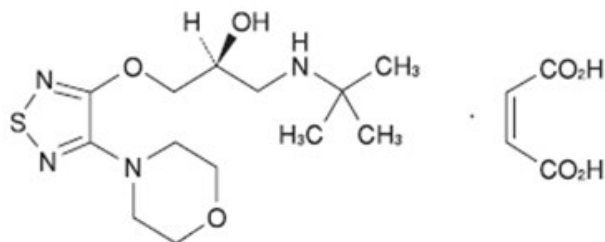
Timolol Maleate (JAN)

(3) ステム

アドレナリンβ受容体拮抗薬：-olol

3. 構造式又は示性式

構造式



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

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：マレイン酸チモロール

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

溶 媒	日本薬局方の表現
酢酸(100)	溶けやすい
水	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性²⁾

80%RH の条件下で若干の水分の増加がみられたが、力価等には変化なし。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点¹⁾

融点：約 197°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa (-NH²⁺)：約 9.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

pH：3.8～4.3（1.0g を水 20mL に溶かした液）

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-5.7～-6.2°

（乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

日局「チモロールマレイン酸塩」による

(2) 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) 剤形の区別
水性点眼剤
- (2) 製剤の外観及び性状
無色澄明、無菌水性点眼剤
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH : 6.3 ~ 7.3
浸透圧比 : 0.9 ~ 1.2
- (5) その他
無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」	チモロール PF 点眼液 0.5%「日点」
有効成分の含量	1mL 中 チモロールマレイン酸塩を 3.42mg (チモロールとして 2.5mg) 含有	1mL 中 チモロールマレイン酸塩を 6.83mg (チモロールとして 5.0mg) 含有
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム	

- (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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における
安定性

①チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」

加速試験³⁾

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器（フィルム包装）、

最終包装形態（紙箱入り）、40℃、75%RH

3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状 (無色澄明の液)	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
pH (6.3~7.3)	6.8	6.8	6.8	6.8
浸透圧比 (0.9~1.2)	1.0	1.0	1.0	1.0~1.1
含量(%)*	98.7~98.9	98.8~98.9	99.1~99.6	100.6~100.8

※表示量に対する割合

②チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」

加速試験⁴⁾

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器（フィルム包装）、

最終包装形態（紙箱入り）、40℃、75%RH

3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状 (無色澄明の液)	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
pH (6.3~7.3)	6.7	6.8	6.8	6.8
浸透圧比 (0.9~1.2)	1.0	1.0	1.0	1.0
含量(%)*	100.1~100.3	99.0~99.4	100.1~100.4	100.7~101.3

※表示量に対する割合

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


本剤は、フィルターを装着した特殊な容器（PF デラミ容器[®]）を使用しているため、点眼時には注意が必要である。

患者の皆様へ

開栓操作のお願い

※開栓操作を行わないと液が出ません。未開封品を使用するときは下図の開栓操作が必要です。



- ・キャップを閉めたまま上向きになるよう持ってください。
- ・容器胴体中央にある丸いマークに指をあてて、強く1回押してください。



- ・このお薬は防腐剤無添加です。
- ・フィルターを装着した特殊な容器のため、1滴が出るのに他の点眼剤と比べ、少し時間がかかります。
- ・大きめの容器に入っていますので薬液が少なく見えますが、必要な量(5mL)は入っています。

点眼方法 PF

- ・使用する前に手指を清潔にしてください。
- ・未開封品を使用するときは開栓操作が必要です。(裏面参照)
- ・容器の丸いマークを図のように親指で押えて、ゆっくり押してください。マークは胴体中央に1ヶ所あります。
- ・容器の先端が直接患部、指等に触れないよう十分注意してください。
- ・眼の周りにあふれた薬液はふき取ってください。

保管および取り扱い上の注意

- ・光を避けて室温で保管してください。
- ・開封後は投薬袋に入れて4週間以内にご使用ください。
- ・絶対に、ノズルの穴から針状のもので突かないでください。

(2) 包装

- ①チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」
プラスチック点眼容器 5mL×10 本
- ②チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」
プラスチック点眼容器 5mL×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

プラスチック容器	
ボトル外層	スチレン・ブタジエン・スチレン系共重合体
ボトル内袋	ポリプロピレン
中栓(ノズルキャップ)	ポリプロピレン
メンブランフィルター	ポリエーテルスルホン
インナープラグ	シリコン
キャップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

投薬袋

12. その他

該当しない

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	<p>(1) 用法及び用量の解説 通常、0.25%製剤を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は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日2回点眼する。</p> <p>(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 該当資料なし</p>
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	<p>(1) 臨床データパッケージ 該当しない</p> <p>(2) 臨床薬理試験 該当資料なし</p> <p>(3) 用量反応探索試験 該当資料なし</p> <p>(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 〔国内第Ⅲ相試験〕⁵⁾ ピロカルピン塩酸塩で眼圧が24mmHg以下に調整されていた緑内障、高眼圧症患者211例（有効性解析対象198例）を対象に、全国21施設で0.1^{注)}、0.25及び0.5%チモロール点眼液を1日2回、8週間点眼した結果、チモロールマレイン酸塩点眼液の有効性が認められた。 0.25%及び0.5%群において副作用は136例中44例（32.4%）に認められ、主な副作用はしみる20件であった。 注) 本剤が承認されている濃度は0.25%及び0.5%、用法・用量は1回1滴、1日2回である。</p> <p>2) 安全性試験 該当資料なし</p> <p>(5) 患者・病態別試験 該当資料なし</p>

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

β 受容体遮断薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：眼部交感神経系の β 受容体

作用機序^{6~9)}：チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用機序の詳細は明らかでないが、サル、健康成人でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験において、主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[眼圧下降作用]¹⁰⁾

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。

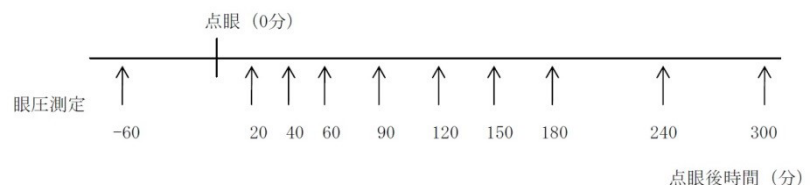
[β -受容体遮断作用]^{11,12)}

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る。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い。

[生物学的同等性試験]

1) 家兎正常眼に対する効果¹³⁾

正常眼圧の家兎にチモロール PF 点眼液 0.25%「日点」またはチモロール PF 点眼液 0.5%「日点」(以下、本剤)、チモプトール点眼液 0.25%またはチモプトール点眼液 0.5%及び対照(本剤の基剤溶液) 50 μ L を以下のスケジュールで点眼、眼圧を測定した。

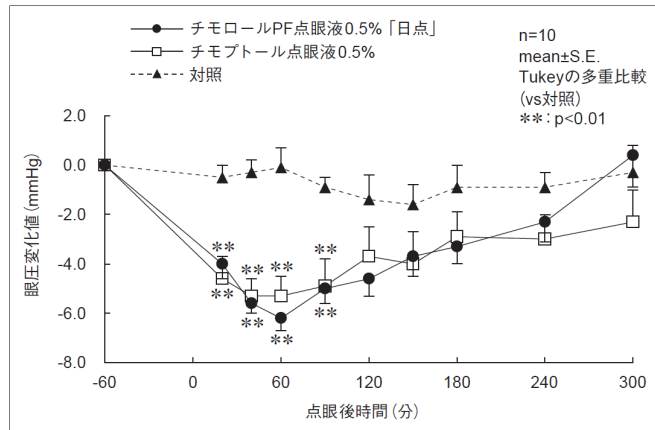


各群の各眼圧測定時点における点眼前の眼圧値からの平均眼圧変化値をグラフに示した。(0.5%製剤)

本剤及びチモプトール点眼液 0.25%またはチモプトール点眼液 0.5%は対照との間に有意差を認め、本剤とチモプトール点眼液 0.25%またはチモプトール点眼液 0.5%の間に有意差は認めら

れず、生物学的同等性が認められた。(Tukeyの多重比較)

[チモロールPF点眼液0.5%「日点」の結果]

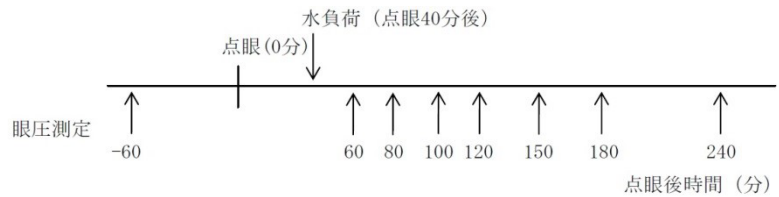


2) 家兎実験的高眼圧眼に対する効果¹⁴⁾

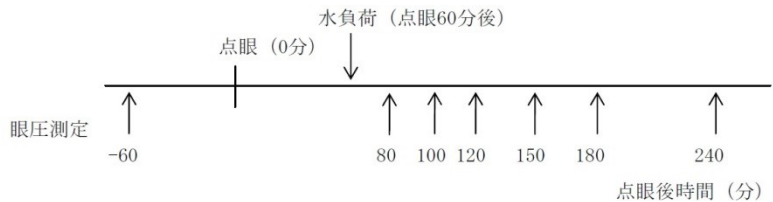
家兎に 37°Cに保温した精製水をカテーテルにより強制経口投与 (約 50mL/kg) し、実験的高眼圧を惹起した。

チモロールPF点眼液0.25%「日点」またはチモロールPF点眼液0.5%「日点」(以下、本剤)、チモプトール点眼液0.25%またはチモプトール点眼液0.5%及び対照(本剤の基剤溶液)50 μLを以下のスケジュールで点眼、眼圧を測定した。

チモロールPF点眼液0.25%「日点」のスケジュール



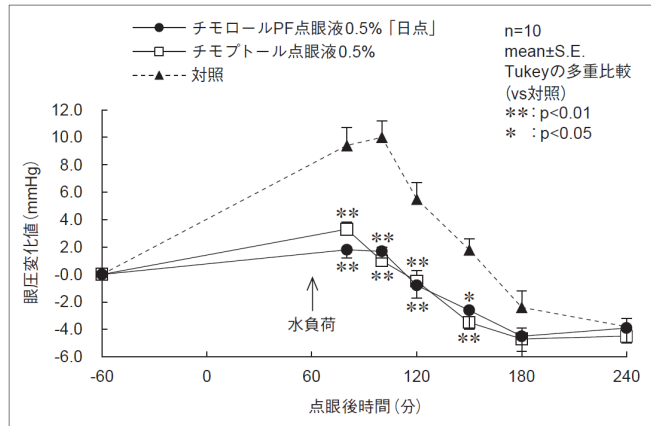
チモロールPF点眼液0.5%「日点」のスケジュール



各群の各眼圧測定時点における点眼前の眼圧値からの平均眼圧変化値をグラフに示した。(0.5%製剤)

本剤及びチモプトール点眼液0.25%またはチモプトール点眼液0.5%は対照との間に有意差を認め、本剤とチモプトール点眼液0.25%またはチモプトール点眼液0.5%の間に有意差は認められず、生物学的同等性が認められた。(Tukeyの多重比較)

[チモロールPF点眼液0.5%「日点」の結果]



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁵⁾

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 (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

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性¹⁶⁾

白色ウサギに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を点眼したとき、角膜、虹彩、毛様体、前房水などに高濃度に分布するが、水晶体、視神経、血漿などへの分布は少ないことが認められた。一方、有色ウサギでは、メラニン色素を含まない組織での分布は白色ウサギと同等であるが、メラニン色素を含む虹彩、毛様体、網脈絡膜には高濃度に分布することが認められた。

(6) 血漿蛋白結合率¹⁾

チモロールの血漿タンパク結合率は約60%である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率¹⁷⁾

チモロールは主としてCYP2D6により代謝される(*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

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

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

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〕

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

¹⁸⁾。

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。

(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。

(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。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として CYP2D6 によって代謝される。

(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 メトプロロール酒石酸塩	眼圧下降あるいはβ- 遮断剤の全身的な作用 が増強されることがあ る。	作用が相加的にあ らわれることがあ る。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不 全、低血圧を起こすお それがある。	相互に作用が増強 される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害（徐脈、 房室ブロック等）があ らわれるおそれがあ る。	相加的に作用（心刺 激伝導抑制作用）を 増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する 薬剤： キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り 込み阻害剤	β-遮断作用（例えば心 拍数減少、徐脈）が増 強するとの報告があ る。	これらの薬剤は本 剤の代謝酵素であ る P450（CYP2D6） を阻害し、本剤の血 中濃度が上昇する 可能性がある。

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）

(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	眼瞼炎、眼瞼浮腫、眼痛、眼瞼下垂、眼脂、羞明	角膜知覚低下、複視、結膜炎、結膜浮腫、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注)}
循環器			徐脈等の不整脈、低血圧	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、動悸
精神神経系			頭痛、めまい	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、不眠
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

注) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・遮光して保存すること。

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) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験
眼刺激性試験¹⁹⁾
チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」及びチモロール PF 点眼液 0.5%「日点」を白色家兎の結膜囊内に反復点眼（1回 50 μ L、1日 2回、7日間）した結果、点眼期間中及び最終点眼終了から 72 時間後まで、眼刺激性は認められなかった。
- (7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 開栓後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

20.2 外箱開封後は、遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：PF 点眼液 患者指導箋

(<https://www.rohto-nitten.co.jp/>)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：チモプトール点眼液 0.25%、0.5% (参天製薬)

チモロール点眼液 0.25% 「ニッテン」

(ロートニッテンファーマ)

チモロール点眼液 0.5% 「ニッテン」

(ロートニッテンファーマ)

同 効 薬：ラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、
ビマトプロスト、イソプロピルウノプロストン、
カルテオロール塩酸塩、ニプラジロール、
レボブノロール塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩等

7. 国際誕生年月日

1978年8月

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

販売名	チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」	チモロール PF 点眼液 0.5%「日点」
製造販売承認年月日	2018年1月29日 (販売名変更による)	2018年1月29日 (販売名変更による)
承認番号	23000AMX00152000	23000AMX00153000
薬価基準収載年月日	2018年6月15日 (販売名変更による)	2018年6月15日 (販売名変更による)
販売開始年月日	2009年2月5日	2009年2月5日

[注] 旧販売名：チモレート PF 点眼液 0.25%
承認年月日：2004年2月25日
経過措置期間終了：2019年3月31日
旧販売名：チモレート PF 点眼液 0.5%
承認年月日：2004年2月25日
経過措置期間終了：2019年3月31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

①販売名：チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」

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
1319702Q1174	1319702Q1174	118777901	621877701

②販売名：チモロール PF 点眼液 0.5%「日点」

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
1319702Q2014	1319702Q2189	118778601	621877801

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 2021 (廣川書店)
- 2) 日本薬局方医薬品情報 (JPDI) 2021 (じほう)
- 3) ロートニッテン株式会社 社内資料 [安定性試験 I]
- 4) ロートニッテン株式会社 社内資料 [安定性試験 II]
- 5) 三島濟一 他 : 臨床評価. 1980 ; 8 : 789-820
- 6) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 ; 24 : 1269-1275
- 7) 新家真 他 : 日本眼科学会雑誌. 1980 ; 84 : 1436-1446
- 8) 藤永豊 他 : 眼科臨床医報. 1980 ; 74 : 409-414
- 9) 玉田康房 他 : 日本眼科紀要. 1980 ; 31 : 1667-1673
- 10) Vareilles P, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977 ; 16 : 987-996
- 11) Hall RA, et al. : Arch Int Pharmacodyn. 1975 ; 213 : 251-263
- 12) 田辺堅三郎 他 : 応用薬理. 1979 ; 17 : 455-467
- 13) ロートニッテン株式会社 社内資料 [生物学的同等性試験 I]
- 14) ロートニッテン株式会社 社内資料 [生物学的同等性試験 II]
- 15) Zimmerman TJ, et al. : Arch Ophthalmol. 1984 ; 102 : 551-553
- 16) Araie M, et al. : Jpn J Ophthalmol. 1982 ; 26 : 248-263
- 17) Volotinen M, et al. : Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 1135-1141
- 18) 宇治幸隆 他 : 眼科臨床医報. 1980 ; 74 : 1036-1042
- 19) ロートニッテン株式会社 社内資料 [眼刺激性試験]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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 該当しない

XIII. 備考

- | | |
|---|--|
| 1. 調剤・服薬支援に際して
臨床判断を行うに
あたっての参考情報 | (1) 粉碎
該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

N00419