

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

緑内障・高眼圧症治療剤

チモプトール[®]点眼液0.25%

チモプトール[®]点眼液0.5%

TIMOPTOL[®] ophthalmic solution 0.25%

TIMOPTOL[®] ophthalmic solution 0.5%

チモロールマレイン酸塩点眼液

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 点眼剤 |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | チモプトール点眼液 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) を含有 チモプトール点眼液 0.5%: 1mL 中チモロールマレイン酸塩 6.83mg (チモロールとして 5.0mg) を含有 |
| 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 | 製造販売承認年月日: 2006年2月10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) 発売年月日: 1981年9月1日 |
| 開発・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 医薬事業部 医薬情報室 TEL: 0120-921-839 06-6321-7056 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 http://www.santen.co.jp/medical-channel/ |

本IFは2018年11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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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、薬価基準収載にあわせて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 判、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。

- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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材であり、今後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. 開発の経緯 -----1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 -----2
2. 一般名 ----- 2
3. 構造式又は示性式 -----2
4. 分子式及び分子量 -----2
5. 化学名(命名法) -----2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----2
7. CAS 登録番号 -----2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 -----3
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 -----4
4. 有効成分の定量法 -----4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 -----5
2. 製剤の組成 -----5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----5
5. 製剤の各種条件下における安定性 -----6
6. 溶解後の安定性 -----6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----6
8. 溶出性 -----6
9. 生物学的試験法 -----6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----6
11. 製剤中の有効成分の定量法 -----6
12. 力価 -----6
13. 混入する可能性のある夾雑物 -----6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----6
15. 刺激性 -----7
16. その他 -----7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 -----8
2. 用法及び用量 -----8
3. 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 ----- 11
2. 薬理作用 ----- 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 12
2. 薬物速度論的パラメータ ----- 12
3. 吸収 ----- 13
4. 分布 ----- 13
5. 代謝 ----- 14
6. 排泄 ----- 16
7. トランスポーターに関する情報 ----- 16
8. 透析等による除去率 ----- 16

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 ----- 17
2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 17
5. 慎重投与内容とその理由 ----- 17
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 18
7. 相互作用 ----- 19
8. 副作用 ----- 19
9. 高齢者への投与 ----- 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 24
11. 小児等への投与 ----- 24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 24
13. 過量投与 ----- 25
14. 適用上の注意 ----- 25
15. その他の注意 ----- 26
16. その他 ----- 26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ----- 27
2. 毒性試験 ----- 27

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|----|
| 1.規制区分----- | 29 |
| 2.有効期間又は使用期限----- | 29 |
| 3.貯法・保存条件----- | 29 |
| 4.薬剤取扱い上の注意点----- | 29 |
| 5.承認条件等----- | 29 |
| 6.包装----- | 29 |
| 7.容器の材質----- | 29 |
| 8.同一成分・同効薬----- | 29 |
| 9.国際誕生年月日----- | 29 |
| 10.製造販売承認年月日及び承認番号----- | 29 |
| 11.薬価基準収載年月日----- | 30 |
| 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----- | 30 |
| 13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容----- | 30 |
| 14.再審査期間----- | 30 |
| 15.投薬期間制限医薬品に関する情報----- | 30 |
| 16.各種コード----- | 30 |
| 17.保険給付上の注意----- | 30 |

X I . 文献

| | |
|-----------------|----|
| 1.引用文献----- | 31 |
| 2.その他の参考文献----- | 32 |

X II . 参考資料

| | |
|---------------------|----|
| 1.主な外国での発売状況----- | 33 |
| 2.海外における臨床支援情報----- | 33 |

X III . 備考

| | |
|-----------------|----|
| 1.その他の関連資料----- | 35 |
|-----------------|----|

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

交感神経β-受容体遮断剤(β-遮断剤)が眼圧下降作用を有することは、1967年Phillipsらのプロプラノロールについての報告以来よく知られている。β-遮断剤が瞳孔径・視力に影響を与えることなく眼圧を下降させることから、これを緑内障治療へ応用する可能性を求め、多くのβ-遮断剤の眼圧下降作用が検討されてきたが、局所あるいは全身的副作用、眼圧下降効果が不十分などの理由で、チモプトール[®]点眼液(チモロールマレイン酸塩)が発売されるまで、わが国では一般に使用可能となったβ-遮断剤は存在しなかった。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。

本邦においては、1977年より前期臨床試験が開始され、翌1978年より行われた広範な臨床試験で、その有効性・安全性が確認され、1981年6月に萬有製薬(現MSD)が製造承認を受け、同年9月萬有製薬(現MSD)と参天製薬の併売により発売された。発売後も数多くの臨床経験が積み重ねられ、1989年1月には、医薬品再審査結果として本剤の「効能・効果」、「用法・用量」に変更のないことが通知された。

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・製剤学的特性

- (1)1日2回の点眼で、眼圧下降効果が得られる。
- (2)10年にわたり眼圧下降効果が維持される。
- (3)あらゆる型の緑内障に有効である。
- (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。
- (6)副作用として臨床試験(治験)では、総症例818例中148例(18.1%)報告され、使用成績調査(再審査終了時)では総症例5,617例中266例(4.7%)報告された。

重大な副作用

- ・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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

チモプトール®点眼液 0.25%

チモプトール®点眼液 0.5%

(2)洋名

TIMOPTOL® ophthalmic solution 0.25%

TIMOPTOL® 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。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

チモロールマレイン酸塩(JAN)

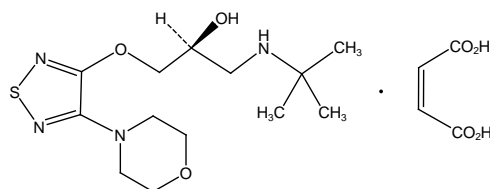
(2)洋名(命名法)

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

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: MK-950 O/S

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

| 溶媒 | 本品 1g の溶解に要する溶媒量(mL) |
|-------------|----------------------|
| 酢酸(100) | 約5mL |
| 水 | 約12mL |
| エタノール(99.5) | 約20mL |

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(日局)。

(3) 吸湿性

相対湿度80%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。

(Ⅲ.有効成分に関する項目 2. 有効成分の各種条件下における安定性 参照)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約 197℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a(-NH_2^+)=$ 約 9.2

(6) 分配係数

(pH、水-オクタノール系)^{1),2)}

| 溶媒系 | pH | 温度(℃) | 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: $[\alpha]_D^{20}:-5.7\sim-6.2^\circ$

(乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) (日局)

吸光度: $E_{1cm}^{1\%}$ (294nm):約 212

(乾燥後、30mg、0.1mol/L 塩酸試液、1,000mL) (日局)

2. 有効成分の各種
条件下における
安定性

測定項目：性状、紫外吸収スペクトル、水分(乾燥減量)、定量並びに分解物

| | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------------|----------------------|-----------------------|------|----------------|
| 長期保存 試験 | 室温 | 無色瓶 (開栓) | 24カ月 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 40℃ | 無色瓶 (密閉) | 12カ月 | 若干の水分減少以外は変化なし |
| | 50℃ | 無色瓶 (密閉) | 6カ月 | 若干の水分減少以外は変化なし |
| | 60℃ | 無色瓶 (密閉) | 3カ月 | 若干の水分減少以外は変化なし |
| | 25℃ RH80% | 無色瓶 (開栓) | 6カ月 | 若干の水分増加以外は変化なし |
| | 40℃ RH80% | 無色瓶 (開栓) | 3カ月 | 若干の水分増加以外は変化なし |
| | フェードメーター* (直射日光下) | 白色不透明ポリエチレン製袋 (密閉) | 5時間 | 変化なし |

*：太陽光のエネルギーの分布に近似した光源で、1時間照射により屋外における約0.5日分の光照射量に相当

3. 有効成分の
確認試験法

日局「チモロールマレイン酸塩」による

4. 有効成分の定量法

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)投与経路

点眼

(2)剤形の区別、外観及び性状

| | チモプトル点眼液 0.25% | チモプトル点眼液 0.5% |
|----|--|--|
| 剤形 | 水性点眼剤 | |
| 規格 | 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) を含有する。 | 1mL 中にチモロールマレイン酸塩 6.83mg (チモロールとして 5.0mg) を含有する。 |
| 性状 | 無色澄明、わずかに粘稠性のある液である。 | |

(3)製剤の物性

該当資料なし

(4)識別コード

該当しない

(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

| | チモプトル点眼液 0.25% | チモプトル点眼液 0.5% |
|--------------------------------------|----------------|---------------|
| 粘度(mm ² /s) (測定温度 25℃) | 1.00 | 1.01 |
| 比重(g/mL) (測定温度 25℃) | 1.0163 | 1.0165 |
| pH | 6.5~7.5 | |
| 浸透圧比 | 約 1 | |

(6)無菌の有無

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

チモプトル点眼液 0.25%及びチモプトル点眼液 0.5%は、それぞれ 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)又は 6.83mg (チモロールとして 5.0mg)を含有する。

(2)添加物

添加物として、ベンザルコニウム塩化物液(防腐剤)、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物(緩衝剤)、pH 調節剤を含有する。

(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

チモプトール点眼液 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°C/40%RH | 12ヵ月 (継続試験中) | 最終製品 (箱入り) | 変化なし ^{※1} |
| 加速試験 | 40°C/25%RH 以下 | 6ヵ月 | 最終製品 (箱入り) | 変化なし ^{※1} |
| 苛酷試験 (光) | 25°C | 60万 lx・hr | プラスチック点眼容器 (シュリンクラベルあり、 遮光用投薬袋入り) | 変化なし ^{※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、含量、無菌

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、含量

<参考> 旧容器における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|------------|------|---------------|--------------------|
| 長期保存試験 | 25°C/40%RH | 36ヵ月 | 最終製品 (箱入り) | 変化なし ^{※3} |

※3 測定項目:性状、pH、不溶性異物、含量、無菌

6. 溶解後の安定性

該当しない

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

(1) 過マンガン酸カリウム試液との反応
試液の赤色は直ちに消える。
(2) 紫外可視吸光度測定法
特定の波長に吸収の極大および極小を示す。

11. 製剤中の有効成分
の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある
夾雑物

Timolol maleate の光学異性体 R -(+)- timolol maleate が 0.5% 以下認められた。また、光分解産物は、主としてラット尿中の代謝物 VIII と同じものであった (VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路 の項参照)。

| | |
|-------------------------------------|--|
| 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 | 臨床試験及び市販後調査時に眼刺激症状がみられている(VIII-8 副作用の項参照)。また、動物を用いた眼刺激性試験(IX-2-(4) その他の特殊毒性の項参照)では0.5%又は1.5%チモール相当量のチモールマレイン酸塩点眼液を、ウサギに1年間(1回 100 μ L、1日4回)、イヌに2年間(1回 33mL、1日3回)点眼した試験において、軽度かつ一過性の結膜充血が認められた。 |
| 16. 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. 用法及び用量 | 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。 |
| 3. 臨床成績 | <p>(1)臨床データパッケージ 該当しない</p> <p>(2)臨床効果</p> <p>1) 国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。本剤の有用性は、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198例を対象に全国21施設で実施された濃度別二重盲検試験³⁾によって認められている。一般臨床試験は全国24施設で実施され、緑内障においては83.9%(376/448例)、高眼圧症においても78.8%(26/33例)の有効率を示した。</p> <p>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)}。</p> |

病型別チモロールマレイン酸塩点眼後の眼圧分布(眼数)

| 病型分類 | 効果判定時眼圧(mmHg) | | | | | | 眼圧調整率(%) | |
|----------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-----|----------|----------|
| | ～18 | 19～20 | 21～22 | 23～25 | 26～30 | 31～ | 20mmHg以下 | 22mmHg以下 |
| 原発開放隅角緑内障 (n=598) | 331 | 108 | 73 | 37 | 35 | 14 | 73.4 | 85.6 |
| " 狭隅角緑内障 (n=22) | 14 | 3 | 2 | 3 | - | - | 77.3 | 86.4 |
| " 閉塞隅角緑内障 (n=46) | 25 | 7 | 7 | 4 | 2 | 1 | 69.6 | 84.8 |
| 続発開放隅角緑内障 (n=102) | 49 | 17 | 10 | 8 | 12 | 6 | 64.7 | 74.5 |
| " 閉塞隅角緑内障 (n=35) | 17 | 6 | 5 | 5 | 2 | - | 65.7 | 80.0 |
| その他の緑内障 (n=21) | 7 | 2 | 4 | 3 | 4 | 1 | 42.9 | 61.9 |
| 高眼圧症 (n=62) | 43 | 2 | 10 | 5 | 2 | - | 72.6 | 88.7 |
| 合計 (n=886) | 486 | 145 | 111 | 65 | 57 | 22 | 71.2 | 83.7 |

病型別、単独・併用別有効率(例数)

| 病 型 | | 全 般 改 善 度 | | | 全 般 有 用 度 | | | | |
|-------------|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 単 独 | 併 用 | 合 計 | 単 独 | 併 用 | 合 計 | | |
| 緑 内 障 | 原発開放隅角 緑内障 | 205/220 (93.2) | 60/88 (68.2) | 265/308 (86.0) | 373/448 (83.3) | 205/220 (93.2) | 64/88 (72.7) | 269/308 (87.3) | 376/448 (83.9) |
| | 〃 狭隅角 緑内障 | 9/9 (100.0) | 7/7 (100.0) | 16/16 (100.0) | | 9/9 (100.0) | 7/7 (100.0) | 16/16 (100.0) | |
| | 〃 閉塞隅角 緑内障 | 9/11 (81.8) | 9/15 (60.0) | 18/26 (69.2) | | 8/11 (72.7) | 10/15 (66.7) | 18/26 (69.2) | |
| | 続発開放隅角 緑内障 | 27/35 (77.1) | 19/29 (65.5) | 46/64 (71.9) | | 26/35 (74.3) | 20/29 (69.0) | 46/64 (71.9) | |
| | 〃 閉塞隅角 緑内障 | 9/9 (100.0) | 9/14 (64.3) | 18/23 (78.3) | | 9/9 (100.0) | 10/14 (71.4) | 19/23 (82.6) | |
| | そ の 他 | 5/6 (83.3) | 5/5 (100.0) | 10/11 (90.9) | | 3/6 (50.0) | 5/5 (100.0) | 8/11 (72.7) | |
| 高眼圧症 | | 25/30 (83.3) | 2/3 (66.7) | 27/33 (81.8) | 25/30 (83.3) | 1/3 (33.3) | 26/33 (78.8) | | |
| 合 計 | | 289/320 (90.3) | 111/161 (68.9) | 400/481 (83.2) | 285/320 (89.1) | 117/161 (72.7) | 402/481 (83.6) | | |

()内は有効率(%)を示す。

- 3) 三島 濟一、他：臨床評価 8(3):789-820,1980【54291】
- 4) 藤永 豊、他：眼科臨床医報 74(4):409-414,1980【54279】
- 5) 北沢克明、他：眼科臨床医報 74(2):158-162,1980【54280】
- 6) 瀬川雄三：眼科臨床医報 74(4):415-421,1980【54281】

(3)臨床薬理試験(第Ⅰ相試験)

健康人8例に0.1～1%のチモロールマレイン酸塩点眼液を単回点眼した結果、0.1～0.5%濃度の眼圧下降効果には用量依存性が認められたが、1%濃度は0.5%とほぼ同程度であった。最小有効濃度は0.02%であった。瞳孔、血圧及び脈拍に有意の変化を及ぼさず、1%濃度点眼時に結膜充血を認めたほか自覚的、他覚的に異常所見は認められなかった⁵⁾。また、健康人10例に対して、0.25%及び0.5%のチモロールマレイン酸塩を1日1回7日間点眼し、交叉試験を行った結果も瞳孔、血圧及び脈拍に有意の変化を及ぼさず、また、自覚的、他覚的に異常所見は認められなかった⁷⁾。

注)本剤の承認用法・用量は0.25%及び0.5%濃度で1回1滴、1日2回である。

- 5) 北沢克明、他：眼科臨床医報 74(2):158-162,1980【54280】
- 7) 北沢克明、他：眼科臨床医報 74(2):163-167,1980【54478】

(4)探索的試験(初期第Ⅱ相試験)

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とし眼圧の日内変動に及ぼす影響並びにピロカルピン塩酸塩の1～4%濃度に対する用量比較試験を行った。その結果、0.25%及び0.5%チモロールマレイン酸塩点眼により眼圧日内変動曲線は全体的に低下することが示唆され、また、チモロールマレイン酸塩0.25%濃度はピロカルピン塩酸塩3、4%濃度とほぼ同等の眼圧下降作用を有することが示された。副作用発現症例は12例(12%)であった⁸⁾。

注)本剤の承認用法・用量は0.25%及び0.5%濃度で1回1滴、1日2回である。

- 8) 高瀬正弥、他：眼科臨床医報 74(9):1192-1204,1980【54335】

(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(第Ⅲ相試験)

0.5～4%濃度のピロカルピン塩酸塩で眼圧調整されていた開放隅角緑内障及び高眼圧症211例を対象に、休薬期間を設けずチモロールマレイン酸塩点眼液0.1、0.25及び0.5%濃度間の二重盲検試験を実施した。全般改善度において、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降効果は、ピロカルピン塩酸塩より有意に優れていた。また、有用度において、ピロカルピン塩酸塩に比べ、チモロールマレイン酸塩は高い有用度が示され、濃度別比較でも、0.1～0.5%濃度のチモロールマレイン酸塩は0.5及び1.0%のピロカルピン塩酸塩より有意に優れていた。チモロールマレイン酸塩に変更後、瞳孔径は回復し、脈拍、血圧は0.5%濃度で低下傾向を認めたが、視野、視力についてはほとんど変化を示さなかった³⁾。

注)本剤の承認用法・用量は0.25%及び0.5%濃度で1回1滴、1日2回である。

3)三島濟一、他：臨床評価 8(3):789-820,1980【54291】

3)安全性試験(一般臨床試験)

全国24施設において、緑内障及び高眼圧症患者521例886眼(平均52.3歳)を対象に実施された一般臨床試験の概要は以下のとおりである。

0.25%もしくは0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1日2回2～72週間点眼した結果、他剤(ピロカルピン塩酸塩、アドレナリン等)併用例も含め、886眼中742眼(83.7%)の眼圧が22mmHg以下となった。

また、481例中400例(83.2%)に症状改善が認められ、481例中402例(83.6%)に対し本剤が有用であったことが示された。

なお、副作用の発生は80例(15.4%)にみられたが、その多くは軽度で減量等の処置を必要としなかった。副作用による投与中止例は9例(1.7%)と少なく、安全性の高い薬剤であることが示された。

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)

昭和56年6月4日より昭和62年6月3日にわたり全国555施設、5,617人の患者について本剤の使用成績調査を実施したところ、266例、334件(4.7%)に副作用がみられた⁹⁾(Ⅷ-8副作用の項参照)。

9)厚生省薬務局、医薬品副作用情報 No.94:14-15,1989【54298】

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 -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 -受容体に作用する。

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¹⁰⁾、健康成人¹¹⁾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),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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)眼圧下降作用(ウサギ)

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¹³⁾。

2) β -受容体遮断作用(ラット、イヌ、ネコ)

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、イソブレン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、本剤の 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^{14),15)}。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^{14),15)}。

(3)作用発現時間・持続時間

チモロールマレイン酸は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした国内初期第Ⅱ相試験及び健康成人を対象とした単回投与試験⁵⁾結果から、投与2時間後に最大に近い眼圧下降効果を示すことが示唆されている。

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

該当しない

(2)最高血中濃度到達時間

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時、約2時間後に最高血中濃度に達した¹⁶⁾。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

外国のデータでは、健康成人にチモロールマレイン酸塩 0.5%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¹⁷⁾。

(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)解析方法

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

<参考>

外国人健康成人にチモロールを点眼したときの生物学的利用率は約78%である事が報告されている。

(4)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¹⁶⁾。

(5)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⁾。

(6)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⁾。

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

約60%(日局)

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

<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 が認められている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が認められ、胎盤には1.27μg/gが認められている。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

外国データでは出産後よりチモロールマレイン酸塩を点眼していた授乳婦(34歳)にチモロールマレイン酸塩0.5%1滴を片眼に1回点眼したところ、血漿中に0.93ng/mL、母乳中に5.6ng/mLの移行が認められた²⁰⁾。これは、成人経口投与時と比較すると微量ではあるが、乳児に対する安全性は確立されておらず、チモロールマレイン酸塩の点眼中は授乳を中止させること。

(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

<参考>

1)眼組織内濃度(ウサギ)²¹⁾

ウサギに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を1.0%点眼液として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、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ていない。また、角膜、前房水、虹彩、毛様体よりの消失速度は、ほぼ等しいことが認められている。肝、血漿への移行量の少ないことも示されている。

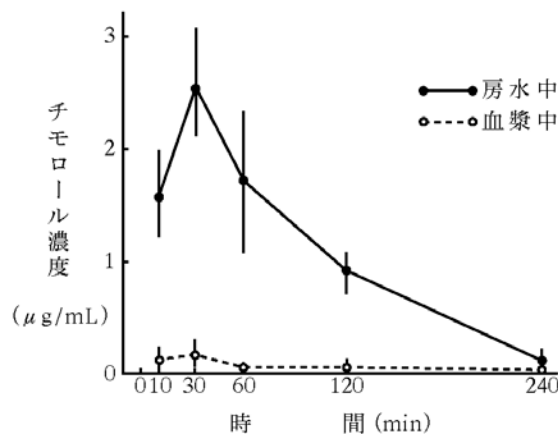
本剤は主に角膜より眼内に移行し、かつ角膜が薬剤貯蔵組織として働くことが示唆されている。

1%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(ウサギ)²¹⁾

| 組 織 | 標識化合物濃度 (ng/100mg or 100μL) | | | | | | | | |
|-----------|-----------------------------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|-------|-------|
| | 点眼後の時間 | | | | | | | | |
| (n=3) | 20min | 40min | 1hr | 2hr | 3hr | 4hr | 5hr | 7hr | 10hr |
| 結 膜 | 324.64 | 913.41 | 195.68 | 171.64 | 121.81 | 81.33 | 54.08 | 61.37 | 37.60 |
| 外 眼 筋 | 89.98 | 553.49 | 103.65 | 86.25 | 33.86 | 14.78 | 9.59 | 5.27 | 4.38 |
| 前 部 強 膜 | 674.27 | 454.06 | 262.15 | 139.53 | 76.71 | 61.07 | 45.64 | 13.33 | 5.76 |
| 後 部 強 膜 | 58.65 | 44.47 | 32.03 | 22.58 | 8.60 | 12.12 | 3.93 | 2.15 | 1.88 |
| 角 膜 上 皮 | 3699.80 | 2408.03 | 1764.70 | 1369.13 | 787.33 | 477.34 | 375.23 | 67.26 | 31.82 |
| 角 膜 実 質 | 3161.13 | 2068.47 | 1463.09 | 910.56 | 633.22 | 328.34 | 304.71 | 46.94 | 21.95 |
| 房 水 | 272.23 | 291.97 | 240.78 | 137.92 | 65.95 | 50.37 | 16.52 | 1.58 | 1.41 |
| 虹 彩 | 558.83 | 367.21 | 335.19 | 161.78 | 92.56 | 65.78 | 34.41 | 3.18 | 1.57 |
| 毛 様 体 | 276.23 | 160.38 | 133.75 | 49.97 | 30.20 | 17.65 | 10.10 | 1.66 | 1.47 |
| 水 晶 体 | 12.19 | 16.68 | 15.66 | 20.01 | 12.63 | 20.99 | 7.51 | 2.96 | 1.95 |
| 硝 子 体 液 | 1.59 | 1.66 | 2.23 | 0.99 | 0.47 | 0.59 | 0.36 | 0.32 | 0.70 |
| 網 膜・脈 絡 膜 | 17.64 | 14.00 | 14.63 | 10.74 | 3.63 | 3.47 | 1.82 | 1.03 | 1.25 |
| 視 神 経 | 11.66 | 17.80 | 5.24 | 3.77 | 1.95 | 8.92 | 1.22 | 1.44 | 0.92 |
| 血 漿 | 1.83 | 3.21 | 3.58 | 2.37 | 1.85 | 1.50 | 1.35 | 0.97 | 1.51 |
| 肝 | 15.57 | 26.77 | 36.09 | 36.13 | 29.35 | 31.45 | 35.82 | 29.54 | 21.76 |

2) 血中濃度曲線¹³⁾

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)



5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路²²⁾

該当資料なし

<参考>

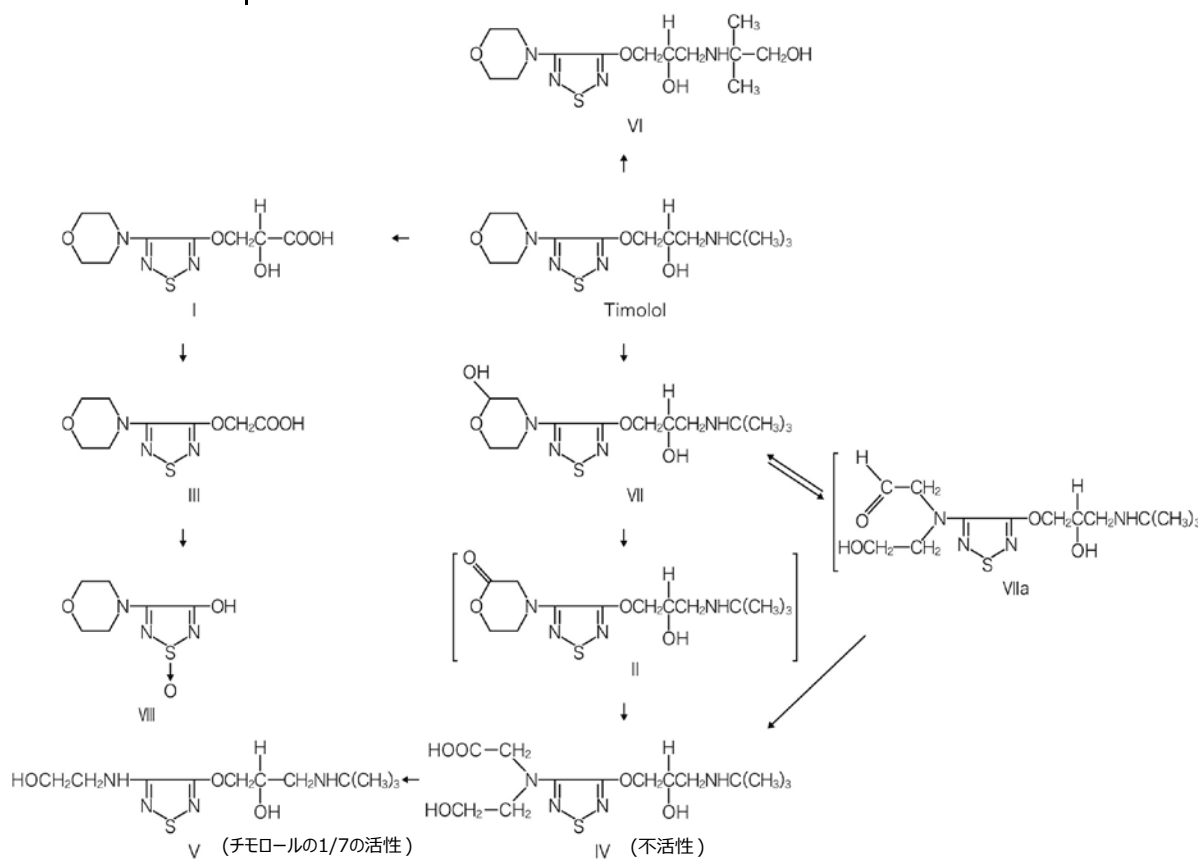
外国データでは、健康成人に¹⁴Cチモロールマレイン酸塩を経口投与した際の24時間までの尿中の主要代謝物はモルホリン環開裂物である。

N-[4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)glycine (IV)と

(1,1-dimethylethyl)amino-3-[[4-[(2-hydroxyethyl)amino]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol (V)である。これらの代謝物はそれぞれ経口投与量の30%及び10%存在することが示されている。なお、代謝物IVは不活性であるが、Vはチモロールの1/7のβ-遮断作用を有している。

チモロールの推定代謝経路²³⁾

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。



(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

<参考>

CYP2D6により代謝される²⁴⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

チモロールマレイン酸塩を経口投与したとき、投与量の約40%は初回通過にて除去された¹⁶⁾。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

VII. 5. (1)代謝部位及び代謝経路の項 参照

(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

<参考>

主として腎^{22),25)}

(2)排泄率

該当資料なし

<参考>

外国データでは健康成人、緑内障患者にチモロールマレイン酸塩0.5%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⁾。なお、同じく外国データでは、健康成人に[¹⁴C]チモロールマレイン酸塩4mgを経口投与した場合、チモロールとその代謝物は、24時間以内に投与量の約73%(尿中68%、糞中5%)が排泄された²⁶⁾。また、別の国内試験では24時間尿中の未変化体排泄量は17%であった¹⁶⁾。

(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

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(特に設定されていない)

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

<解説>

- (1) 本剤点眼後、薬剤が全身的に吸収され、肺において β -受容体を遮断することにより、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。
- (2) コントロール不十分な心不全のある患者では、 β -受容体遮断作用により心不全の出現や増悪がみられるおそれがある。洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)のある患者では、 β_1 -受容体遮断による心臓での刺激伝導抑制作用が原因となり、症状の増悪がみられるおそれがある。心原性ショックは心臓ポンプ機能の低下による循環不全であり、本剤の投与はこのポンプ機能の低下を増悪させる。
- (3) 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。過去に本剤及びチモロールマレイン酸塩、もしくは添加物により過敏症を呈した患者では本剤の投与により症状が再発するおそれがあるので禁忌とした。

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(特に設定されていない)

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

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。〕

- (1)(2)心機能の低下した患者では、心拍出量の維持のために交感神経が緊張している。このような患者に本剤を投与すると、心拍出量、心拍数が低下し、心不全の出現や増悪がみられるおそれがある。
- (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。血清カリウムの濃度の上昇は心筋収縮の運動性に著しく影響を与える。アシドーシスにより血清カリウム濃度が上昇し、心筋収縮力が低下している状態の患者に、心筋収縮力抑制作用を持つ β -遮断剤を投与すると症状が増悪するため、経口の β -遮断剤では禁忌とされている。点眼においても、全身的に吸収されると、症状があらわれる可能性が考えられる。
- (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。

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) 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。
- (2) 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²⁹⁾、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>

- (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眼を行い、本剤の全身への移行を抑制することが有効である。また、副作用の処置法については、**VIII-8. 副作用**、及び**VIII-13. 過量投与**などを参照のこと。
- (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²⁷⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(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²⁴⁾。

〔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 ^{28),29)} 。 | 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 ³⁰⁾ 。 | 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 ^{31),32)} 。 |
| 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 ³⁰⁾ 。 | 相互に作用が増強される ³³⁾ 。 |
| 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ため、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 ^{34),35)} 。 |
| 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-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 ²⁴⁾ 。 | 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 ²⁴⁾ 。 |

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験(治験)

総症例 818 例中、副作用が報告されたのは 148 例(18.09%)であった。主な副作用は、眼科的には眼刺激症状 81 件(9.90%)、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 36 件(4.40%)、霧視・視力低下等の視力障害 22 件(2.69%)であり、全身的には徐脈等の不整脈 8 件(0.98%)、頭痛 6 件(0.73%)であった。

使用成績調査(再審査終了時)

総症例5,617例中、副作用が報告されたのは266例(4.74%)であった。主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害80件(1.42%)、眼刺激症状53件(0.94%)、霧視・視力低下等の視力障害21件(0.37%)であり、全身的には徐脈等の不整脈23件(0.41%)、頭痛13件(0.23%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

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(0.1%未満)、呼吸困難(0.1%未満)、呼吸不全(頻度不明)
- 3)心ブロック(0.1%未満)、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)

(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 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|------------------------------------|---|---|-------------------|
| 眼 | 角膜知覚低下、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 | 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 | 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 |

副作用発生原因及び処置方法

副作用発生原因:徐脈等全身性の副作用の発生原因についてはⅧ-2. 禁忌内容とその理由の項目を参照のこと。

処 置: 灼熱感、霧視、乾燥感として訴えられることの多いびまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害、結膜の障害はコンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液の併用により通常数日で改善される^{36),37)}。高度の徐脈があらわれた場合には投与を中止すること。また、全身性副作用の処置についてはⅧ-13. 過量投与などを参照のこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| 対 象 \ 時 期 | 承認時 | 使用成績 調査の累計* | 計 |
|---------------------------------|------|----------------|-------|
| 調 査 施 設 数 ① | 45 | 555 | 600 |
| 調 査 症 例 数 ② | 818 | 5,617 | 6,435 |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 ③ | 148 | 266 | 414 |
| 副 作 用 発 現 件 数 ④ | 233 | 344 | 577 |
| 副 作 用 発 現 症 例 率 (③/②×100)(%) | 18.1 | 4.7 | 6.4 |

*:昭和56年6月4日から62年6月3日(承認後6年間)

| 副作用発現例数・件数(%) | | | | |
|-------------------|---------------|------------|---------------|------------|
| 副 作 用 の 種 類 \ 時 期 | | 承認時 | 使用成績 調査の累計 | 計 |
| 視 覚 障 害 | 視 覚 障 害 | 126(15.40) | 195(3.47) | 321例(4.99) |
| | 眼 刺 激 症 状 | 81(9.90) | 53(0.94) | 134件(2.08) |
| | 眼 の 乾 燥 感 | 10(1.22) | 10(0.18) | 20(0.31) |
| | 眼 痛 | 7(0.86) | 7(0.12) | 14(0.22) |
| | 眼 精 疲 労 | 1(0.12) | 1(0.02) | 2(0.03) |
| | 眼 や に | 2(0.24) | 4(0.07) | 6(0.09) |
| | 羞 明 | 2(0.24) | 3(0.05) | 5(0.08) |
| | 霧 視 | 18(2.20) | 4(0.07) | 22(0.34) |
| | 目 が か す む | - | 2(0.04) | 2(0.03) |
| | 視 力 異 常 | 4(0.49) | 8(0.14) | 12(0.19) |
| | 眼 瞼 滲 出 物 | 1(0.12) | - | 1(0.02) |
| | 眼 瞼 黒 色 化 | 1(0.12) | - | 1(0.02) |
| | 角 膜 炎 | 5(0.61) | 3(0.05) | 8(0.12) |
| | 多 発 性 角 膜 糜 爛 | 15(1.83) | 24(0.43) | 39(0.61) |
| | びまん性表在性角膜炎 | 4(0.49) | 23(0.41) | 27(0.42) |
| | 角 膜 混 濁 | 8(0.98) | 1(0.02) | 9(0.14) |
| | 角 膜 上 皮 障 害 | 12(1.47) | 6(0.11) | 18(0.28) |
| | 結 膜 充 血 | 20(2.45) | 7(0.12) | 27(0.42) |
| | 結 膜 水 腫 | 4(0.49) | 1(0.02) | 5(0.08) |
| | 結 膜 滲 出 物 | 1(0.12) | - | 1(0.02) |
| | 結膜フルオレセイン染色 | 4(0.49) | - | 4(0.06) |
| | 前 房 フ レ ア | 1(0.12) | - | 1(0.02) |
| | 表 在 性 角 膜 炎 | - | 21(0.37) | 21(0.33) |
| | 角 膜 上 皮 欠 損 | - | 3(0.05) | 3(0.05) |
| | 結 膜 炎 | - | 5(0.09) | 5(0.08) |
| | 眼 球 充 血 | - | 18(0.32) | 18(0.28) |
| | 結 膜 発 赤 | - | 2(0.04) | 2(0.03) |
| | 虹 彩 炎 | - | 2(0.04) | 2(0.03) |
| | 視 力 障 害 | - | 4(0.07) | 4(0.06) |
| | 視 力 低 下 | - | 3(0.05) | 3(0.05) |
| | 眼 瞼 炎 | - | 11(0.20) | 11(0.17) |
| | 眼 瞼 瘻 癢 | - | 1(0.02) | 1(0.02) |
| | 光 視 (症) | - | 1(0.02) | 1(0.02) |
| 流 涙 異 常 | - | 5(0.09) | 5(0.08) | |
| 眼 圧 上 昇 | - | 2(0.04) | 2(0.03) | |
| 低 眼 圧 | - | 1(0.02) | 1(0.02) | |

| 副作用発現例数・件数(%) | | | | |
|----------------|--------|---------|---------------|-----------|
| 副作用の種類 | 時期 | 承認時 | 使用成績 調査の累計 | 計 |
| | 循環器系障害 | | | |
| 心・血管障害 | | 1(0.12) | 2(0.04) | 3例(0.05) |
| 低血圧 | | 1(0.12) | 1(0.02) | 2件(0.03) |
| 血圧上昇 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 心筋・心内臓・心膜・弁膜障害 | | - | 3(0.05) | 3例(0.05) |
| 狭心症 | | - | 1(0.02) | 1件(0.02) |
| 狭心症発作 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 狭心痛 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 心拍数・心リズム障害 | | 8(0.98) | 33(0.59) | 41例(0.64) |
| 徐脈 | | 7(0.86) | 15(0.27) | 22件(0.34) |
| 脈拍数減少 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 徐脈傾向 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 不整脈 | | 1(0.12) | 4(0.07) | 5 (0.08) |
| 心悸亢進 | | - | 5(0.09) | 5 (0.08) |
| 動悸 | | - | 6(0.11) | 6 (0.09) |
| 心房細動 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 頻脈 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| A V ブロック | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 心臓外血管障害 | | - | 1(0.02) | 1例(0.02) |
| 網膜静脈閉塞 | | - | 1(0.02) | 1件(0.02) |
| 呼吸器系障害 | | | | |
| 呼吸器系障害 | | 1(0.12) | 10(0.18) | 11例(0.17) |
| 咽頭異常感 | | 1(0.12) | - | 1件(0.02) |
| 気管支炎 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 気管支喘息 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 喘息発作 | | - | 3(0.05) | 3 (0.05) |
| 息切れ | | - | 2(0.04) | 2 (0.03) |
| 息苦しい | | - | 2(0.04) | 2 (0.03) |
| 咳 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 鼻閉 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 中枢・末梢神経系障害 | | | | |
| 中枢・末梢神経系障害 | | 9(1.10) | 30(0.53) | 39例(0.61) |
| 頭痛 | | 4(0.49) | 10(0.18) | 14件(0.22) |
| 頭重(感) | | 2(0.24) | 3(0.05) | 5 (0.08) |
| めまい | | 2(0.24) | 8(0.14) | 10 (0.16) |
| 眼瞼下垂 | | 2(0.24) | 5(0.09) | 7 (0.11) |
| 肩こり | | 1(0.12) | 1(0.02) | 2 (0.03) |
| 嗄声 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 眩暈 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 眼瞼しびれ感 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 手足のしびれ(感) | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| ふらつき(感) | | - | 3(0.05) | 3 (0.05) |
| 顔面のしびれ | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| その他の障害 | | | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | | 3(0.37) | 1(0.02) | 4例(0.06) |
| 眼瞼紅斑 | | 3(0.37) | - | 3件(0.05) |
| 発疹 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| 自律神経系障害 | | - | 2(0.04) | 2例(0.03) |
| 発赤 | | - | 1(0.02) | 1件(0.02) |
| 涙腺疾患 | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) |
| その他の特殊感覚障害 | | 1(0.12) | - | 1例(0.02) |
| 臭気感 | | 1(0.12) | - | 1件(0.02) |

| 副作用発現例数・件数(%) | | | | | | |
|---------------|------------------|---------|---------|-----------|----------|-----------|
| 副作用の種類 | | 時期 | 承認時 | 使用成績調査の累計 | 計 | |
| その他の障害 | 精神障害 | | - | 3(0.05) | 3例(0.05) | |
| | 不 興 精神神経障害 | 眠 | - | 2(0.04) | 2件(0.03) | |
| | | 奮 | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | | | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | 胃腸系障害 | | | 1(0.12) | 3(0.05) | 4例(0.06) |
| | 嘔 粘 口 腹 | 気 | 1(0.12) | - | 1件(0.02) | |
| | | 疹 | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | | 渴 | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | | 痛 | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | 一般的全身障害 | | | 6(0.73) | 10(0.18) | 16例(0.25) |
| | 眼 | 腫 | 3(0.37) | - | 3件(0.05) | |
| | 眼 | 浮 | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | 倦 | 怠 (感) | 1(0.12) | - | 1 (0.02) | |
| | 気 | 分 不 良 | 1(0.12) | 2(0.04) | 3 (0.05) | |
| | 胸 | 部 不 快 感 | 1(0.12) | - | 1 (0.02) | |
| | 胸 | 内 苦 悶 感 | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | 胸 | 部 圧 迫 感 | - | 3(0.05) | 3 (0.05) | |
| | 胸 | 苦 し さ | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |
| | 易 | 疲 労 感 | - | 2(0.04) | 2 (0.03) | |
| | 体 | 重 減 少 | - | 1(0.02) | 1 (0.02) | |

(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

再審査申請時の総症例、5,617 例における副作用発現率を、患者性別、疾患別、合併症有無別、併用薬有無別、1日投与回数別、及び使用期間別で解析した結果を下表に示す。その結果、合併症のある患者では、副作用発現率が高くなることが認められた。

背景因子別・副作用の発現頻度一覧表

| 背景別因子 | | 要因 | 評価対象症例数 | 副作用発現症例数 | 副作用発現件数 | 副作用発現症例率(%) | 検定結果 |
|--------------------|-----------|-----|---------|----------|---------|-------------|--------|
| 総症例 | | | 5,617 | 266 | 344 | 4.7 | |
| 性別 | 男 | | 2,781 | 117 | 147 | 4.2 | N.S. |
| | 女 | | 2,815 | 147 | 195 | 5.2 | |
| | 未記載 | | 21 | 2 | 2 | 9.5 | |
| 疾患別 | 緑内障 | | 5,310 | 247 | 321 | 4.7 | N.S. |
| | 高眼圧症 | | 304 | 19 | 23 | 6.3 | |
| | その他の | | 3 | 0 | 0 | 0.0 | |
| 合併症有無別 (緑内障患者) | 合併症なし | | 2,469 | 92 | 115 | 3.7 | p<0.01 |
| | 合併症あり | | 2,659 | 149 | 198 | 5.6 | |
| | 未記載 | | 182 | 6 | 8 | 3.3 | |
| 合併症有無別 (高眼圧症患者) | 合併症なし | | 149 | 7 | 8 | 4.7 | N.S. |
| | 合併症あり | | 142 | 12 | 15 | 8.5 | |
| | 未記載 | | 13 | 0 | 0 | 0.0 | |
| 併用薬有無別 | 併用薬なし | | 1,507 | 66 | 86 | 4.4 | N.S. |
| | 併用薬あり | | 4,110 | 200 | 258 | 4.9 | |
| 1日投与回数別 | 1回 | | 64 | 5 | 6 | 7.8 | N.S. |
| | 2回 | | 5,311 | 249 | 325 | 4.7 | |
| | 3回 | | 214 | 10 | 11 | 4.7 | |
| | 4回以上 | | 28 | 2 | 2 | 7.1 | |
| 使用期間別 | 1～7日間 | | 5,617 | 52 | | 0.9 | N.S. |
| | 8～14日間 | | 5,563 | 19 | | 0.3 | |
| | 15～30日間 | | 5,470 | 43 | | 0.8 | |
| | 31～60日間 | | 5,093 | 43 | | 0.8 | |
| | 61～90日間 | | 4,447 | 19 | | 0.4 | |
| | 91～180日間 | | 3,966 | 33 | | 0.8 | |
| | 181～365日間 | | 2,748 | 28 | | 1.0 | |
| | 366～730日間 | | 1,357 | 12 | | 0.9 | |
| 731～日間 | | 214 | 0 | | 0.0 | | |

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

[禁忌(次の患者には投与しないこと)]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤投与により過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、再投与もしないこと。

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 の項、<解説>参照

試験法としてはパッチテスト法が報告されている³⁸⁾。

9. 高齢者への投与

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。

<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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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、授乳を中止させること。[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/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>

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。

<参考>

XⅡ-2.海外における臨床支援情報 の項参照

(2)Ⅶ-4.(3)乳汁への移行性 の項参照。

11. 小児等への投与

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。

<解説>

小児等に対する有効性、安全性は確立されていない。

<参考>

XⅡ-2.海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当資料なし

PDR(2008年)には過量投与について次の記載がある。

ヒトでのデータはないが、β遮断剤の全身投与による症状(電解質異常、アシドーシス、めまい、頭痛、息切れ、徐脈、気管支痙攣、心停止、中枢神経系の副作用)が起こる可能性がある。血清電解質レベル(特にカリウム)と血液pHレベルを観察すべきである。

<参考>

過量投与時の処置法として、USPDI(2006年版)³⁹⁾に次のように記載されている。

- ・大量に点眼した場合は、すぐに水道水(温かい)で洗い流すこと。
 - ・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。
 - ・全身症状がみられた場合、薬剤投与は中止すること。
 - ・症状の重症度に応じ、必要であれば以下の対処、対症療法を行うこと。
- 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β₂-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

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、患眼を開眼させ結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後開眼する。
- (2)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。
- (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。

<解説>

- (1)点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収される。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、全身の副作用を防ぎ、また効果を高めるために記載した。
- (2)他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまい、先の点眼剤の効果が十分得られないおそれがある。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

(3)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、容器の先端が直接眼やまわりの組織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。

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

—

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

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。

(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

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、流涎、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)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。

(4)その他の特殊毒性

1)組織障害性

チモロールマレイン酸塩0.5%をウサギの結膜嚢内に1日15回、30分間隔で2日間点眼した試験において軽微の角膜上皮剥離がみられている⁴⁰⁾。

2)発がん性・変異原性

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³⁰⁾。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。

3)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。

4)眼刺激性

0.5%又は1.5%チモロール相当量のチモロールマレイン酸塩点眼液を、ウサギに1年間(1回100μL、1日4回)イヌに2年間(1回33μL、1日3回)点眼した試験において、軽度かつ一過性の結膜充血が認められた以外、本剤点眼に関連する眼科学的検査、組織学的検査、更には一般状態、体重に変化は認められなかった。

5)網膜活動電位図に及ぶ影響

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. 有効期間又は使用期限 使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件 気密容器、遮光、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1)薬局での取り扱い上の留意点について
特になし
(2)薬剤交付時の取扱いについて(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
・患者向医薬品ガイド : なし
・くすりのしおり : 有り
・服薬指導箋 : 有り
(3)調剤時の留意点について
特になし
5. 承認条件等 該当しない
6. 包装 チモプトル点眼液 0.25% : プラスチック点眼容器 5mL×10本
チモプトル点眼液 0.5% : プラスチック点眼容器 5mL×10本
7. 容器の材質 本 体: ポリエチレン
中 栓: ポリエチレン
キャップ: ポリプロピレン
投 薬 袋: ポリエチレン
ラ ベ ル: ポリエチレンテレフタレート
箱 : 紙
8. 同一成分・同効薬 同一成分薬: チモプトル XE 点眼液、チモレート、リズモン、リズモン TG 等
同効薬: カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等
9. 国際誕生年月日 1978年8月(アメリカ)

10. 製造販売承認年月
日及び承認番号

| | | 製造承認年月日 | 承認番号 |
|---------------|------------|------------|------------------|
| チモプトル点眼液0.25% | | 2006年2月10日 | 21800AMX10287000 |
| 旧販売名 | チモプトル0.25% | 1981年6月4日 | 156AMZ00666000 |
| チモプトル点眼液0.5% | | 2006年2月10日 | 21800AMX10288000 |
| 旧販売名 | チモプトル0.5% | 1981年6月4日 | 156AMZ00667000 |

11. 薬価基準収載年月日

| | | |
|----------------|-------------|-----------|
| チモプトール点眼液0.25% | | 2006年6月9日 |
| 旧販売名 | チモプトール0.25% | 1981年9月1日 |
| チモプトール点眼液0.5% | | 2006年6月9日 |
| 旧販売名 | チモプトール0.5% | 1981年9月1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

1989年1月4日

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)

14. 再審査期間

6年:1981年6月4日～1987年6月3日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 |
|-----------------|---------|---------------|-------------------|-----------|
| チモプトール点眼液 0.25% | 5mL×10本 | 1020946010102 | 1319702Q1107 | 620003859 |
| チモプトール点眼液 0.5% | 5mL×10本 | 1021004010102 | 1319702Q2111 | 620003860 |

17. 保険給付上の注意

—

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1)Tocco, D.J., et al.:J.Cardio.Pharm. 2:133-143,1980【54316】
- 2)Woods, P.B., et al.:J.Pharmacol. 33:172-173,1981【54423】
- 3)三島濟一、他:臨床評価 8(3):789-820,1980【54291】
- 4)藤永 豊、他:眼科臨床医報 74(4):409-414,1980【54279】
- 5)北沢克明、他:眼科臨床医報 74(2):158-162,1980【54280】
- 6)瀬川雄三:眼科臨床医報 74(4):415-421,1980【54281】
- 7)北沢克明、他:眼科臨床医報 74(2):163-167,1980【54478】
- 8)高瀬正弥、他:眼科臨床医報 74(9):1192-1204,1980【54335】
- 9)厚生省薬務局、医薬品副作用情報 No.94:14-15,1989【54298】
- 10)Miichi, H., et al.:Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. 24(9):1269-1275,1983【54285】
- 11)新家 真、他:日本眼科学会雑誌 84(10):1436-1446,1980【54286】
- 12)玉田康房、他:日本眼科紀要 31(10):1667-1673,1980【54287】
- 13)Vareilles, P., et al.:Invest.Ophthalmol.Vis.Sci. 16(11):987-996,1977【54308】
- 14)Hall, R.A., et al.:Arch.Int.Pharmacodyn. 213:251-263,1975【54283】
- 15)田辺堅三郎、他:応用薬理 17(3):455-467,1979【54284】
- 16)田原一二、他:薬理と治療 6(2):385-397,1978【54309】
- 17)Zimmerman, T.J., et al.:Arch.Ophthalmol. 102(4):551-553,1984【54290】
- 18)Hardman, J.G., et al.:Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed., p.1786 (1996), The McGraw-Hill Companies.Inc. 【54550】
- 19)Else, O.F., et al.:Eur.J.Clin.Pharmacol. 14(6):431-434,1978【54427】
- 20)Lustgarten, J.S., et al.:Arch.Ophthalmol. 101:1381-1382,1983【54312】
- 21)新家 真、他:日本眼科学会雑誌 84(12):2139-2146,1980【54317】
- 22)Wasson, B.K., et al.:J.Med.Chem. 23:1178-1184,1980【54334】
- 23)Tocco, D.J., et al.:Drug Metab. Dispos. 8:236-240,1980【54428】
- 24)Lennard,M.S., et al.:Br.J.Clin.Pharmacol.27(4):429,1989【62141】
- 25)Alvan, G., et al.:Clin.Pharmacokinetics 5(1):95-100,1980【54314】
- 26)Tocco, D.J., et al.:Drug Metab.Dispos. 3:361-370,1975【54426】
- 27)宇治幸隆、他:眼科臨床医報 74(8):1036-1042,1980【54292】
- 28)Goldberg, I., et al.:Arch.Ophthalmol. 98:484-486,1980【54416】
- 29)Korey, M.S., et al.:Arch.Ophthalmol. 100:742-745,1982【54425】
- 30)Physicians' Desk Reference (PDR) 53 Ed.:1891-1892,1999【54479】
- 31)仲川義人、編:医薬品相互作用第2版、p.328-329(1998)、医薬ジャーナル社【54553】
- 32)Martin, E.W.(吉利和ら監訳)、薬の副作用と臨床、p.398(1974)、廣川書店【54417】
- 33)Stockley, I.H., et al.:Drug Interactions 4th Ed., p.447-448(1996), The Pharmaceutical Press. 【54554】
- 34)田村康二、他:診断と治療 84(suppl.):222,1996【54307】
- 35)Rynne, M.V.:J.Maine Med.Assoc. 71(3):82,1980【54438】
- 36)原山憲治、他:日本眼科紀要 31(6):1053-1060,1980【54299】
- 37)井上洋一:眼科臨床医報 74(9):1186-1191,1980【54300】
- 38)生野麻美子:皮膚科の臨床 30(7)特 28:871-884,1988【54305】
- 39)USPDI 26Ed.:581-607,2006【59785】
- 40)佐々木研二、他:日本眼科紀要 31(5):867-871,1980【54315】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

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。

| 商品名 | 会社名 | 国名 | 発売年 | 規格 | 効能効果 | 用法用量 |
|-----------|---------------------------|-------|------|-----------------------|---|---------------|
| Timoptic | MSD(Merck Sharp & Dohme) | アメリカ | 1978 | 0.25% 0.5% | 高眼圧症、 開放隅角緑内障 | 1回1滴、 1日2回 |
| | Merck Frosst Canada, Inc. | カナダ | 1978 | | 高眼圧症、 無水晶体眼を含む 開放隅角緑内障 | |
| Blocadren | MSD | ノルウェー | 1979 | | 高眼圧症、 無水晶体眼を含む 開放隅角緑内障、 続発緑内障 | |
| Timoptol | MSD | イギリス | 1979 | | 高眼圧症、 無水晶体眼を含む 開放隅角緑内障、 続発緑内障 | |
| | MSD-Chibret | フランス | 1978 | 0.1% 0.25% 0.5% | 高眼圧症、 無水晶体眼を含む 開放隅角緑内障、 続発緑内障、 狭隅角緑内障 | |

上記、各国を含め世界80カ国以上で発売されている(2013年6月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

〔使用上の注意〕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中止させること。〔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/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。

PRECAUTIONS

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 1000 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 should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

| | |
|-----------|--------------|
| オーストラリア分類 | C (2018年10月) |
|-----------|--------------|

<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.

(2)小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

〔使用上の注意〕小児等への投与

小児に対する安全性は確立されていない。

| | |
|--|------------|
| 米国の添付文書 | (2017年2月) |
| <p>PRECAUTIONS</p> <p>Pediatric Use</p> <p>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.</p> | |
| 英国の SPC | (2017年12月) |
| <p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric Population:</u></p> <p>Due to limited data, Timolol could only be recommended for use in primary congenital and primary juvenile glaucoma for a transitional period while a decision is made on a surgical approach and in case of failed surgery while awaiting further options.</p> | |

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

特になし