

* * 2015年3月改訂 (第10版)
* 2013年6月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 1 3 1 9

緑内障・高眼圧症治療剤

**** チモロール点眼液0.25%「日新」**
**** チモロール点眼液0.5%「日新」**

Timolol Ophthalmic Solution 0.25%・0.5% “NISSIN”

	0.25%	0.5%
** 承認番号	22700AMX00202	22700AMX00203
** 薬価収載	2015年6月	
** 販売開始		

貯 法：遮光・室温保存
使用期限：3年 (外箱に記載)

(チモロールマレイン酸塩製剤)

【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

****【組成・性状】**

販売名	チモロール点眼液0.25%「日新」	チモロール点眼液0.5%「日新」
有効成分・含量 (1mL中)	日本薬局方チモロールマレイン酸塩3.42mg (チモロールとして2.5mg)	日本薬局方チモロールマレイン酸塩6.83mg (チモロールとして5mg)
添加物	ベンザルコニウム塩化物、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、等張化剤、pH調整剤	
性状	無色～微黄色澄明の無菌水性点眼液	
pH	6.5～7.5	
浸透圧比	0.9～1.1 (生理食塩液に対する比)	

【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。)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (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。〕
2. 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、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。
3. 相互作用
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
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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ので、心機能に注意する。	相加的に作用 (心刺激伝導抑制作用) を増強させる。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	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。

4. 副作用

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。

(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

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	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、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
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	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、口渇、下痢、消化不良、腹痛
* その他	不快、胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳、脱力感、耳鳴、筋肉痛

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- (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。〕

7. 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。

8. 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嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。
- (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。

【薬物動態】

**生物学的同等性試験¹⁾

(参考：ウサギ)

ウサギ房水中薬物濃度比較試験

チモロール点眼液0.25%「日新」と標準製剤について、クロスオーバー法により、チモロールとして約0.25mgをウサギに点眼して房水中チモロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

チモロール点眼液0.5%「日新」と標準製剤について、クロスオーバー法により、チモロールとして約0.5mgをウサギに点眼して房水中チモロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

【薬効薬理】

**生物学的同等性試験¹⁾

眼圧下降作用

チモロール点眼液0.25%「日新」と標準製剤について、水負荷により眼圧が上昇したウサギに、チモロールとして約0.25mgを点眼したところ、直後より眼圧上昇を持続的かつ著明に抑制し、生理食塩液及びチモロール点眼液0.25%「日新」の基剤と比較して両製剤とも同様の有意な眼圧下降作用を示した。また、統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

チモロール点眼液0.5%「日新」と標準製剤について、水負荷により眼圧が上昇したウサギに、チモロールとして約0.5mgを点眼したところ、直後より眼圧上昇を持続的かつ著明に抑制し、生理食塩液及びチモロール点眼液0.5%「日新」の基剤と比較して両製剤とも同様の有意な眼圧下降作用を示した。また、統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

【有効成分に関する理化学的知見】

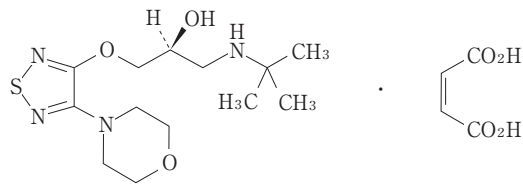
一般名：チモロールマレイン酸塩 (Timolol Maleate)

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

分子式：C₁₃H₂₁N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

融点：約197℃(分解)

【取扱い上の注意】

**安定性試験²⁾

チモロール点眼液0.25%「日新」及びチモロール点眼液0.5%「日新」は、最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、遮光・室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験(遮光・室温保存、3年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、遮光・室温保存における3年間の安定性が確認された。

**【包装】

チモロール点眼液0.25%「日新」 (5mL) 10瓶

チモロール点眼液0.5%「日新」 (5mL) 10瓶

【主要文献】

- 1) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail: d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元

 **日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号