

緑内障・高眼圧症治療剤

チモロール点眼液0.25%「テイカ」
 チモロール点眼液0.5%「テイカ」

Timolol Ophthalmic Solution 0.25% 「Teika」

Timolol Ophthalmic Solution 0.5% 「Teika」

チモロールマレイン酸塩点眼液

貯 法：気密容器、しゃ光、室温保存

使用期間：3年

使用期限：外箱等に記載

	0.25%	0.5%
承認番号	21900AMX01368000	21900AMX01099000
薬価収載	2007年12月	
販売開始	1990年7月	

【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

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)

【組成・性状】

販売名	チモロール点眼液 0.25%「テイカ」	チモロール点眼液 0.5%「テイカ」
剤形	点眼剤	
有効成分の名称	日局 チモロールマレイン酸塩	
含量：1mL中にチモロールとして	2.5mg	5.0mg
容量	5mL	
添加物	リン酸水素Na、リン酸二水素Na、等張化剤、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、エデト酸Na、ベンザルコニウム塩化物	
pH	6.3~7.3	
浸透圧比	0.8~1.2	
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤	

【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。〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オミデネバグイ 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 ジピベリン塩酸塩	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。

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)、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、悪心、口渇、腹痛
その他	脱力感、耳鳴、不快、胸部圧迫感、発疹、倦怠感、咳、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ので、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化骨遅延が、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。

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】

血漿中濃度

外国人のデータでは、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。

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用¹⁾

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧、水負荷及びカフェイン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。

生物学的同等性試験

<α-キモトリプシン負荷高眼圧>

ウサギのα-キモトリプシン負荷高眼圧モデルに対する眼圧下降作用について、チモロール点眼液0.25%「テイカ」および標準製剤(0.25%、点眼剤)を1日2回1週間点眼投与し、1日3回(午前9時、11時及び午後4時)眼圧を測定した。得られた結果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。また、チモロール点眼液0.5%「テイカ」及び標準製剤(0.5%、点眼剤)についても同様の試験を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

[各時間における眼圧と点眼前眼圧との差 (mmHg) mean±S.E.: n=10]

測定日	1日目		4日目			7日目		
	11	16	9	11	16	9	11	16
本剤 (0.25%)	-5.1 ±0.59	-4.8 ±0.81	-0.9 ±0.64	-6.5 ±0.65	-7.3 ±0.70	-4.1 ±0.72	-8.1 ±0.66	-8.0 ±0.39
標準製剤 (0.25%)	-5.0 ±0.68	-6.4 ±0.73	-1.0 ±0.76	-6.2 ±0.83	-6.1 ±0.59	-2.6 ±0.69	-6.7 ±0.70	-7.8 ±0.71
基剤	-1.1 ±0.77	-0.8 ±0.70	-1.2 ±0.76	-1.0 ±0.63	-0.4 ±0.60	-1.0 ±0.73	-0.5 ±0.81	-1.7 ±0.73

[各時間における眼圧と点眼前眼圧との差 (mmHg) mean±S.E.: n=10]

測定日	1日目		4日目			7日目		
	11	16	9	11	16	9	11	16
本剤 (0.5%)	-5.5 ±0.76	-5.5 ±0.72	-5.0 ±0.65	-10.7 ±0.67	-8.7 ±0.56	-5.8 ±0.61	-8.9 ±0.59	-9.5 ±0.86
標準製剤 (0.5%)	-6.9 ±0.71	-5.7 ±0.67	-5.2 ±0.76	-9.2 ±0.49	-8.0 ±0.63	-5.3 ±0.70	-9.8 ±0.73	-8.8 ±0.71
基剤	3.0 ±0.80	1.7 ±0.78	0.4 ±0.69	0.0 ±0.39	0.3 ±0.76	-0.7 ±0.63	0.5 ±0.72	1.0 ±0.88

<水負荷高眼圧>

チモロール点眼液0.25%「テイカ」および標準製剤(0.25%、点眼剤)について、ウサギの水負荷高眼圧モデルに対する眼圧上昇抑制作用について薬剤点眼1時間前(水負荷30分前に薬剤点眼)、水負荷後20、40、60、80、100、120及び180分後に眼圧を測定した。得られた結果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。また、チモロール点眼液0.5%「テイカ」及び標準製剤(0.5%、点眼剤)についても同様の試験を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

[各時間における眼圧とイニシャル値との差 (mmHg) mean±S.E.: n=10]

時間 (min)	20	40	60	80	100	120	180
本剤 (0.25%)	7.2 ±0.74	7.2 ±0.65	5.9 ±0.62	5.2 ±0.74	3.9 ±0.50	3.1 ±0.82	4.2 ±0.74
標準製剤 (0.25%)	6.8 ±0.77	5.5 ±0.79	5.2 ±0.63	5.3 ±0.72	4.5 ±0.78	2.2 ±1.22	2.8 ±1.36
基剤	10.7 ±0.73	12.7 ±0.58	12.2 ±0.68	10.6 ±0.88	8.5 ±0.72	4.9 ±0.71	4.0 ±0.71

[各時間における眼圧とイニシャル値との差 (mmHg) mean±S.E.: n=10]

時間 (min)	20	40	60	80	100	120	180
本剤 (0.5%)	1.6 ±0.99	3.9 ±1.40	3.3 ±1.17	2.9 ±0.78	0.6 ±0.73	1.1 ±0.92	2.4 ±0.86
標準製剤 (0.5%)	3.3 ±0.65	1.8 ±1.10	3.7 ±1.01	4.2 ±0.92	2.3 ±0.86	1.7 ±0.86	1.4 ±1.16
基剤	8.1 ±0.72	9.2 ±0.83	11.6 ±0.78	10.2 ±0.66	9.5 ±0.90	5.6 ±0.95	3.3 ±0.92

<カフェイン負荷高眼圧>

チモロール点眼液0.25%「テイカ」および標準製剤(0.25%、点眼剤)について、ウサギのカフェイン負荷高眼圧モデルに対する眼圧上昇抑制作用について薬剤点眼1時間前(カフェイン負荷30分前に薬剤点眼)、カフェイン負荷後30分、1、2、3、4及び6時間後に眼圧を測定した。得られた結果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。また、チモロール点眼液0.5%「テイカ」及び標準製剤(0.5%、点眼剤)についても同様の試験を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

[各時間における眼圧とイニシャル値との差 (mmHg) mean±S.E.:n=10]

時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
本剤 (0.25%)	4.4 ±0.70	4.0 ±0.70	3.2 ±0.65	2.0 ±0.76	1.0 ±0.63	2.4 ±0.58
標準製剤 (0.25%)	4.2 ±0.81	4.7 ±0.73	2.0 ±0.60	1.9 ±0.80	1.8 ±0.77	1.3 ±0.70
基剤	8.8 ±0.66	9.9 ±0.59	6.6 ±0.69	4.6 ±0.58	3.1 ±1.15	1.7 ±0.68

[各時間における眼圧とイニシャル値との差 (mmHg) mean±S.E.:n=10]

時間 (hr)	0.5	1	2	3	4	6
本剤 (0.5%)	2.5 ±0.45	1.8 ±0.47	2.8 ±0.79	1.1 ±0.69	1.1 ±0.53	1.0 ±0.63
標準製剤 (0.5%)	3.2 ±0.47	2.6 ±0.67	1.6 ±0.67	2.6 ±0.60	0.60 ±0.81	1.0 ±0.76
基剤	7.5 ±0.73	8.8 ±0.83	9.3 ±0.60	5.1 ±0.66	3.6 ±0.58	2.0 ±0.68

2. β - 受容体遮断作用

ラット、イヌ、ネコにおいてイソプロテレノールによる心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより3倍及び10倍強い。

3. 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。

※※【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。

テイカ製薬株式会社 学術グループ
〒930-0982 富山市荒川一丁目3番27号
TEL 076-431-1717 FAX 076-431-6707

※【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：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

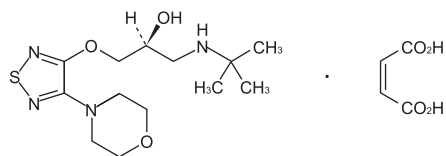
分子量：432.49

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

融点：約197℃(分解)

構造式：



【取扱い上の注意】

安定性試験²⁾：最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、36ヵ月)の結果、外観および含量等は規格の範囲内であり、チモロール点眼液0.25%「テイカ」及びチモロール点眼液0.5%「テイカ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

チモロール点眼液0.25%「テイカ」：5mL×10本

チモロール点眼液0.5%「テイカ」：5mL×10本

※【主要文献】

- 1) 生物学的同等性試験(テイカ製薬社内資料)
- 2) 安定性試験(テイカ製薬社内資料)

製造販売元

 **テイカ製薬株式会社**
富山市荒川一丁目3番27号