

※※2018年12月改訂(第12版)
※2018年6月改訂

貯 法：室温保存

使用期限：外箱、容器に記載あり(使用期間：3年6ヵ月)

日本標準商品分類番号

871319

緑内障・高眼圧症治療剤<チモロールマレイン酸塩>製剤

※チモロール点眼液0.25%「わかもと」

※チモロール点眼液0.5%「わかもと」

TIMOLOL OPHTHALMIC SOLUTION 0.25%/0.5%「WAKAMOTO」

	承認番号	薬価収載	販売開始
0.25%	22900AMX00029	2018年6月	1992年7月*
0.5%	22900AMX00030	2018年6月	1990年7月*

*製品名変更後の販売開始：2018年6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[気管支平滑筋収縮作用により、喘息症状の誘発・悪化を起こすおそれがある。]
- 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[心刺激伝導系を抑制し、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- 3.本剤の成分に過敏な患者

〔組成・性状〕

販売名	チモロール点眼液0.25% 「わかもと」	チモロール点眼液0.5% 「わかもと」
剤形	点眼剤	
成分・含量 (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)を含有する。	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。
	添加物としてホウ酸、ホウ砂、塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を含有する。	
pH	6.5~7.5	
浸透圧比	0.9~1.4(生理食塩液に対する比)	
性状	無色~微黄色澄明の無菌製剤	

〔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[心機能を抑制し、症状を増悪するおそれがある。]
 - (2)うっ血性心不全のある患者[心機能を抑制し、症状を増悪するおそれがある。]
 - (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[低血糖症状を起こしやすく、かつ低血糖の前駆症状である頻脈等の症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]
- 2.重要な基本的注意
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。

※※3.相互作用

本剤は、主としてCYP2D6によって代謝される¹⁾。
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 ジベピリン塩 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 ン枯濁剤(レセル ピン等)	交感神経系を過剰に 抑制することがある ので、減量するなど 注意すること。	本剤との併用によ り、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)	眼圧下降作用あるい はβ-遮断剤の全身的 な作用を増強するこ とがある。	本剤との併用によ り、相加的に作用が 増強する可能性があ 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)	徐脈、房室ブロック 等の心刺激伝導障害、 うっ血性心不全があ らわれることがある。	本剤との併用によ り、相互に作用が増 強されることがあ る。
ジギタリス製剤 (ジゴキシン、ジ ギトキシン)	房室ブロック、徐脈 等の心刺激伝導障害 があらわれるおそれ があるので、心機能 に注意すること。	本剤との併用によ り、相加的に作用が 増強する可能性があ 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)	心拍数減少、徐脈等 のβ-遮断作用が増強 されたとの報告があ 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。

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ため、発現頻度については文献等を参考に集計した。(再審査対象外)

(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)気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全

気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるので、これらの症状があらわれたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳血管障害、脳虚血

心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳血管障害、脳虚血があらわれることがあるので、これらの症状があらわれたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスの報告がある。

4) 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) 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	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)、結膜浮腫、眼瞼浮腫	疼痛、灼熱感、かゆみ、異物感、乾燥感等の眼刺激症状、霧視、視力低下等の視力障害、結膜充血、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、角膜炎、角膜びらん、角膜上皮障害等の角膜障害	眼脂、羞明、眼瞼下垂、角膜知覚低下、複視
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を行うこと)
循環器	浮腫、レイノー現象、四肢冷感	動悸、徐脈等の不整脈	低血圧、失神
精神神経系	悪夢、感覚異常、不眠	頭痛、めまい	抑うつ、重症筋無力症の増悪
消化器	下痢、消化不良、口渇、腹痛		悪心
その他	脱力感、耳鳴、倦怠感、咳、筋肉痛		不快、胸部圧迫感、発疹

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にのみ投与すること。[安全性が確立していない]

(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。]

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

(1) 投与経路 点眼用のみ使用すること。

(2) 薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。

- 1) 原則として結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼と共に涙嚢部を圧迫すること。
- 2) 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。
- 3) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- 4) 他の点眼剤を併用する場合には、5分間以上の間隔をあけて点眼すること。

[薬効薬理]

1. 眼圧下降作用

本剤を原発開放隅角緑内障患者及び高眼圧症患者に1回1滴点眼した結果、点眼6時間後において点眼前の眼圧を本剤の0.25%で約15%、0.5%で約20%下降させた²⁾³⁾。

2. 瞳孔径に対する影響

本剤を原発開放隅角緑内障患者及び高眼圧症患者に1回1滴点眼した結果、瞳孔径に影響を与えなかった²⁾³⁾。

3. 生物学的同等性試験

本剤とそれぞれの標準製剤を封筒法により高眼圧症及び原発開放隅角緑内障患者を対象として1回1滴片眼に点眼し、眼圧、瞳孔径、血圧・脈拍数、眼所見、自覚症状を観察した。各症例の眼圧に対する試験薬剤の効果を比較検討するため、眼圧比(各測定時点の眼圧の投与直前の眼圧に対する比)を同等性の指標とし、各時点の眼圧比についてt検定にて統計解析を行った。その結果、両製剤間の各時点における眼圧下降作用(眼圧比)には有意な差は認められず、また、自覚症状、他覚所見についても両製剤で問題となる所見は認められなかった。これより両剤の生物学的同等性が確認された²⁾³⁾。

	眼圧比(%)				
	30分後	1時間後	2時間後	4時間後	6時間後
チモロール点眼液0.25% 「わかもと」	90.7±6.7	86.2±10.8	83.6±10.3	87.0±11.9	85.2±7.9
標準製剤(点眼剤,0.25%)	90.1±8.5	80.3±9.8	81.2±9.8	79.1±9.1	82.3±11.4

(Mean±S.D., n=10)

	眼圧比(%)				
	30分後	1時間後	2時間後	4時間後	6時間後
チモロール点眼液0.5% 「わかもと」	82.3±8.2	79.4±10.6	77.8±13.7	78.3±10.7	82.3±7.8
標準製剤(点眼剤,0.5%)	85.3±7.8	78.6±11.2	77.8±10.5	76.5±7.6	76.1±5.4

(Mean±S.D., n=8)

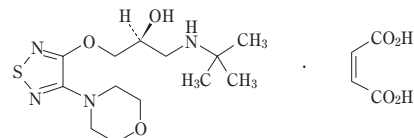
眼圧比等のパラメータは、被験者の選択、測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

[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) (JAN)

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

構造式



分子式 C₁₃H₂₁N₄O₃S · 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)。

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

pH 本品1.0gを水20mLに溶かした液のpHは3.8～4.3である。

[取扱い上の注意]

安定性試験

長期保存試験(室温なりゆき: 6.7～29.8℃、相対湿度24～88%、3年6ヵ月)の結果、0.25%及び0.5%共に通常の市場流通下において3年6ヵ月間安定であることが確認された⁴⁾。

[包装]

チモロール点眼液0.25%「わかもと」 5mL×10本

チモロール点眼液0.5%「わかもと」 5mL×10本

〔主要文献〕

- 1) Lennard, M. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **27**(4) : 429, 1989
- 2) 北沢克明 他(岐阜大学医学部眼科学教室) : チモロール点眼液0.25%「わかもと」の研究報告〔生物学的同等性試験〕(社内資料)
- 3) 北沢克明(岐阜大学医学部眼科学教室) : チモロール点眼液0.5%「わかもと」の研究報告〔生物学的同等性試験〕(社内資料)
- 4) 秋葉 清 他(わかもと製薬) : チモロール点眼液0.25%「わかもと」及びチモロール点眼液0.5%「わかもと」の研究報告〔長期安定性試験〕(社内資料)

※〔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ください。

わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号
TEL 03-3279-0379
FAX 03-3279-1272

