

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」

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	チモロール点眼液 0.25%「わかもと」 ：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 チモロール点眼液 0.5%「わかもと」 ：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
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 薬価基準収載日 発売年月日	製造販売承認年月日：2017年1月31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） 発売年月日： チモロール点眼液 0.25%「わかもと」：1992年7月10日 チモロール点眼液 0.5%「わかもと」：1990年7月13日 （販売名変更後の販売年月：2018年6月）
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：わかもと製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション TEL：03-3279-0379 FAX：03-3279-1272 医療関係者向けホームページ：http://www.wakamoto-pharm.co.jp/

本IFは2018年12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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF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版、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應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、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	13
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	15
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	16
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	16
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	16
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	16
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	16
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	17
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	17
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	2. 毒性試験	17
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	X. 管理的事項に関する項目	18
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 規制区分	18
6. 溶解後の安定性	5	2. 有効期間又は使用期限	18
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	3. 貯法・保存条件	18
8. 溶出性	5	4. 薬剤取扱い上の注意点	18
9. 生物学的試験法	5	5. 承認条件等	18
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	6. 包装	18
11. 製剤中の有効成分の定量法	5	7. 容器の材質	18
12. 力価	6	8. 同一成分・同効薬	18
13. 混入する可能性のある夾雑物	6	9. 国際誕生年月日	18
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
15. 刺激性	6	11. 薬価基準収載年月日	19
16. その他	6	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	19
V. 治療に関する項目	7	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	19
1. 効能又は効果	7	14. 再審査期間	19
2. 用法及び用量	7	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
3. 臨床成績	7	16. 各種コード	19
VI. 薬効薬理に関する項目	8	17. 保険給付上の注意	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8	XI. 文献	20
2. 薬理作用	8	1. 引用文献	20
VII. 薬物動態に関する項目	10	2. その他の参考文献	20
1. 血中濃度の推移・測定法	10	XII. 参考資料	20
2. 薬物速度論的パラメータ	10	1. 主な外国での発売状況	20
3. 吸収	11	2. 海外における臨床支援情報	20
4. 分布	11	XIII. 備考	20
5. 代謝	11	その他の関連資料	20
6. 排泄	11		
7. トランスポーターに関する情報	12		
8. 透析等による除去率	12		

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、米国メルク社で合成された交感神経β-受容体遮断薬であり、毛様体上皮細胞に存在するβ-受容体を遮断し、房水産生を抑制することにより眼圧を下降させる。

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・高眼圧症治療剤として、0.25%は1990年11月に、0.5%は1990年3月に旧販売名である「リズモン点眼液」にて承認を受け発売に至った。

リズモン点眼液0.25%及び0.5%は、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について（平成17年9月22日付け薬食審査発第0922001号）」に基づき、2017年1月31日に販売名をチモロール点眼液0.25%「わかもと」及びチモロール点眼液0.5%「わかもと」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) チモロールマレイン酸塩を有効成分とするβ-受容体遮断薬である。
- (2) 生物学的同等性試験により、標準製剤との同等性が確認されている。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2. 薬理作用」の項 参照）
- (3) 瞳孔径、視力にほとんど影響を与えない。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2. 薬理作用」の項 参照）
- (4) 重大な副作用（頻度不明）として気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳血管障害、脳虚血、全身性エリテマトーデス、眼類天疱瘡があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8. 副作用」の項 参照）

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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」

(2) 洋名

TIMOLOL OPHTHALMIC SOLUTION 0.25% 「WAKAMOTO」

TIMOLOL OPHTHALMIC SOLUTION 0.5% 「WAKAMOTO」

(3) 名称の由来

有効成分名、剤形、濃度及び社名

(平成17年9月22日付け薬食審査発第0922001号に基づく)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

チモロールマレイン酸塩 (JAN)

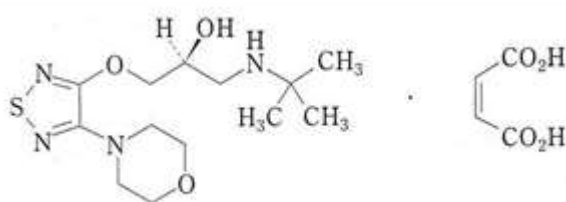
(2) 洋名(命名法)

Timolol Maleate (JAN)

(3) ステム

β-アドレナリン受容体拮抗薬 - 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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約197℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -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。

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

日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」の確認試験法による

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」の定量法による

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

剤形の区別：点眼剤

外観及び性状：無色～微黄色澄明の液

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

キャップの色：チモロール点眼液 0.25% 「わかもと」 淡黄色

チモロール点眼液 0.5% 「わかもと」 黄色

キャップ天面：

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.5～7.5

浸透圧比：0.9～1.4（生理食塩液に対する比）

(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

チモロール点眼液0.25% 「わかもと」

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

チモロール点眼液 0.5% 「わかもと」

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

(2) 添加物

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

(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

チモロール点眼液 0.25% 「わかもと」

[長期保存試験¹⁾、加速試験²⁾]

試験項目：性状、確認試験*、pH、浸透圧比*、無菌試験*、不溶性異物試験、含量

*：加速試験のみ

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃、60±5%RH	3年6ヵ月	最終包装 (点眼用プラスチック製気密容器 (シュリンク有り) +箱)	規格に適合
加速試験	40±1℃、75±5%RH	6ヵ月	点眼用プラスチック製気密容器	規格に適合

チモロール点眼液 0.5% 「わかもと」

[長期保存試験³⁾、加速試験⁴⁾、苛酷試験⁵⁾]

試験項目：性状、確認試験*、pH、浸透圧比*、無菌試験*、不溶性異物試験、含量

*：加速試験、苛酷試験のみ

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃、60±5%RH	3年6ヵ月	最終包装 (点眼用プラスチック製気密容器 (シュリンク有り) +箱)	規格に適合
加速試験	40±1℃、75±5%RH	6ヵ月	点眼用プラスチック製気密容器	規格に適合
苛酷試験 (光)	室内散光：500Lx	6ヵ月	点眼用プラスチック製気密容器	規格に適合

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

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による呈色反応

(2) 吸光度測定法 (吸収極大波長 294~296nm、吸収極小波長 249~252nm)

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

眼刺激性

雄性白色家兎 5 羽にチモロール点眼液 0.5% 「わかもと」、基剤、生理食塩液を 1 回 1 滴、30 分間隔で 10 回点眼し、最終点眼 30 分後に福井らの方法による眼障害判定基準に従い角膜、虹彩及び結膜の障害度を観察した結果、チモロール点眼液 0.5% 「わかもと」では、角膜上皮、角膜の混濁、虹彩、結膜及び瞬膜に障害性が認められたが、その程度は軽度であった⁶⁾。

16. 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. 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

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

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)

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試験の概要

該当資料なし

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

交感神経のβ-受容体遮断薬

カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩、ニプラジロール等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：眼部交感神経のβ-受容体

作用機序：本剤の眼圧下降作用は主として房水産生の抑制によるものとされている。交感神経末端から放出されたアドレナリンと毛様体上皮細胞の細胞膜に存在するβ-受容体とが結合し、この結合体がadenyl cyclaseを活性化してATPよりcyclic AMP (adenosine 3', 5'-monophosphate) が合成され、房水の分泌が促進される。

アドレナリンと類似の構造を有するチモロール (チモロールマレイン酸塩) はβ-受容体と結合し、この結合体はadenyl cyclaseを活性化しないために、cyclic AMPの合成が阻害され、房水の分泌が減少する^{7) 8)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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時間後に於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^{8) 9)}。

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^{9) 10)}。

3) 生物学的同等性試験

対象：原発開放隅角緑内障患者及び高眼圧症患者

0.25%：チモロール点眼液0.25%「わかもと」10例

標準製剤 (点眼剤、0.25%) 10例

0.5%：チモロール点眼液0.5%「わかもと」8例

標準製剤 (点眼剤、0.5%) 8例

方法：封筒法により、本剤とそれぞれの標準製剤を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。

結果：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^{9) 10)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

	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。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(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体内動態変動要因

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

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

(参考：家兔)

主に角膜より眼内に移行するとの報告がある⁷⁾。

4. 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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項 参照

(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

5. 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(CYP450等)の分子種

本剤は、主としてCYP2D6によって代謝される¹¹⁾。

(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比率

該当資料なし

(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

(2) 排泄率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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

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〔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

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

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

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〔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。〕

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

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。

7. 相互作用

本剤は、主として CYP2D6 によって代謝される¹¹⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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。	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(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。			
	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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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)〕
本剤の成分に過敏な患者

9. 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。

10. 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。〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 投与経路 点眼用にのみ使用すること。

(2) 薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。

- 1) 原則として結膜囊内に点眼し、1～5分間閉眼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分以上の間隔をあけて点眼すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

点眼投与毒性

眼刺激性

雄性白色家兎 5 羽にチモロール点眼液 0.5%「わかもと」、基剤、生理食塩液を 1 回 1 滴、30 分間隔で 10 回点眼し、最終点眼 30 分後に福井らの方法による眼障害判定基準に従い角膜、虹彩及び結膜の障害度を観察した結果、チモロール点眼液 0.5%「わかもと」では、角膜上皮、角膜の混濁、虹彩、結膜及び瞬膜に障害性が認められたが、その程度は軽度であった⁶⁾。

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

使用期間：3年6ヵ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-14. 適用上の注意」の項 参照
- ・くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5mL×10本

7. 容器の材質

ボトル：ポリプロピレン
中栓：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン
ラベル：ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リズモンTG点眼液、チモプトール点眼液、チモプトールXE点眼液
同 効 薬：ベタキソロール塩酸塩、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、ブナゾシン塩酸塩、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、ドルゾラミド塩酸塩、布林ゾラミド 他

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
チモロール点眼液0.25%「わかもと」	2017年1月31日	22900AMX00029
チモロール点眼液0.5%「わかもと」	2017年1月31日	22900AMX00030

<旧販売名>

	承認年月日
リズモン点眼液0.25%	1990年11月29日
リズモン点眼液0.5%	1990年3月13日

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
チモロール点眼液0.25%「わかもと」	2018年6月15日
チモロール点眼液0.5%「わかもと」	2018年6月15日

<旧販売名>

	薬価基準収載年月日	経過措置期間終了
リズモン点眼液0.25%	1992年7月10日	2019年3月31日
リズモン点眼液0.5%	1990年7月13日	2019年3月31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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)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	HOT(9桁)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
チモロール点眼液0.25%「わかもと」	102098401	1319702Q1166	620209801
チモロール点眼液0.5%「わかもと」	102103501	1319702Q2170	620210301

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) わかもと製薬株式会社 社内資料 [0.25%長期保存試験]
- 2) わかもと製薬株式会社 社内資料 [0.25%加速試験]
- 3) わかもと製薬株式会社 社内資料 [0.5%長期保存試験]
- 4) わかもと製薬株式会社 社内資料 [0.5%加速試験]
- 5) わかもと製薬株式会社 社内資料 [苛酷試験]
- 6) わかもと製薬株式会社 社内資料 [眼刺激性試験]
- 7) 椎原芳郎 他：眼科臨床医報, 74 (7), 924 (1980)
- 8) 高瀬正彌：眼科臨床医報, 77 (2), 157 (1983)
- 9) わかもと製薬株式会社 社内資料 [0.25%生物学的同等性試験]
- 10) わかもと製薬株式会社 社内資料 [0.5%生物学的同等性試験]
- 11) Lennard,M.S.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol.,27 (4) : 429,1989

2. その他の参考文献

- ・第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, p. C-3131 (2016)

XII. 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

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし