

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PF点眼液0.25%「日点」 チモロールPF点眼液0.5%「日点」

Timolol PF Ophthalmic Solution 0.25% 「NITTEN」

Timolol PF Ophthalmic Solution 0.5% 「NITTEN」

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PF点眼液0.25%「日点」 1mL中 日局 チモロールマレイン酸塩 3.42mg (チモロールとして 2.50mg) チモロールPF点眼液0.5%「日点」 1mL中 日局 チモロールマレイン酸塩 6.83mg (チモロールとして 5.00mg)
一般名	和名：チモロールマレイン酸塩 (JAN) 洋名：Timolol Maleate (JAN、USAN)
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：2018年1月29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：2009年2月5日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ロートニッテン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口 TEL 0120(691)910 FAX 052(823)9115 医療関係者向けホームページ https://www.rohto-nitten.co.jp/

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
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
<https://www.pmda.go.jp/>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、添付文書に掲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。

最新の e-IF は、医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://www.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。

平成 20 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	16. その他	7
1. 開発の経緯	V. 治療に関する項目	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1. 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	2. 用法及び用量	8
1. 販売名	3. 臨床成績	8
2. 一般名	VI. 薬効薬理に関する項目	
3. 構造式又は示性式	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
4. 分子式及び分子量	2. 薬理作用	9
5. 化学名（命名法）	VII. 薬物動態に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1. 血中濃度の推移・測定法	11
7. CAS 登録番号	2. 薬物速度論的パラメータ	11
III. 有効成分に関する項目	3. 吸収	11
1. 物理化学的性質	4. 分布	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5. 代謝	12
3. 有効成分の確認試験法	6. 排泄	12
4. 有効成分の定量法	7. トランスポーターに関する情報	12
IV. 製剤に関する項目	8. 透析等による除去率	12
1. 剤形	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 製剤の組成	1. 警告内容とその理由	13
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 製剤の各種条件下における安定性	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
6. 溶解後の安定性	5. 慎重投与内容とその理由	13
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
8. 溶出性	7. 相互作用	14
9. 生物学的試験法	8. 副作用	14
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9. 高齢者への投与	15
11. 製剤中の有効成分の定量法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
12. 力価	11. 小児等への投与	16
13. 混入する可能性のある夾雑物	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13. 過量投与	16
15. 刺激性	14. 適用上の注意	16
	15. その他の注意	16
	16. その他	16

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 17
2. 毒性試験 17

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 18
2. 有効期間又は使用期限 18
3. 貯法・保存条件 18
4. 薬剤取扱い上の注意点 18
5. 承認条件等 18
6. 包装 18
7. 容器の材質 18
8. 同一成分・同効薬 19
9. 国際誕生年月日 19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 19
11. 薬価基準収載年月日 19
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

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容 19
14. 再審査期間 19
15. 投薬期間制限医薬品に
関する情報 20
16. 各種コード 20
17. 保険給付上の注意 20

X I. 文献

1. 引用文献 21
2. その他の参考文献 21

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 22
2. 海外における臨床支援情報 22

X III. 備考

- その他の関連資料 23

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非選択的 β 受容体遮断薬であり、房水産生を抑制することにより眼圧下降作用を示す。

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・高眼圧症治療剤である。チモレート PF 点眼液 0.25%、0.5%の販売名で規格及び試験方法を設定し、生物学的同等性試験（薬力学的試験）、加速試験を行い、後発医薬品として 2004 年 2 月に承認を取得、2009 年 2 月に販売開始した。

（「XⅢ. 備考」付表参照）

点眼剤は無菌製剤ではあるが、開封後も患者により繰り返し使用されることから、微生物による二次汚染防止の目的で、通常は防腐剤が添加されている。

しかしながら、その防腐剤の細胞毒性による角膜上皮障害、あるいはアレルギー反応による接触性皮膚炎などが、臨床上の問題として度々取り上げられてきた。

既に防腐剤無添加の点眼液が臨床応用されているが、一部の製品に限られ、また、保険請求上の制限があるものもあり、限られた患者にしか処方できないこともあった。

そこで、「一般的な 5mL 点眼瓶と同じ使用感で、防腐剤を含まない点眼液を提供できる点眼容器」というコンセプトのもと、「PF デラミ容器[®]」の開発に取り組み、チモレート PF 点眼液 0.25%、0.5%を製品化するに至った。

また、2018 年 1 月にチモロール PF 点眼液 0.25%「日点」、0.5%「日点」の販売名で再承認を取得し、2018 年 6 月に薬価収載となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

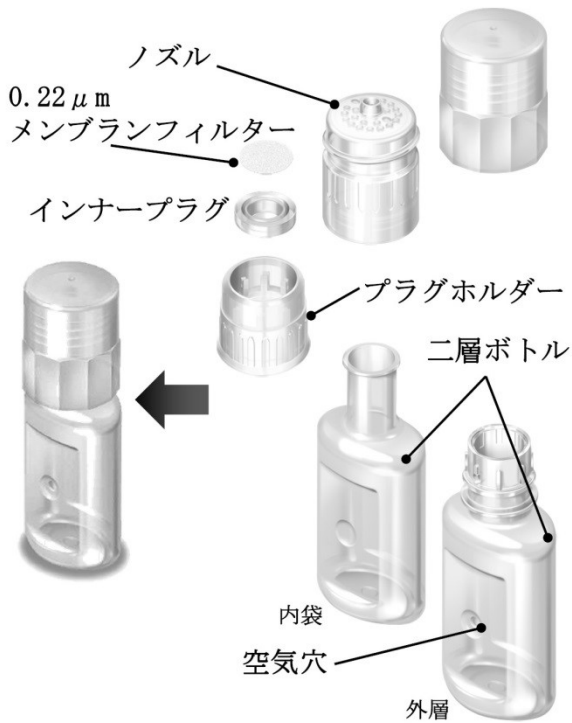
（1）治療学的特性

- 1) 有効性：房水産生を抑制することにより眼圧下降作用を示す。
- 2) 安全性：チモロールマレイン酸塩点眼液の重大な副作用として、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（頻度不明）が報告されている。

(2) 製剤学的特性

マルチドーズ型点眼容器である PF デラミ容器[®]*を使用した、防腐剤を含まない点眼薬である。

*PF デラミ容器[®]は、キャップ、ノズル、メンブランフィルター、プラグホルダー、インナープラグそして二層ボトルから構成され、それぞれが以下の機能を有している。



a. ノズル

内側にメンブランフィルターとプラグホルダーが装着されている。

b. メンブランフィルター

孔径 0.22 μm のメンブランフィルターにより、外部からの細菌、真菌などの侵入を防ぐ。

c. プラグホルダー

インナープラグを保持する。

d. インナープラグ

使用前に薬液がフィルターと接触するのを防ぐ。

e. 二層ボトル

容器は外層と内袋の二層構造になっている。

内袋は、点眼するたびに縮み、フィルター上の薬液は容器内に引き戻されるが、外気を容器内に取り込まない。外層は、中央部の空気穴から空気を吸引し、元の形に復元することで、多回使用が可能となる。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」

チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」

(2) 洋名

Timolol PF Ophthalmic Solution 0.25% 「NITTEN」

Timolol PF Ophthalmic Solution 0.5% 「NITTEN」

(3) 名称の由来

Preservative Free : 防腐剤無添加

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)

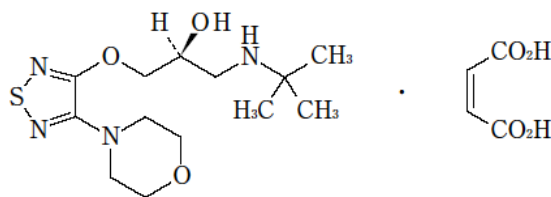
Timolol Maleate (JAN、USAN)

(3) ステム

アドレナリンβ受容体拮抗薬 : -olol

3. 構造式又は示性式

構造式



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)

(2*S*)-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

別名 : マレイン酸チモロール

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¹⁾

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

溶 媒	日本薬局方の表現
酢酸(100)	溶けやすい
水	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性²⁾

80%RH 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。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 197°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa (-NH²⁺)：約 9.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

pH 3.8～4.3：1.0g を水 20mL に溶かした液

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-5.7～-6.2°

(乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

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

剤形：水性点眼剤

規格：①チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」

本品は 1mL 中にチモロールマレイン酸塩を 3.42mg
(チモロールとして 2.50mg) 含有する。

②チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」

本品は 1mL 中にチモロールマレイン酸塩を 6.83mg
(チモロールとして 5.00mg) 含有する。

性状：無色澄明の液で、無菌製剤である。

(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

pH : 6.3 ~ 7.3

浸透圧比 : 0.9 ~ 1.2

(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

①チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」

1mL 中 チモロールマレイン酸塩を 3.42mg (チモロールとして 2.50mg) 含有。

②チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」

1mL 中 チモロールマレイン酸塩を 6.83mg (チモロールとして 5.00mg) 含有。

(2) 添加物

リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム

(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

①チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」

加速試験³⁾

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器（フィルム包装）、
最終包装形態（紙箱入り）、40℃、75%RH

3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状 (無色澄明の液)	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
pH (6.3~7.3)	6.8	6.8	6.8	6.8
浸透圧比 (0.9~1.2)	1.0	1.0	1.0	1.0~1.1
含量(%)*	98.7~98.9	98.8~98.9	99.1~99.6	100.6~100.8

※表示量に対する割合

②チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」

加速試験⁴⁾

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器（フィルム包装）、
最終包装形態（紙箱入り）、40℃、75%RH

3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状 (無色澄明の液)	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
pH (6.3~7.3)	6.7	6.8	6.8	6.8
浸透圧比 (0.9~1.2)	1.0	1.0	1.0	1.0
含量(%)*	100.1~100.3	99.0~99.4	100.1~100.4	100.7~101.3

※表示量に対する割合

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との反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法

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. カ価



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

本剤は、フィルターを装着した特殊な容器（PF デラミ容器[®]）を使用しているため、点眼時には注意が必要である。

患者の皆様へ	
<p>開栓操作のお願い</p> <p>※開栓操作を行わないと液が出ません。未開封品を使用するときは下図の開栓操作が必要です。</p> <ul style="list-style-type: none">・キャップを閉めたまま上向きになるよう持ってください。・容器胴体中央にある丸いマークに指をあてて、強く1回押してください。  <p>・このお薬は防腐剤無添加です。 ・フィルターを装着した特殊な容器のため、1滴が出るのに他の点眼剤と比べ、少し時間がかかります。 ・大きめの容器に入っていますので薬液が少なく見えますが、必要な量(5mL)は入っています。</p>	<p>点眼方法</p> <ul style="list-style-type: none">・使用する前に手指を清潔にしてください。・未開封品を使用するときは開栓操作が必要です。(裏面参照)・容器の丸いマークを固く親指で押えて、ゆっくり押してください。マークは胴体中央に1ヶ所あります。・容器の先端が直接患部、指等に触れないよう十分注意してください。・眼の周りにあふれた薬液はふき取ってください。  <p>保管および取扱い上の注意</p> <ul style="list-style-type: none">・光を避けて室温で保管してください。・開封後は投薬袋に入れて4週間以内に ご使用ください。・絶対に、ノズルの穴から針状のもので突かないでください。

15. 刺激性

眼粘膜刺激性試験⁵⁾

チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」及びチモロール PF 点眼液 0.5%「日点」を白色家兎の結膜囊内に反復点眼（1回 50 μ L、1日 2回、7日間）した結果、点眼期間中及び最終点眼終了から 72 時間後まで、眼粘膜刺激性は認められなかった。

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

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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 受容体遮断薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾

作用部位：眼部交感神経系の β 受容体

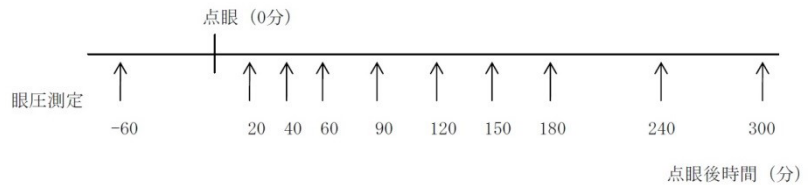
作用機序：眼圧下降作用機序の詳細は明らかではないが、サル、健康成人でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験において、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[生物学的同等性試験 (薬力学的試験)]

1) 家兔正常眼に対する効果⁶⁾

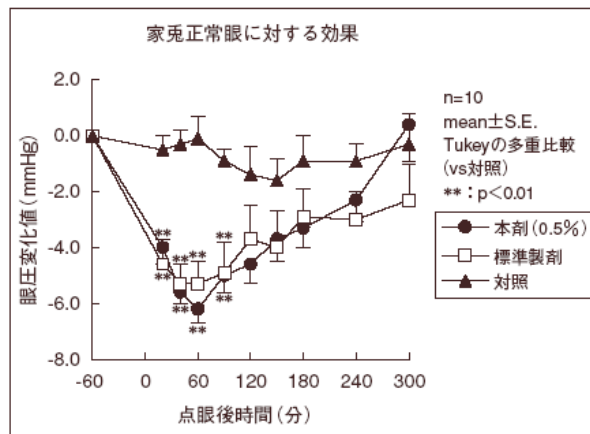
正常眼圧の家兔にチモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」、チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」とそれぞれの標準製剤及び対照 (本剤の基剤溶液) 50 μ L を以下のスケジュールで点眼、眼圧を測定した。



各群の各眼圧測定時点における点眼前の眼圧値からの平均眼圧変化値をグラフに示した。(0.5%製剤)

本剤及び標準製剤は対照との間に有意差を認め、本剤と標準製剤の間に有意差は認められず、生物学的同等性が認められた。(Tukeyの多重比較)

[チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」の結果]

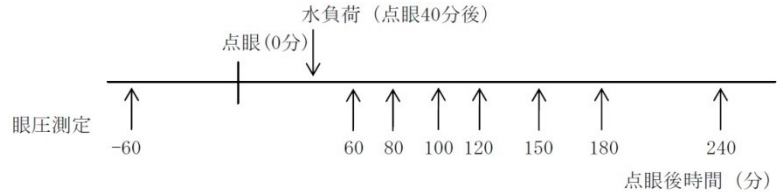


2) 家兎実験的高眼圧眼に対する効果⁷⁾

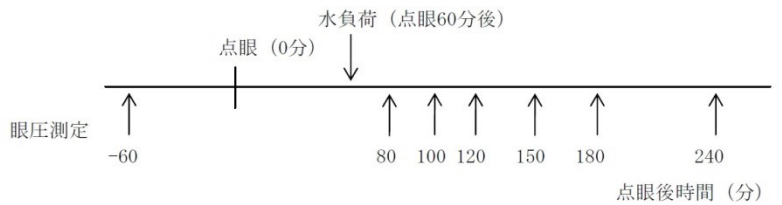
家兎に 37°Cに保温した精製水をカテーテルにより強制経口投与 (約 50mL/kg) し、実験的高眼圧を惹起した。

チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」、チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」とそれぞれの標準製剤及び対照 (本剤の基剤溶液) 50 μL を以下のスケジュールで点眼、眼圧を測定した。

チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」のスケジュール



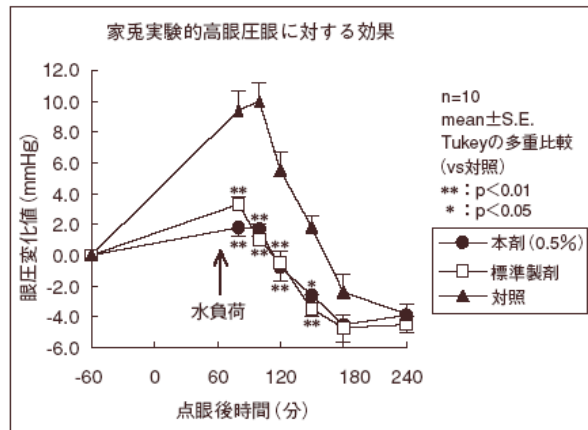
チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」のスケジュール



各群の各眼圧測定時点における点眼前の眼圧値からの平均眼圧変化値をグラフに示した。(0.5%製剤)

本剤及び標準製剤は対照との間に有意差を認め、本剤と標準製剤の間に有意差は認められず、生物学的同等性が認められた。(Tukeyの多重比較)

[チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」の結果]



(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

該当資料なし

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」の「10. 妊婦、
産婦、授乳婦等への投与（2）」の項を参照

	(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 <参考> ²⁾ 白色ウサギに ¹⁴ C-チモロールマレイン酸塩を点眼時、角膜から速やかに吸収され、角膜、虹彩、毛様体、前房水等に高度に分布するが、水晶体、視神経、血漿等への分布は少ない。有色ウサギでは、メラニン色素を含まない組織での分布は白色ウサギと同等であるが、メラニン色素を含む虹彩、毛様体、網脈絡膜には高度に分布。
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 CYP2D6
	(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
	(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〔 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

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〔 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。〕

6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法

- (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⁸⁾、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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。⁹⁾

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。
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。

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。

(2) 重大な副作用と初期症状 (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

(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
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

(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

該当資料なし

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。

[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 1000mg/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。

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

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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、患眼を開眼させ結膜囊内に点眼し、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。

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
「IV. 製剤に関する項目」の「15. 刺激性」の項を参照

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：外箱及びラベルに表示（3年）
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) 薬局での取扱い上の留意点について
 該当資料なし
 (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）
 「IV. 製剤に関する項目」の「14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」の項を参照
 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照
 【取扱い上の注意】
 開封後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。
 (3) 調剤時の留意点について
 該当資料なし
5. 承認条件等
該当しない
6. 包装
チモロール PF 点眼液 0.25% 「日点」 5mL×10
チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」 5mL×10

7. 容器の材質

プラスチック容器	
ボトル外層	スチレン・ブタジエン・スチレン系共重合体
ボトル内袋	ポリプロピレン
中栓(ノズルキャップ)	ポリプロピレン
メンブランフィルター	ポリエーテルスルホン
インナープラグ	シリコン
キャップ	ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：チモプトール点眼液 0.25%、0.5%（参天製薬）
 チモロール点眼液 0.25%「ニッテン」
 （ロートニッテンファーマ）
 チモロール点眼液 0.5%「ニッテン」
 （ロートニッテンファーマ）

同効薬：ラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、
 ビマトプロスト、イソプロピル ウノプロストン、
 カルテオロール塩酸塩、ベタキシロール塩酸塩、
 ニプラジロール、レボブノロール塩酸塩、
 ピロカルピン塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

1978年8月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」 (販売名変更による)	チモロール PF 点眼液 0.5%「日点」 (販売名変更による)
製造販売承認年月日	2018年1月29日 (販売名変更による)	2018年1月29日 (販売名変更による)
承認番号	23000AMX00152000	23000AMX00153000

[注] 旧販売名：チモレート PF 点眼液 0.25%
 承認年月日：2004年2月25日
 旧販売名：チモレート PF 点眼液 0.5%
 承認年月日：2004年2月25日

11. 薬価基準収載年月日

2018年6月15日

[注] チモレート PF 点眼液 0.25%（旧販売名）：2008年7月4日
 経過措置期間終了：2019年3月31日
 チモレート PF 点眼液 0.5%（旧販売名）：2008年7月4日
 経過措置期間終了：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 (YJコード)	レセプト電算 コード
チモロールPF点眼液 0.25%「日点」	118777901	1319702Q1018 (1319702Q1174)	621877701
チモロールPF点眼液 0.5%「日点」	118778601	1319702Q2014 (1319702Q2189)	621877801

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書 2021 (廣川書店)
- 2) 日本薬局方医薬品情報 JPDI, 2021 (じほう)
- 3) ロートニッテン株式会社 社内資料 [安定性試験 I]
- 4) ロートニッテン株式会社 社内資料 [安定性試験 II]
- 5) ロートニッテン株式会社 社内資料 [眼刺激性試験]
- 6) ロートニッテン株式会社 社内資料 [生物学的同等性試験 I]
- 7) ロートニッテン株式会社 社内資料 [生物学的同等性試験 II]
- 8) 宇治幸隆他 : 眼科臨床医報 74(8), 1036, 1980
- 9) Lennard. M. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 27(4), 429, 1989

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

付表

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る医薬品 (後発医薬品)
イ 起源又発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される