

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

持続性 緑内障・高眼圧症治療剤

チモプトール®XE点眼液0.25%

チモプトール®XE点眼液0.5%

TIMOPTOL®XE ophthalmic solution 0.25%

TIMOPTOL®XE ophthalmic solution 0.5%

チモロールマレイン酸塩持続性点眼液

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	チモプトール XE 点眼液 0.25% : 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 チモプトール XE 点眼液 0.5% : 1mL 中チモロールマレイン酸塩 6.84mg (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・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年2月16日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 (販売名変更による) 発売年月日：1999年11月26日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL:0120-921-839 06-6321-7056 受付時間：9時～17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2018年11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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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 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、今後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. 開発の経緯 -----1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 -----2
2. 一般名 ----- 2
3. 構造式又は示性式 -----2
4. 分子式及び分子量 -----2
5. 化学名(命名法) -----2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----2
7. CAS 登録番号 -----2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 -----3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----4
3. 有効成分の確認試験法 -----4
4. 有効成分の定量法 -----4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 -----5
2. 製剤の組成 -----5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----5
5. 製剤の各種条件下における安定性 -----6
6. 溶解後の安定性 -----6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----6
8. 溶出性 -----6
9. 生物学的試験法 -----6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----6
11. 製剤中の有効成分の定量法 -----6
12. 力価 -----6
13. 混入する可能性のある夾雑物 -----6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----7
15. 刺激性 -----7
16. その他 -----7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 -----8
2. 用法及び用量 -----8
3. 臨床成績 -----8

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 ----- 11
2. 薬理作用 ----- 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 12
2. 薬物速度論的パラメータ ----- 12
3. 吸収 ----- 13
4. 分布 ----- 13
5. 代謝 ----- 14
6. 排泄 ----- 16
7. トランスポーターに関する情報 ----- 16
8. 透析等による除去率 ----- 16

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 ----- 17
2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 17
5. 慎重投与内容とその理由 ----- 17
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 18
7. 相互作用 ----- 19
8. 副作用 ----- 19
9. 高齢者への投与 ----- 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 24
11. 小児等への投与 ----- 24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 24
13. 過量投与 ----- 25
14. 適用上の注意 ----- 25
15. その他の注意 ----- 26
16. その他 ----- 26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ----- 27
2. 毒性試験 ----- 27

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	29
2.有効期間又は使用期限-----	29
3.貯法・保存条件-----	29
4.薬剤取扱い上の注意点-----	29
5.承認条件等-----	29
6.包装-----	29
7.容器の材質-----	29
8.同一成分・同効薬-----	29
9.国際誕生年月日-----	29
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	29
11.薬価基準収載年月日-----	30
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-----	30
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	30
14.再審査期間-----	30
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	30
16.各種コード-----	30
17.保険給付上の注意-----	30

X I . 文献

1.引用文献-----	31
2.その他の参考文献-----	32

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	33
2.海外における臨床支援情報-----	33

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	35
-----------------	----

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 (Timolol maleate) は Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (米国本社) の一部門、カナダフロスト社のワッソン (Wasson) らにより合成された β -受容体遮断剤 (β -遮断剤) であり、1970 年から 1975 年にかけて薬理学的特徴が明らかにされた。その後、フランス MSD シブレー研究所においてチモロールマレイン酸塩は、瞳孔径に影響を及ぼさずに眼圧下降作用を有し、かつ角膜知覚の低下、タキフィラキシー、眼刺激性もほとんど認められないことが確認された。現在では β -遮断点眼剤として世界各国で使用されており、緑内障や高眼圧症の治療に高い評価を得ている。

本邦においても、1981 年 6 月にチモプトールが承認され、広く一般臨床の場で使用されている。しかし、チモプトール点眼液は 1 日 2 回点眼の必要があり、1 日 1 回点眼での眼圧コントロールが患者の負担軽減につながるものとして、その開発が望まれていた。

チモプトールXE点眼液は、チモロールマレイン酸塩にケルコ社で開発された Gelrite (一般名 : gellan gum) をゲル化剤として加えることで、1 日 1 回点眼での眼圧コントロールを目的として開発された製剤であり、血中移行の低下及び総投与量の減少により全身性副作用の減少が期待されている。チモプトールXE点眼液の 1 日 1 回点眼がチモプトール点眼液の 1 日 2 回点眼に匹敵する有効性を有し、安全性が高いことから、海外においては、服薬コンプライアンスの向上が必要とされる患者への使用において、高い評価を得ている。

本邦において、チモプトールXE点眼液は 1999 年 9 月に萬有製薬 (現MSD) が製造承認を受け、同年 11 月 萬有製薬 (現MSD) と参天製薬の併売により発売された。

その後、2014 年 8 月に MSD から参天製薬に製造販売承認が承継され、参天製薬が販売している。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

(1) 1 日 1 回点眼のチモプトール点眼液。

- ・ 24 時間にわたる眼圧下降効果を示す。
- ・ チモプトール点眼液 (チモロールマレイン酸塩) 1 日 2 回点眼と同程度の眼圧下降効果を示す。

(2) 1 日 1 回点眼によりコンプライアンスが向上する。

(3) 長期にわたり眼圧下降効果が維持される。

(4) あらゆる型の緑内障に有効である。

(5) 良好な視野維持効果が認められる。

(6) 瞳孔径及び視力にほとんど影響を与えない。

(7) 総症例 364 例中、副作用が報告されたのは 31 例 (8.52%) であった。主な副作用は、眼科的には霧視 8 件 (2.20%)、結膜充血 7 件 (1.92%)、角膜上皮障害 7 件 (1.92%)、眼刺激症状 5 件 (1.37%) であり、全身的には徐脈 2 件 (0.55%) であった。

重大な副作用

- ・ 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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

チモプトール XE[®]点眼液 0.25%

チモプトール XE[®]点眼液 0.5%

(2)洋名

TIMOPTOL[®] XE ophthalmic solution 0.25%

TIMOPTOL[®] XE ophthalmic solution 0.5%

(3)名称の由来

一般名チモロールマレイン酸塩 “TIMOLOL”の点眼用“OPTIC”であることからTIMOPTOLと命名された。

チモプトール XE 点眼液は従来のチモプトール点眼液よりも効果が持続する (extended efficacy) という製剤の特徴から、アルファベットの X と E をチモプトール点眼液に加え、チモプトール XE 点眼液と命名された。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

チモロールマレイン酸塩(JAN)

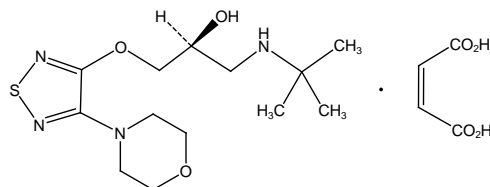
(2)洋名(命名法)

Timolol Maleate(JAN)

(3)ステム

β-遮断剤:-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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Timolol GS

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

溶媒	本品 1g の溶解に要する溶媒量(mL)
酢酸(100)	約5mL
水	約12mL
エタノール(99.5)	約20mL

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(日局)。

(3) 吸湿性

相対湿度80%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。

(Ⅲ.有効成分に関する項目 2. 有効成分の各種条件下における安定性 参照)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約 197℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a(-NH_2^+)=$ 約 9.2

(6) 分配係数

(pH、水-オクタノール系)^{1),2)}

溶媒系	pH	温度(℃)	分配係数
オクタノール-リン酸緩衝液	7.0	20	0.28
オクタノール-リン酸緩衝液	7.0	37	0.51
オクタノール-リン酸緩衝液	7.4	37	1.16
ヘプタン-リン酸緩衝液	7.0	—	0.001
クロロホルム-リン酸緩衝液	7.0	—	1.5
酢酸エチル-リン酸緩衝液	7.0	—	0.19

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}:-5.7\sim-6.2^\circ$

(乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm) (日局)

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (294nm): 約 212

(乾燥後、30mg、0.1mol/L 塩酸試液、1,000mL) (日局)

2. 有効成分の各種
条件下における
安定性

測定項目：性状、紫外吸収スペクトル、水分(乾燥減量)、定量並びに分解物

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存 試験	室温	無色瓶 (開栓)	24カ月	変化なし
苛酷試験	40℃	無色瓶 (密閉)	12カ月	若干の水分減少以外は変化なし
	50℃	無色瓶 (密閉)	6カ月	若干の水分減少以外は変化なし
	60℃	無色瓶 (密閉)	3カ月	若干の水分減少以外は変化なし
	25℃ RH80%	無色瓶 (開栓)	6カ月	若干の水分増加以外は変化なし
	40℃ RH80%	無色瓶 (開栓)	3カ月	若干の水分増加以外は変化なし
	フェードメーター* (直射日光下)	白色不透明ポリエチレン製袋 (密閉)	5時間	変化なし

*：太陽光のエネルギーの分布に近似した光源で、1時間照射により屋外における約0.5日分の光照射量に相当

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

	チモプトール XE 点眼液 0.25%	チモプトール XE 点眼液 0.5%
剤形	水性点眼剤	
規格	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) を含有する。	1mL 中にチモロールマレイン酸塩 6.84mg (チモロールとして 5.0mg) を含有する。
性状	無色～わずかに白色を帯びた、わずかに粘性のある液である。	

(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: 6.5～7.5

浸透圧比: 0.9～1.1

比重(g/mL): 1.014～1.017 (測定温度 15～25℃)

ゲル強度(g/cm²): 50～105 (測定温度 25℃)

(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

チモプトール XE 点眼液 0.25%及びチモプトール XE 点眼液 0.5%は、それぞれ 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)又は 6.84mg (チモロールとして 5.0mg)を含有する。

(2)添加物

添加物として、ジェランガム(ゲル化剤)、トロメタモール(緩衝剤)、ベンゾドデシニウム臭化物(保存剤)、D-マンニトール(等張化剤)を含有する。

(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

チモプトール XE 点眼液 0.25%、0.5% 共通

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/40%RH	12ヵ月 (継続試験中)	最終製品 (箱入り)	変化なし ^{※1}
加速試験	40°C/25%RH 以下	6ヵ月	最終製品 (箱入り)	変化なし ^{※1}
苛酷試験(光)	25°C	60万 lx・hr	プラスチック点眼容器 (シュリンクラベルあり、 遮光用投薬袋入り)	変化なし ^{※2}

※1 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、ゲル強度、含量、類縁物質、無菌

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、ゲル強度、含量、類縁物質

<参考> 旧容器における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/40%RH	24ヵ月	最終製品 (箱入り)	変化なし ^{※3}

※3 測定項目:性状、pH、類縁物質、ゲル強度、含量、無菌

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

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) 紫外可視吸光度測定法
特定の波長に吸収の極大を示す。
- (2) 薄層クロマトグラフィー
試料溶液および標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。
- (3) 2価の陽イオンによるゲル形成
ゲルを形成する。
- (4) 2価の陽イオンによるゲル形成
ゲルを形成する。

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. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物	製剤の安定性試験において、Timolol maleate の分解生成物 (4-hydroxy-3-morpholino-1,2,5-thiadiazole 1-oxide) が認められているが、長期保存試験、加速試験及び光苛酷試験で遮光したものにおいては、規格値以下の値であった(IV-5 製剤の各種条件下における安定性の項参照)。
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	臨床試験において軽度一過性の眼刺激症状が認められている(VIII-8 副作用の項参照)。また、ウサギを用いた長期点眼投与試験で、軽度一過性の眼刺激症状がみられた(IX-2-(4)その他の特殊毒性-4)の項参照)。
16. その他	特になし

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1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1回点眼する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて投与すること。

<理由>

本剤は眼表面でゲル化するジェランガムを配合している。そのため他点眼剤と併用で用いる場合には、本剤を最後に点眼することとなっている(Ⅷ-6重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)参照)。

なお、国内での併用経験はないため、海外での用法・用量²⁴⁾及び、使用経験²⁵⁾を参考とし、他点眼剤との点眼間隔を10分間とした。

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

1) 国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

チモプトール XE 点眼液 0.5% (1日1回点眼)の有効性は、緑内障、高眼圧症患者 390 例を対象に全国 89 施設で実施された比較試験において、チモプトール点眼液 0.5% (1日2回点眼)と同等であることが認められている³⁾。長期投与試験を含む一般臨床試験は全国 29 施設で実施され、74.8% (95/127 例)の有効率を示した。承認用法・用量における背景因子別全般改善度を次頁に示した。

3) 北澤克明、他:あたらしい眼科 13(1):143-154,1996【54518】

承認用法・用量における背景因子別全般改善度一覧表(承認時社内集計)

背景因子		症例数	評価対象例数	中等度改善以上例数	改善率(%)
性別	男		141	121	85.8
	女		159	121	76.1
年齢	20～29		7	4	57.1
	30～39		13	11	84.6
	40～49		53	42	79.2
	50～59		64	49	76.6
	60～69		116	98	84.5
	70～79		41	32	78.0
	80～89		6	6	100.0
		65歳未満 65歳以上		200 100	158 84
入院/外来	外来		298	241	80.9
	入院⇔外来		2	1	50.0
診断名	原発開放隅角緑内障		106	85	80.2
	高眼圧症		194	157	80.9
合併症	眼科的	無	197	159	80.7
		有	103	83	80.6
	全身的	無	218	172	78.9
		有	82	70	85.4
既往歴	眼科的	無	274	221	80.7
		有	26	21	80.8
	全身的	無	260	211	81.2
		有	40	31	77.5
併用薬	眼科的	無	245	194	79.2
		有	55	48	87.3
	全身的	無	239	191	79.9
		有	61	51	83.6
前治療薬	無		146	127	87.0
	有		154	115	74.7
投与期間	≦ 8週		170	135	79.4
	8週< ≦12週		91	78	85.7
	12週< ≦24週		22	15	68.2
	24週< ≦36週		17	14	82.4
	合計		300	242	80.7

2) 健康成人又は緑内障患者に点眼した場合、瞳孔径、視力にほとんど影響を及ぼすことなく、眼圧を下降させる^{4),5),6)}。

4) 藤永 豊、他：眼科臨床医報 74(4):409-414,1980【54279】

5) 北沢克明、他：眼科臨床医報 74(2):158-162,1980【54280】

6) 瀬川雄三：眼科臨床医報 74(4):415-421,1980【54281】

(3)臨床薬理試験⁷⁾

健康人を対象とし二重盲検法にてチモプトールXE点眼液0.25%及び0.5%を単回(n=8)又はチモプトールXE点眼液0.5%を7日間連続点眼(n=6)した結果、試験中に認められた副作用の主な症状は一過性の軽度の霧視であり、用量依存性は認められなかった。他に眼局所の副作用としてそう痒感、べたつき、結膜充血、眼瞼発赤がみられ、全身性の副作用として心電図所見でT波の平低傾向、洞性徐脈が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。臨床検査値においては、チモプトールXE点眼液との関連性が否定できない異常変動は認められなかった。以上の結果より、0.5%濃度までの単回点眼投与時及びチモプトールXE点眼液0.5%の1日1回7日間連続点眼時の安全性、忍容性に問題のないことが確認された。また、1日1回点眼で眼圧下降作用が24時間持続することが示された。

7)北澤克明、他：臨床医薬 11(9):1817-1826,1995【54520】

(4)探索的試験⁸⁾

原発開放隅角緑内障患者又は高眼圧症患者102例を対象に、チモプトールXE点眼液0.25%又は0.5%を1日1回8週間連続投与し、点眼前と点眼2時間後の眼圧の測定を行った。その結果、点眼前においても点眼2時間後と遜色のない眼圧下降効果が8週間後まで維持されており、本剤は1日1回点眼で眼圧をコントロールすることが可能な製剤となりうると考えられた。また、安全性の面においても臨床上問題となるような副作用は認められなかった。

8)北澤克明、他：あたらしい眼科12(11):1793-1804,1995【54517】

(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

チモプトール点眼液との比較試験³⁾

全国89施設において、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者390例を対象に、チモプトールXE点眼液0.5%を1日1回又はチモプトール点眼液0.5%を1日2回8週間点眼し、眼圧下降値を基にした有効性評価により検討した結果、チモプトールXE点眼液0.5%群の有効性評価対象例173例中「著明改善」は122例(70.5%)、「中等度改善」以上は142例(82.1%)であり、チモプトール点眼液0.5%群の評価対象例177例中「著明改善」は120例(67.8%)、「中等度改善」以上は150例(84.7%)であった。両群間の「中等度改善」以上についてハンディキャップ方式を用いた同等性の検定を行ったところ、同等であることが立証された(p=0.030)。また、Wilcoxon検定では両群間に有意差は認められなかった(p=0.7387)。

3)北澤克明、他：あたらしい眼科13(1):143-154,1996【54518】

3)安全性試験⁸⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者45例を対象に、チモプトールXE点眼液0.25%又は0.5%を第Ⅱ相試験に引き続いて16週間、計24週間連続投与した。いずれの濃度においても投与期間中良好な眼圧下降作用が認められ、安全性においても重篤な副作用は認められなかった。

8)北澤克明、他:あたらしい眼科12(11):1793-1804,1995【54517】

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)

該当しない

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-遮断剤 (カルテオロール塩酸塩、ベタキシロール塩酸塩等)

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位:眼部交感神経系のβ-受容体に作用する。

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⁹⁾、健康成人¹⁰⁾でのフルオロフォトメリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験^{4),11)}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

1)眼圧下降作用(ウサギ)

ウサギにおけるα-キモトリプシン惹起高眼圧及び水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¹²⁾。

2) β-受容体遮断作用(ラット、イヌ、ネコ)

ラット、イヌ、ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合、イソブレンナリンにより惹起された心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加は著明に抑制され、本剤のβ-受容体遮断作用はピンドロールと同程度、プロプラノロールより数倍強力である^{13),14)}。またチモロールマレイン酸塩は有意の内因性交感神経刺激作用、直接心筋抑制作用、局所麻酔作用を示さない^{13),14)}。

(3)作用発現時間・持続時間

原発開放隅角緑内障および高眼圧症患者26名にチモプトールXE0.5%を1回1滴点眼した結果、眼圧下降効果は点眼1時間後からみられ24時間後においても優れた眼圧下降効果(2.4 mmHg下降)がみられた⁴⁰⁾。

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

該当しない

(2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考>

健康成人に5mg、10mg、20mgを単回経口投与した時、約2時間後に最高血中濃度に達した¹⁵⁾。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子(n=6)に対し、チモプトール XE 点眼液 0.5%1日1回、チモプトール点眼液 0.5%1日朝夕2回をクロスオーバー法によりそれぞれ8日間点眼し、点眼後の血漿中チモロール濃度を測定した。点眼8日目における患者個々の最高血漿中濃度(Cmax)の平均値はチモプトール XE 点眼液が0.28ng/mL、チモプトール点眼液が、朝投与後0.46ng/mL、夕投与後0.35ng/mLであり、両製剤とも血漿中濃度はきわめて低かったが、チモプトール XE 点眼液は1日点眼回数が少ないため、反復点眼時の全身曝露量はチモプトール XE 点眼液1日1回点眼の方が低かった。

(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

外国人健康成人にチモロールを点眼したときの生物学的利用率は約78%である事が報告されている。

<参考>

健康成人に5mg、10mg、20mgを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは約60%であった¹⁵⁾。

(4)消失速度定数

該当資料なし

<参考>

健康成人に5mg、10mg、20mgを単回経口投与したとき血中消失半減期は約2.8時間であった¹⁵⁾。

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考>

静脈内投与では、7.3mL/min/kgであった¹⁶⁾。

(6)分布容積

該当資料なし

<参考>

静脈内投与では、3.5L/kgであった¹⁷⁾。

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

約60%(日局)

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

<参考>

ラットに[¹⁴C]チモロールマレイン酸塩 1、5、10mg/kg を経口投与した試験において、1時間後、脳ではそれぞれ 1.5、4.8、55.4ng/g が認められている¹⁾。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに[¹⁴C]チモロールマレイン酸塩7.3mg/kgを経口投与した試験において、2時間後、羊水中には血漿中濃度の約1/9に相当する0.17μg/mLが認められ、胎盤には1.27μg/gが認められている。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

外国データでは出産後よりチモロールマレイン酸塩を点眼していた授乳婦(34歳)にチモロールマレイン酸塩0.5%1滴を片眼に1回点眼したところ、血漿中に0.93ng/mL、母乳中に5.6ng/mLの移行が認められた¹⁸⁾。これは、成人経口投与時と比較すると微量ではあるが、乳児に対する安全性は確立されておらず、チモロールマレイン酸塩の点眼中は授乳を中止させること。

(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

<参考>

眼組織内濃度(ウサギ)

白色ウサギ(24眼)に、チモプトルXE点眼液0.5%又はチモプトル点眼液0.5%をそれぞれ1滴点眼したときの眼組織内濃度(下表)は、いずれの測定時点でもチモプトルXE点眼液の方が有意に高かった(p<0.01)。

チモプトル点眼液0.5%点眼後の眼組織内濃度(白色ウサギ)

投与後時間 (分)	チモロール濃度(μg/g or mL)		
	角 膜	眼房水	虹彩・毛様体
10	24.56±9.10* ¹	0.83±0.33* ¹	1.67±0.56* ¹
30	17.25±8.46	1.44±0.89	1.68±1.03
60	12.80±5.21	1.25±0.64	1.18±0.50
120	7.26±2.44	0.65±0.23	0.68±0.28
240	2.87±2.04	0.22±0.16	0.40±0.29* ²

平均±標準偏差(24眼、*1:22眼、*2:23眼)

チモプトルXE点眼液0.5%点眼後の眼組織内濃度(白色ウサギ)

投与後時間 (分)	チモロール濃度(μg/g or mL)		
	角 膜	眼房水	虹彩・毛様体
10	52.74±14.39	1.43±0.46	4.40±2.74
30	45.83±16.13	3.46±1.49	4.62±1.89
60	29.75±11.26	2.77±1.24	3.35±1.35
120	19.05± 9.61	1.79±1.04	1.68±1.08* ¹
240	8.51± 6.53	0.68±0.60	1.50±1.25* ²

平均±標準偏差(24眼、*1:22眼、*2:23眼)

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路²²⁾

該当資料なし

<参考>

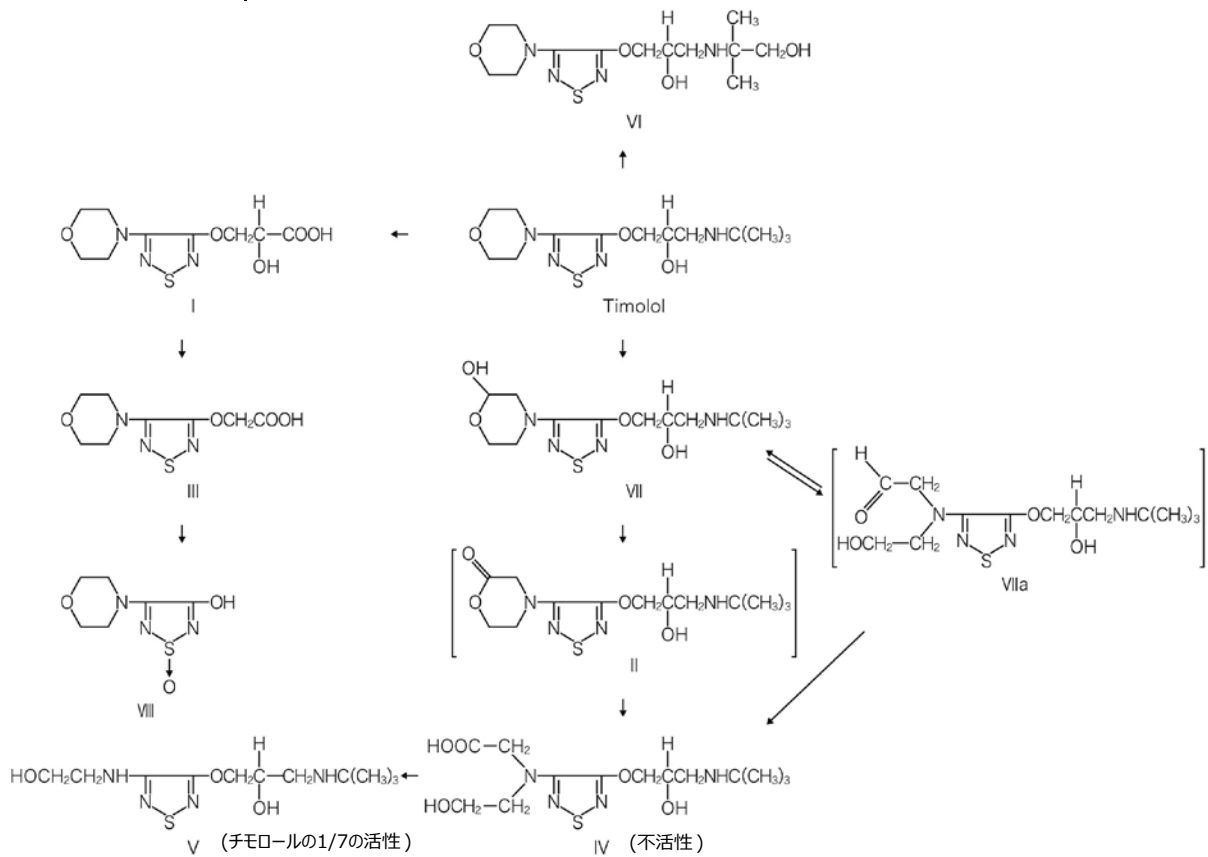
外国データでは、健康成人に[¹⁴C]チモロールマレイン酸塩を経口投与した際の24時間までの尿中の主要代謝物はモルホリン環開裂物である。

N-[4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)glycine (IV)と

(1,1-dimethylethyl)amino-3-[[4-[(2-hydroxyethyl)amino]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol (V)である。これらの代謝物はそれぞれ経口投与量の30%及び10%存在することが示されている。なお、代謝物IVは不活性であるが、Vはチモロールの1/7のβ-遮断作用を有している。

チモロールの推定代謝経路²⁰⁾

チモロールマレイン酸塩の一部は肝で代謝され、主として腎より排泄される。



(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

<参考>

CYP2D6により代謝される²¹⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

チモロールマレイン酸塩を経口投与したとき、投与量の約40%は初回通過にて除去された¹⁵⁾。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

VII. 5. (1)代謝部位及び代謝経路の項 参照

(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

<参考>

主として腎^{19),22)}

(2)排泄率

該当資料なし

<参考>

外国データでは健康成人、緑内障患者にチモロールマレイン酸塩0.5%を1回2滴(800 μ g)点眼したとき、点眼量の12~88%が眼外にあふれ、投与後24時間までの尿中に排泄された未変化体は、健康成人で18~76 μ g、緑内障患者で14~60 μ gであった²⁵⁾。なお、同じく外国データでは、健康成人に[¹⁴C]チモロールマレイン酸塩4mgを経口投与した場合、チモロールとその代謝物は、24時間以内に投与量の約73%(尿中68%、糞中5%)が排泄された²⁶⁾。また、別の国内試験では24時間尿中の未変化体排泄量は17%であった¹⁵⁾。

(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(特に設定されていない)

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

<解説>

- (1) 本剤点眼後、薬剤が全身的に吸収され、肺において β -受容体を遮断することにより、気管支平滑筋収縮作用が生じ、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のある患者では、 β -受容体遮断作用により心不全の出現や増悪がみられるおそれがある。洞性徐脈、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)のある患者では、 β_1 -受容体遮断による心臓での刺激伝導抑制作用が原因となり、症状の増悪がみられるおそれがある。心原性ショックは心臓ポンプ機能の低下による循環不全であり、本剤の投与はこのポンプ機能の低下を増悪させる。
- (3) 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。過去に本剤及びチモロールマレイン酸塩、もしくは添加物により過敏症を呈した患者では本剤の投与により症状が再発するおそれがあるため禁忌とした。

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(特に設定されていない)

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

用法・用量に関連する使用上の注意

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて投与すること。

<解説>

V-2. 用法及び用量 の項、<理由>参照

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。]

<解説>

- (1)(2)心機能の低下した患者では、心拍出量の維持のために交感神経が緊張している。このような患者に本剤を投与すると、心拍出量、心拍数が低下し、心不全の出現や増悪がみられるおそれがある。
- (3)β-遮断剤はβ-受容体を遮断して細胞内へのカリウムの流入を抑制し、血清カリウム濃度を上昇させるとされている。血清カリウムの濃度の上昇は心筋収縮の運動性に著しく影響を与える。アシドーシスにより血清カリウム濃度が上昇し、心筋収縮力が低下している状態の患者に、心筋収縮力抑制作用を持つβ-遮断剤を投与すると症状が増悪するため、経口のβ-遮断剤では禁忌とされている。点眼においても、全身的に吸収されると、症状があらわれる可能性が考えられる。
- (4)糖尿病患者にインスリン等を投与し、低血糖状態になった場合には、交感神経系の活動が亢進し、グルコースの生成を促進させるほか、頻脈、発汗等の症状を呈することがある。β-遮断剤投与により、そのような症状の発現がマスクされ低血糖状態の発見が遅れる可能性がある。

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

- (1) 他点眼剤を併用するにあたっては、本剤を最後に点眼するよう指導すること。なお、やむを得ず本剤点眼後に他点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼液が他点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるので、本剤点眼後に十分な間隔をあけて他点眼剤を使用するよう指導すること。
- (2) 点眼直後、製剤の特徴として眼の表面で涙液と接触することにより点眼液がゲル化するため、霧視又はべたつきが数分間持続することがあるので、このことを患者に十分説明し、注意させること。
- (3) 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。
- (4) 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、閉塞隅角緑内障にチモプトール点眼液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²⁶⁾、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。

<解説>

- (1) 本剤は眼表面でゲル化するジェランガムを配合している。本剤点眼直後に他点眼剤を使用した場合、眼表面に存在するゲルにより他点眼剤の眼内吸収が抑制されるため、他点眼剤との併用により期待される薬効が十分得られないことが懸念されるため設定した。

- (2) チモプトールXEの特性として点眼後、眼表面でゲル化が起こるため、「霧視」又は「べたつき」を生じる可能性がある。そのため、点眼後の使用感についての注意を促す目的で設定した。
- (3) 本剤を点眼した際に全身的に吸収され、 β -遮断剤の全身投与と同様に徐脈等の循環器症状又は喘息発作等の呼吸器症状などを来す可能性がある。これらの全身的副作用の発現を抑制するためには、本剤点眼後涙嚢部の圧迫及び閉眼を行い、本剤の全身への移行を抑制することが有効である。また、副作用の処置法については、**Ⅷ-8副作用**、及び**Ⅷ-13過量投与**などを参照のこと。
- (4) 閉塞隅角緑内障にチモプトール点眼液を単独使用し眼圧上昇を来した例が報告され、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との報告がある²⁶⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(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²¹⁾。

〔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 ^{27),28)} 。	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 ²⁴⁾ 。	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 ^{29),30)} 。
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 ²⁴⁾ 。	相互に作用が増強される ³¹⁾ 。
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 ^{32),33)} 。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物	β -遮断作用(例えば心拍数減少、徐脈)の増強が報告されて	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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験(治験)

総症例 364 例中、副作用が報告されたのは 31 例(8.52%)であった。主な副作用は、眼科的には霧視 8 件(2.20%)、結膜充血 7 件(1.92%)、角膜上皮障害 7 件(1.92%)、眼刺激症状 5 件(1.37%)であり、全身的には徐脈 2 件(0.55%)であった。

(参考)チモプトル点眼液の使用成績調査及び臨床試験

臨床試験(治験)

総症例 818 例中、副作用が報告されたのは 148 例(18.09%)であった。主な副作用は、眼科的には眼刺激症状 81 件(9.90%)、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 36 件(4.40%)、霧視・視力低下等の視力障害 22 件(2.69%)であり、全身的には徐脈等の不整脈 8 件(0.98%)、頭痛 6 件(0.73%)であった。

使用成績調査(再審査終了時)

総症例 5,617 例中、副作用が報告されたのは 266 例(4.74%)であった。主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 80 件(1.42%)、眼刺激症状 53 件(0.94%)、霧視・視力低下等の視力障害 21 件(0.37%)であり、全身的には徐脈等の不整脈 23 件(0.41%)、頭痛 13 件(0.23%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

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(頻度不明):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(0.1%未満)、呼吸困難(0.1%未満)、呼吸不全(頻度不明)
- 3)心ブロック(0.1%未満)、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害(いずれも頻度不明)
- 4)全身性エリテマトーデス(頻度不明)

チモプトル XE 点眼液の国内臨床試験では、重大な副作用はみられていないが、チモプトル点眼液で報告されているため設定した。

(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。

種類/頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	角膜知覚低下、複視、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)	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、結膜浮腫、眼瞼浮腫、濾胞性結膜炎、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

(注釈)

副作用の項に記載の頻度は、原則として本剤の臨床試験、チモプトール点眼液の臨床試験及び使用成績調査結果のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

副作用発生原因及び処置方法

副作用発生原因:徐脈等全身性の副作用の発生原因については**Ⅷ-2 禁忌内容とその理由**の項目を参照のこと。

処 置:灼熱感、霧視、乾燥感として訴えられることの多いびまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害、結膜の障害はコンドロイチン硫酸エステルナトリウム点眼液の併用により通常数日で改善される^{34),35)}。高度の徐脈があらわれた場合には投与を中止すること。また、全身性副作用の処置については**Ⅷ-13 過量投与**などを参照のこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象症例 364 例中 31 例 (8.52%) に副作用の発現が認められ、その発現件数は 44 件であった。主な副作用は霧視、結膜充血、角膜上皮障害等であり、特に重篤なものはなかった。また、臨床検査値においては、薬剤との関連性が否定できない異常変動は認められなかった。

副作用一覧表 (承認時社内集計)

副作用の種類		件数(%)	副作用の種類		件数(%)
眼局所	霧視	8(2.20)	眼局所	濾胞性結膜炎	1(0.27)
	結膜充血	7(1.92)		眼乾燥感	1(0.27)
	角膜上皮障害	7(1.92)		眼疲労感	1(0.27)
	眼刺激症状	異物感		3(0.82)	眼脂
		膜の張った感じ	1(0.27)	徐脈	2(0.55)
		点眼時しみる	1(0.27)	血圧下降	1(0.27)
	結膜浮腫	3(0.82)	全身性	動悸	1(0.27)
	眼瞼浮腫	2(0.55)		不眠	1(0.27)
	眼瞼発赤	1(0.27)		点眼時の不快感	1(0.27)
	眼瞼炎	1(0.27)			
安全性評価対象例			364		
副作用発現例数 (%)			31(8.52)		
副作用発現件数			44		

(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

背景因子別・副作用の発現頻度一覧表 (承認時社内集計)

背景別因子	要因		評価対象 例数	副作用発現			中止	
				例数	率 (%)	件数	例数	率 (%)
性別	男		166	11	6.6	20	0	0
	女		198	20	10.1	24	3	1.5
年齢	65歳未満		242	24	9.9	36	2	0.8
	65歳以上		122	7	5.7	8	1	0.8
入院・外来	入院		14	1	7.1	1	0	0
	外来		348	30	8.6	43	3	0.9
	外来⇔入院		1	0	0	0	0	0
	入院⇔外来		1	0	0	0	0	0
診断名	POAG		128	12	9.4	16	2	1.6
	OH		235	19	8.1	28	1	0.4
	嚢性緑内障		1	0	0	0	0	0
合併症	眼科的	無有	238	23	9.7	33	2	0.8
		有	126	8	6.3	11	1	0.8
	全身的	無有	260	25	9.6	35	3	1.2
		有	104	6	5.8	9	0	0
併用薬	眼科的	無有	298	25	8.4	35	2	0.7
		有	66	6	9.1	9	1	1.5
	全身的	無有	291	26	8.9	36	3	1.0
		有	73	5	6.8	8	0	0
前治療薬		無有	172	10	5.8	16	1	0.6
		有	192	21	10.9	28	2	1.0
投与濃度	0.25%		72	4	5.6	4	1	1.4
	0.5%		291	27	9.3	40	2	0.7
	0.25%→0.5%		1	0	0	0	0	0
投与期間	≤ 8週		218	21	9.6	27	3	1.4
	8週 < ≤ 12週		98	8	8.2	15	0	0
	12週 < ≤ 24週		28	1	3.6	1	0	0
	24週 < ≤ 36週		20	1	5.0	1	0	0
合計			364	31	8.5	44	3	0.8

POAG: 原発開放隅角緑内障、OH: 高眼圧症

(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)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤投与により過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、再投与もしないこと。

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 の項、<解説>参照

試験法としてはパッチテスト法が報告されている³⁶⁾。

9. 高齢者への投与

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。

<解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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 1,000mg/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。

<解説>

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。

<参考>

XⅡ-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

(2) Ⅶ-4. (3) 乳汁への移行性 の項参照。

11. 小児等への投与

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。

<解説>

小児等に対する有効性、安全性は確立されていない。

<参考>

XⅡ-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当資料なし

PDR(2008年)には過量投与について次の記載がある。

ヒトでのデータはないが、 β -遮断剤の全身投与による症状(電解質異常、アシドーシス、めまい、頭痛、息切れ、徐脈、気管支痙攣、心停止、中枢神経系の副作用)が起こる可能性がある。血清電解質レベル(特にカリウム)と血液pHレベルを観察すべきである。

<参考>

過量投与時の処置法として、USPDI(2006年版)³⁷⁾に次のように記載されている。

- ・大量に点眼した場合は、すぐに水道水(温かい)で洗い流すこと。
 - ・ β -遮断点眼剤を誤って服用した場合は、活性炭の服用、あるいは胃洗浄を行うことがさらなる全身吸収を低下させるために適切であると思われる。
 - ・全身症状がみられた場合、薬剤投与は中止すること。
 - ・症状の重症度に応じ、必要であれば以下の対処、対症療法を行うこと。
- 1)徐脈の場合:迷走神経を遮断するため、アトロピン(0.25-2mg)を静脈内投与すること。
徐脈が持続して見られる場合、イソプレナリン塩酸塩を慎重に投与する。必要であれば、経静脈ペースメーカーを使用する。
 - 2)低血圧の場合:グルカゴン、ドブタミン、ドパミン、ノルアドレナリンなど交感神経刺激作用を有する昇圧剤を使用する(交感神経刺激作用を有する昇圧剤の使用上の注意について、相互作用ならびに関連事項の欄を参照すること)。
 - 3)気管支痙攣の場合:イソプレナリン塩酸塩を投与すること。必要であれば β_2 -刺激薬、テオフィリン誘導体を併用する。
 - 4)急性心不全の場合:速やかにジギタリス、利尿薬、酸素を投与すること。効果が見られない場合には、アミノフィリンを静脈内投与する。また、必要であればグルカゴン塩酸塩を投与する。
 - 5)心ブロックⅡ度、Ⅲ度の場合:イソプレナリン塩酸塩または経静脈ペースメーカーを使用すること。

14. 適用上の注意

適用上の注意

- (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)使用時、キャップをしたまま点眼瓶を下に向け、1回振ってから(何回も振る必要はない)キャップを開けて点眼すること。
- (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。

<解説>

- (1)点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収される。閉眼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身の副作用を防ぎ、また効果を高めるために記載した。
- (2)本剤はわずかに粘稠性があり、揺変性(チキソトロピー)があるため放置により粘性を増すが、振盪により再び流動性を増す。点眼時の滴下を容易にする目的で設定した。
- (3)細菌等の容器への侵入による点眼液の汚染防止及び容器中でのゲル化を防ぐため、眼やまわりの組織に容器の先を接触させないように設定した。

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

—

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

チモロールマレイン酸塩は、中枢神経系、末梢神経系、自律神経系、循環器系、感覚器系、泌尿器系及び消化器系などに対し、薬効に関連する作用を除き、ほとんど影響を及ぼさないことが示されている。

(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

チモロールマレイン酸塩による主な症状は、マウスでは経口、腹腔内、皮下投与のいずれの場合にも、活動性の減少、鎮静、立毛、眼瞼下垂、呼吸緩徐、流涎、運動失調、振顫、呼吸困難、間代性痙攣、血涙、着色鼻汁などがみられ、皮下投与では注射部位の脱毛及び痂皮形成、腹腔内投与では伸張運動がみられた。ラットでは経口、腹腔内、皮下投与のいずれの場合にも、マウスと同様の症状がみられ、更に排尿増多や稀に異常呼吸音、また、経口投与にのみ流涎がみられた。

LD₅₀(mg/kg)

動物種 性	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
投与経路				
経口	1,137	1,254	1,050	1,028
腹腔内	300	304	381	381
皮下	805	845	881	982

(2)反復投与毒性試験

1)亜急性毒性

雌雄各 10 匹のラットに 5.8、29、146、730mg/kg/day を 5 週間経口投与した試験において、29mg/kg/day 以下の用量では有害作用は認められていない。主な毒性所見として最高用量群に雌雄各一匹にのみ死亡例がみられたほか、流涎、眼瞼下垂、排尿増多、体重減少などが、また、肝、腎、脾の重量増加及び脾の極めて軽度のうっ血、白血球数の減少、血清アルカリフォスファターゼ活性の増加がみられている。146mg/kg/day 投与群では流涎、肝の重量増加がみられた。なお、顕微鏡検査では肝、腎の重量増加を説明する変化はみられていない。

雌雄各 2~4 匹のイヌに 2~400mg/kg/day を 3~12 週間経口投与した試験では、毒性症状として嘔吐、流涎、耳・歯肉の充血、瞬膜弛緩、眼瞼下垂、腎尿細管の変化などがみられ、200、400mg/kg/day で 2 匹が死亡したが、10mg/kg/day 以下の用量では心拍数減少が観察された以外に変化はみられなかった。

2)慢性毒性

雌雄各15匹のラットに10、30、100、300mg/kg/dayを25週間経口投与した試験において、30mg/kg/day以下の用量では有害作用は認められていない。主な毒性所見として最高用量群に流涎、活動性の減少、眼瞼下垂、排尿増多などが、また、肝、心、脾の重量増加及び脾の軽度のうっ血が認められている。

なお、顕微鏡検査では肝、心の重量増加を説明する変化はみられていない。

イヌに5～25mg/kg/dayを54週間経口投与した試験では、心拍数減少が観察された以外に変化はみられなかった。

(3)生殖発生毒性試験

交配前・妊娠初期、器官形成期及び周産期・授乳期のラットに50～500mg/kg/dayを経口投与した試験並びに器官形成期のマウス、ウサギにそれぞれ50～

1,000mg/kg/day、30～200mg/kg/dayを経口投与した試験において、ラットの最高用量群で軽度の骨化遅延が、また、マウス、ウサギの最高用量群に死亡胎児数の増加が認められた以外、生殖障害及び催奇形作用は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

1)組織障害性

チモプトール点眼液0.5%をウサギの結膜嚢内に1日15回、30分間隔で2日間点眼した試験において軽微の角膜上皮剥離がみられている³⁸⁾。

2)発がん性・変異原性

マウス生涯投与試験において、チモロールマレイン酸塩の極めて高用量群(500mg/kg/day)で、血清プロラクチン値上昇に起因すると考えられる乳腺の腺癌の発生頻度の軽度増加がみられた²⁴⁾。しかし、ラットを用いた試験(5～25mg/kg/day、104週経口投与)ではチモロールマレイン酸塩の投与に関する腫瘍発生は認められず、また、マウスを用いた試験(5～45mg/kg/day、81週経口投与)及び*in vitro*におけるAmes試験、腫瘍性形質転換試験において発癌性及び変異原性は認められなかった。

3)抗原性

チモロールマレイン酸塩による抗原性(ラット及びウサギ)は認められなかった。

4)眼刺激性

ウサギに対しチモプトールXE点眼液0.25%を1回20 μ L、1日3回、それぞれ左眼結膜のうに28日間点眼した試験において、結膜に一過性の充血が認められた以外、眼科学的検査、病理組織学的検査及び体重に変化は認められなかった。また、サルにチモプトールXE点眼液0.5%を1回20 μ L、1日2回、364日間(53週間)点眼した試験においても、一過性の閉瞼、瞬目が認められた以外、眼科学的検査、病理組織学的検査において点眼に関連する変化は認められなかった³⁹⁾。サルにおけるチモプトールXE点眼液0.5%の強制劣化製剤を1日2回、1回20 μ L、28日間点眼した試験において、点眼直後に一過性の瞬目及び眼瞼縁の湿潤が認められたが、眼科学的検査、病理組織学的検査では点眼に関連する変化は認められなかった。

5)網膜活動電位図に及ぼす影響

白色ウサギの角膜上皮に上皮剥離部(フルオレセイン染色で直径7mm)を作製し、チモプトールXE点眼液0.25%又は0.5%、基剤(Gelrite)、生理食塩水を、雄5匹ずつに1回1滴(38又は41 μ L)1日2回(6時間間隔)、角膜上皮損傷部がフルオレセインで染色されなくなるまで点眼した。その結果いずれの群においても48時間後には損傷部が消失し、角膜上皮損傷に及ぼす本剤の影響は認められなかった。チモプトールXE点眼液0.25%又は0.5%は、ウサギにおける角膜上皮損傷の修復に影響を与えないと考えられた。

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: 2年(安定性試験結果に基づく) |
| 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)薬局での取り扱い上の留意点について
特になし
(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)
VIII-14.適用上の注意の項参照
・患者向医薬品ガイド : なし
・くすりのしおり : 有り
・服薬指導箋 : 有り
(3)調剤時の留意点について
特になし |
| 5. 承認条件等 | 該当しない |
| 6. 包装 | チモプトル XE 点眼液 0.25% : プラスチック点眼容器 2.5mL×10本
チモプトル XE 点眼液 0.5% : プラスチック点眼容器 2.5mL×10本 |
| 7. 容器の材質 | 本 体: ポリエチレン
中 栓: ポリエチレン
キャップ: ポリプロピレン
投 薬 袋: ポリエチレン
ラ ベ ル: ポリエチレンテレフタレート
箱 : 紙 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 同一成分薬: チモプトル点眼液、チモレート、リズモン、リズモン TG 等
同効薬: カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等 |
| 9. 国際誕生年月日 | 1993年6月(チモプトル XE 点眼液はブラジルで承認された。) |

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

		製造承認年月日	承認番号
チモプトルXE点眼液0.25%		2006年2月16日	21800AMX10334000
旧販売名	チモプトルXE0.25%	1999年9月17日	21100AMZ00625000
チモプトルXE点眼液0.5%		2006年2月16日	21800AMX10335000
旧販売名	チモプトルXE0.5%	1999年9月17日	21100AMZ00626000

11. 薬価基準収載年月日

チモプトールXE点眼液0.25%		2006年6月9日
旧販売名	チモプトールXE0.25%	1999年11月26日
チモプトールXE点眼液0.5%		2006年6月9日
旧販売名	チモプトールXE0.5%	1999年11月26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	包装	HOT 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
チモプトール XE 点眼液 0.25%	2.5mL×10 本	1021066010102	1319702Q3037	620003857
チモプトール XE 点眼液 0.5%	2.5mL×10 本	1021073010102	1319702Q4033	620003858

17. 保険給付上の注意

—

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1)Tocco, D. J., et al.:J. Cardio. Pharm. 2:133-143,1980【54316】
- 2)Woods, P. B. , et al.:J. Pharm. Pharmacol. 33:172-173,1981【54423】
- 3)北澤克明、他:あたらしい眼科13(1):143-154,1996【54518】
- 4)藤永 豊、他:眼科臨床医報 74(4):409-414,1980【54279】
- 5)北澤克明、他:眼科臨床医報 74(2):158-162,1980【54280】
- 6)瀬川雄三:眼科臨床医報 74(4):415-421,1980【54281】
- 7)北澤克明、他:臨床医薬 11(9):1817-1826,1995【54520】
- 8)北澤克明、他:あたらしい眼科12(11):1793-1804,1995【54517】
- 9)Miichi, H., et al.:Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 24(9):1269-1275,1983【54285】
- 10)新家 真、他:日本眼科学会雑誌 84(10):1436-1446,1980【54286】
- 11)玉田康房、他:日本眼科紀要 31(10):1667-1673,1980【54287】
- 12)Vareilles, P., et al.:Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 16(11):987-996,1977【54308】
- 13)Hall, R. A., et al.:Arch. Int. Pharmacodyn. 213:251-263,1975【54283】
- 14)田辺堅三郎、他:応用薬理 17(3):455-467,1979【54284】
- 15)田原一二、他:薬理と治療 6(2):385-397,1978【54309】
- 16)Hardman, J. G., et al.:Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed.,p.1786(1996),The McGraw-Hill Companies,Inc. 【54550】
- 17)Else, O. F. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 14(6):431-434,1978【54427】
- 18)Lustgarten, J. S., et al.:Arch. Ophthalmol. 101:1381-1382,1983【54312】
- 19)Wasson, B. K., et al.:J. Med. Chem. 23:1178-1184,1980【54334】
- 20)Tocco, D. J, et al.:Drug Metab. Dispos. 8:236-240,1980【54428】
- 21)Lennard,M.S., et al.:Br.J.Clin.Pharmacol.27(4):429,1989【62141】
- 22)Alvan, G., et al.:Clin. Pharmacokinetics 5(1):95-100,1980【54314】
- 23)Tocco, D. J., et al.:Drug Metab. Dispos. 3:361-370,1975【54426】
- 24)Physicians' Desk Reference (PDR) 53 Ed.:1898-1901,1999【54479】
- 25)Adamsons, I., et al.:J. Glaucoma 7:253-260,1998【54552】
- 26)宇治幸隆、他:眼科臨床医報 74(8):1036-1042,1980【54292】
- 27)Goldberg, I., et al.:Arch. Ophthalmol. 98:484-486,1980【54416】
- 28)Korey, M. S., et al.:Arch. Ophthalmol. 100:742-745,1982【54425】
- 29)仲川義人、編:医薬品相互作用 第2版、p.328-329(1998)、医薬ジャーナル社【54553】
- 30)Martin, E.W.(吉利和ら監訳)、薬の副作用と臨床、p.398(1974)、廣川書店【54417】
- 31)Stockley, I. H., et al.:Drug Interactions 4th Ed.,p.447-448(1996),The Pharmaceutical Press. 【54554】
- 32)田村康二、他:診断と治療 84(suppl.):222,1996【54307】
- 33)Rynne, M. V.:J. Maine Med. Assoc. 71(3):82,1980【54438】
- 34)原山憲治、他:日本眼科紀要 31(6):1053-1060,1980【54299】
- 35)井上洋一:眼科臨床医報 74(9):1186-1191,1980【54300】
- 36)生野麻美子:皮膚科の臨床 30(7)特28:871-884,1988【54305】
- 37)USPDI 26Ed.:581-607,2006【59785】
- 38)佐々木研二、他:日本眼科紀要 31(5):867-871,1980【54315】

- 39)池田孝則、他：基礎と臨床 29(16):4063-4070,1995【54516】
40)北澤克明、他：あたらしい眼科12(10):1607-1612,1995【54519】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〔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1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1回点眼する。

商品名	会社名	国名	発売年	規格	効能・効果	用法・用量
Timoptic-XE	MSD(Merck Sharp & Dohme)	アメリカ	1994年 1月			
	Merck Frosst Canada, Inc.	カナダ	1995年 8月			
	MSD 他	スイス	1994年12月			
Timoptol-XE	MSD Farmaceutica & Veterinaria Ltda	ブラジル	1995年 5月	0.25% 0.5%	高眼圧症 開放隅角緑内障	1回1滴、 1日1回
	MSD	イタリア	1996年 4月			
	MSD Australia Pty Ltd.	オーストラリア	1995年 8月			
	MSD	ニュージーランド	1994年 2月			
	MSD	メキシコ	1994年11月			
	MSD	香港	1996年 7月			
	MSD 他	オランダ	1996年 6月			
Blocadren Depot	MSD 他	スウェーデン	1993年 9月			

上記、各国を含め世界約60カ国で発売されている(2013年6月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

〔使用上の注意〕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1,000mg/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。

米国の添付文書	(2018年6月)
<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pregnancy</p> <p>Teratogenic Effects</p> <p>Teratogenicity studies with timolol in mice, rats, and rabbits at oral doses up to 50 mg/kg/day (7,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) demonstrated no evidence of fetal malformations. Although delayed fetal ossification was observed at this dose in rats, there were no adverse effects on postnatal development of offspring. Doses of 1000 mg/kg/day (142,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) were maternotoxic in mice and resulted in an increased number of fetal resorptions. Increased fetal resorptions were also seen in rabbits at doses of 14,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose, in this case without apparent maternotoxicity.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. TIMOPTIC-XE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>	

オーストラリア分類	C (2018年10月)
-----------	--------------

<参考:分類の概要>オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>〔使用上の注意〕小児等への投与</p> <p>小児に対する安全性は確立されていない。</p>

米国の添付文書	(2018年6月)
<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of timolol maleate ophthalmic solution have been established when administered in pediatric patients aged 2 years and older. Use of timolol maleate ophthalmic solution in these children is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in children and adults. Safety and efficacy in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.</p>	
<p>英国の SPC</p> <p style="text-align: right;">(2018年9月)</p>	
<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Not currently indicated.</p>	

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

特になし