

貯 法：遮光・室温保存(凍結を避けること)
使用期限：外箱及びラベルに表示(期限内に使用する
こと。)

持続性 緑内障・高眼圧症治療剤

チモロールXE点眼液0.25%「杏林」

チモロールXE点眼液0.5%「杏林」

TIMOLOL XE Ophthalmic Solution “KYORIN”

(チモロールマレイン酸塩持続性点眼液)

	0.25%	0.5%
承認番号	22500AMX01488000	22500AMX01487000
薬価収載	2013年12月	
販売開始	2013年12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

【組成・性状】**

販売名	チモロールXE点眼液0.25%「杏林」	チモロールXE点眼液0.5%「杏林」
有効成分	日局チモロールマレイン酸塩	
成分・分量(1mL中)	チモロールとして2.5mg	チモロールとして5.0mg
添加物	ジェランガム、トロメタモール、D-マンニトール、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物	
剤形	水性点眼剤	
性状	無色～微黄色澄明の液で、わずかに粘性がある、無菌製剤	
pH	6.5～7.5	
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)	
識別コード	KRM004	KRM005

【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。

<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。

【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。]

2. 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に指導すること。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に指導すること。
- (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ロールマレイン酸塩製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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* オミテネバグ 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
アドレナリンジビエフリン塩酸塩	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。

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。

分類	副作用(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)、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

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(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。

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) 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) 薬剤汚染防止のため、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。

【薬効薬理】

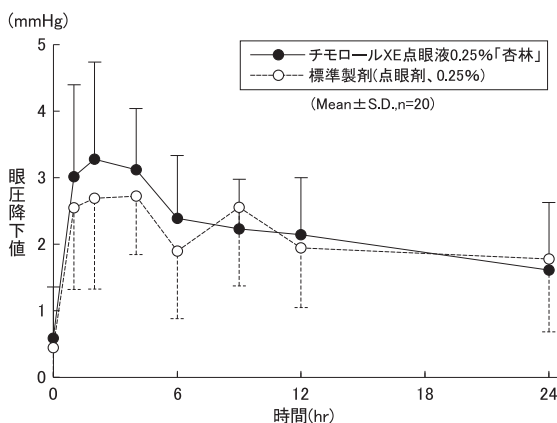
生物学的同等性試験¹⁾

(1) チモロールXE点眼液0.25%「杏林」

チモロールXE点眼液0.25%「杏林」と標準製剤を健康成人男子の両眼にそれぞれ1滴単回点眼し、眼圧値を測定した。各測定時点の眼圧値より得られたパラメータ(最大眼圧降下値、眼圧降下値-時間曲線下面積)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ	
	最大眼圧降下値 (mmHg)	眼圧降下値- 時間曲線下面積 (mmHg・hr)
チモロールXE点眼液 0.25%「杏林」	3.9±1.0	52.9±16.0
標準製剤 (点眼剤、0.25%)	3.7±1.0	50.0±14.2

(Mean±S. D., n=20)

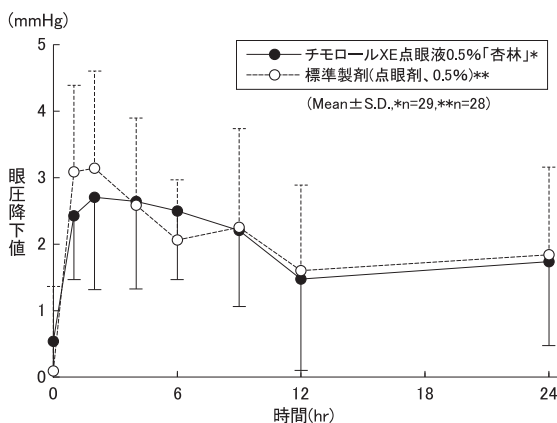


(2) チモロールXE点眼液0.5%「杏林」

チモロールXE点眼液0.5%「杏林」と標準製剤を健康成人男子の両眼にそれぞれ1滴単回点眼し、眼圧値を測定した。各測定時点の眼圧値より得られたパラメータ(最大眼圧降下値、眼圧降下値-時間曲線下面積)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ	
	最大眼圧降下値 (mmHg)	眼圧降下値- 時間曲線下面積 (mmHg・hr)
チモロールXE点眼液 0.5%「杏林」*	3.6±1.0	46.4±20.8
標準製剤 (点眼剤、0.5%)**	3.9±1.2	48.0±19.6

(Mean±S. D., *n=29, **n=28)



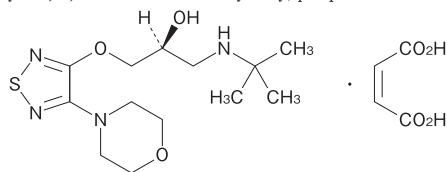
最大眼圧降下値並びに眼圧降下値-時間曲線下面積等のパラメータは、被験者の選択、眼圧の測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【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)

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：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

性状：チモロールマレイン酸塩は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

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。

融点：約197℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験²⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)、長期保存試験(25℃、相対湿度60%、24ヵ月)の結果、チモロールXE点眼液0.25%「杏林」及びチモロールXE点眼液0.5%「杏林」は通常の市場流通下において2年間安定であることが推測された。

【包装】

チモロールXE点眼液0.25%「杏林」

2.5mL×10本

チモロールXE点眼液0.5%「杏林」

2.5mL×5本、2.5mL×10本

【主要文献】

1)キョーリンメディオ株式会社社内資料：

チモロールXE点眼液0.25%「杏林」・0.5%「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料

竹内譲 ほか：医学と薬学 70(5・6), 949, 2013

竹内譲 ほか：診療と新薬 50(10), 985, 2013

2)キョーリンメディオ株式会社社内資料：

チモロールXE点眼液0.25%「杏林」・0.5%「杏林」の安定性試験に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料は下記にご請求下さい。

キョーリンメディオ株式会社 学術部

〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1

TEL 0120-960189

FAX 0120-189099

販売元
杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

4.1 2107A A21-06 D