

	0.25%	0.5%
承認番号	21800AMX10287000	21800AMX10288000
薬価収載	2006年6月	
販売開始	1981年9月	
再審査結果	1989年1月	

緑内障・高眼圧症治療剤

チモプトール®点眼液 0.25%

チモプトール®点眼液 0.5%

貯法：気密容器、遮光、室温保存
 使用期間：3年
 使用期限：外箱に表示

TIMOPTOL® Ophthalmic Solution 0.25%, 0.5%
 チモロールマレイン酸塩点眼液

Santen

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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。〕
- 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。〕
- 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	チモプトール® 点眼液0.25%	チモプトール® 点眼液0.5%
剤形	点眼剤	
有効成分の名称	日本薬局方 チモロールマレイン酸塩	
容量	5 mL	5 mL
含量：1 mL中にチモロールとして	2.5mg	5.0mg
添加物	ベンザルコニウム塩化物液、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム	
pH	6.5～7.5	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	
性状	無色～微黄色澄明、無菌水性点眼剤	

【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】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
- 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。

(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¹⁾、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。²⁾

【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
アドレナリン ジピベフリン塩酸塩	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ため、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。

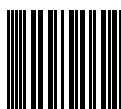
4. 副作用

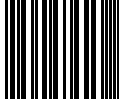
臨床試験（治験）

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。





(1) 重大な副作用

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）

(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。

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）、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

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。

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、患眼を開眼させ結膜嚢内に点眼し、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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

外国人のデータでは、健康成人に0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1滴点眼し、クロスオーバー法により点眼後、涙嚢部圧迫処置の有無（n=20）及び閉眼処置の有無（n=16）による1時間後の平均血漿中濃度を比較検討した。その結果、平均血漿中濃度は涙嚢部圧迫処置群、無処置群では、各々0.41ng/mL、1.28ng/mLで、閉眼処置群、無処置群では、各々0.46ng/mL、1.34ng/mLを示し、これらの処置による血漿中移行抑制が有意に認められた。³⁾

2. 吸収・分布

(参考)

白色ウサギに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を点眼した場合、角膜から速やかに吸収され、角膜、虹彩、毛様体、前房水などに高度に分布するが、水晶体、視神経、血漿などへの分布は少ないことが認められた。一方、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することが認められた。⁴⁾

【臨床成績】

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。本剤の有用性は、ピロカルピン塩酸塩で眼圧が24mmHg以下に調整されていた緑内障、高眼圧症患者198例を対象に全国21施設で実施された濃度別二重盲検試験⁵⁾によって認められている。一般臨床試験は全国24施設で実施され、緑内障においては83.9%（376/448例）、高眼圧症においても78.8%（26/33例）の有効率を示した。

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さずことなく眼圧を下降させる。^{6)~8)}

【薬効薬理】

1. 眼圧下降作用

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。⁹⁾

2. β -受容体遮断作用

ラット、イス、ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合、インプレ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。^{10)、11)}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。^{10)、11)}

3. 作用機序

眼圧下降作用機序の詳細は明らかでないが、サル¹²⁾、健康成人¹³⁾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^{6)、14)}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。しかし房水流出率の増加が関与するとの報告もある。^{15)、16)}

【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

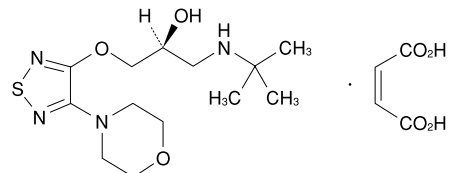
分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約197℃（分解）

性状：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。

構造式：



【包装】

チモプトール[®]点眼液0.25% (5 mL) : 10瓶
チモプトール[®]点眼液0.5% (5 mL) : 10瓶

【主要文献】

- 1) 宇治幸隆 他：眼科臨床医報, 74(8) : 1036, 1980 [54292]
- 2) Lennard, M. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 27(4) : 429, 1989 [62141]
- 3) Zimmerman, T. J. et al. : Arch. Ophthalmol., 102(4) : 551, 1984 [54290]
- 4) Araie, M. et al. : Jpn. J. Ophthalmol., 26(3) : 248, 1982 [54293]
- 5) 三島濟一 他：臨床評価, 8(3) : 789, 1980 [54291]
- 6) 藤永 豊 他：眼科臨床医報, 74(4) : 409, 1980 [54279]
- 7) 北沢克明 他：眼科臨床医報, 74(2) : 158, 1980 [54280]
- 8) 瀬川雄三：眼科臨床医報, 74(4) : 415, 1980 [54281]
- 9) Vareilles, P. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 16(11) : 987, 1977 [54308]
- 10) Hall, R. A. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 213 : 251, 1975 [54283]
- 11) 田辺堅三郎 他：応用薬理, 17(3) : 455, 1979 [54284]
- 12) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24(9) : 1269, 1983 [54285]
- 13) 新家 真 他：日本眼科学会雑誌, 84(10) : 1436, 1980 [54286]
- 14) 玉田康房 他：日本眼科紀要, 31(10) : 1667, 1980 [54287]
- 15) 錦織絢子 他：日本眼科紀要, 31(4) : 729, 1980 [54288]
- 16) 椎原芳郎 他：眼科臨床医報, 74(7) : 924, 1980 [54289]

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651 (個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19
TEL 0120-921-839 06-6321-7056
<受付時間>9:00~17:00 (土日祝日を除く)

※※製造販売元 参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

