

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性 緑内障・高眼圧症治療剤  
チモロールマレイン酸塩持続性点眼液

**チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」<sup>®</sup>**  
**チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」<sup>®</sup>**  
TIMOLOL XE OPHTHALMIC SOLUTION 0.25% & 0.5%

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	0.25%：1 mL中 チモロールマレイン酸塩3.42mg (チモロールとして2.50mg) 含有 0.5%：1 mL中 チモロールマレイン酸塩6.84mg (チモロールとして5.00mg) 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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2023年5月24日 販売開始年月日：2016年6月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.senju.co.jp/">https://www.senju.co.jp/</a>

※本IFは2024年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで  
確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	1
6. RMPの概要 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2
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）又は本質 .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	4
1. 物理化学的性質 .....	4
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、定量法 .....	4
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	5
1. 剤 形 .....	5
2. 製剤の組成 .....	5
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	5
4. 力 価 .....	5
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	6

7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>8</b>
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>10</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>13</b>
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
4. 吸収	14
5. 分布	14
6. 代謝	15
7. 排泄	15
8. トランスポーターに関する情報	15
9. 透析等による除去率	15
10. 特定の背景を有する患者	16
11. その他	16

<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	17
1. 警告内容とその理由 .....	17
2. 禁忌内容とその理由 .....	17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	17
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	17
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	17
7. 相互作用 .....	18
8. 副作用 .....	19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	20
10. 過量投与 .....	20
11. 適用上の注意 .....	21
12. その他の注意 .....	21
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b> .....	22
1. 薬理試験 .....	22
2. 毒性試験 .....	22
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	24
1. 規制区分 .....	24
2. 有効期間 .....	24
3. 包装状態での貯法 .....	24
4. 取扱い上の注意 .....	24
5. 患者向け資材 .....	24
6. 同一成分・同効薬 .....	24
7. 国際誕生年月日 .....	24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	25
9. 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 .....	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	25
11. 再審査期間 .....	25

12. 投薬期間制限に関する情報	25
13. 各種コード	25
14. 保険給付上の注意	25
<b>XI. 文 献</b>	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
<b>XII. 参考資料</b>	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
<b>XIII. 備 考</b>	27
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	27
2. その他の関連資料	27

## 略語表

なし

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤は、 $\beta$ 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を含有する持続性緑内障・高眼圧症治療剤である。チモロールマレイン酸塩は交感神経の $\beta$ 受容体を遮断することによって房水産生を抑制し、眼圧下降を示す。本邦ではチモロールマレイン酸塩の持続性の点眼液はすでに発売されていたが、千寿製薬株式会社は日本ジェネリック株式会社が製造販売していた持続性緑内障・高眼圧症治療剤『チモロールXE点眼液0.25%「JG」』及び『チモロールXE点眼液0.5%「JG」』を、2023年4月に『チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」』及び『チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」』の販売名で製造販売承認を承継し、2023年5月に薬価基準に収載された。

## 2. 製品の治療学的特性

本剤は「緑内障、高眼圧症」に適応を有しチモロールマレイン酸塩を有効成分とする、1回1滴、1日1回の持続性点眼液である。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」

チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」

#### (2) 洋名

TIMOLOL XE OPHTHALMIC SOLUTION 0.25%「SENJU」

TIMOLOL XE OPHTHALMIC SOLUTION 0.5%「SENJU」

#### (3) 名称の由来

一般的名称に剤形、含量及び屋号「センジュ」を付して『チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」』、『チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」』とした。

### 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)

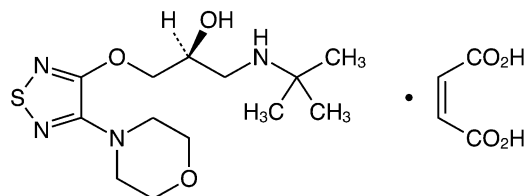
Timolol Maleate (JAN)

#### (3) ステム

β遮断剤：-olol

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：432.49

5. 化学名（命名法）又は本質

(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

なし

### 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）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	60 ヶ月	透明ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6 ヶ月		規格内

〔測定項目〕性状、確認試験、pH、乾燥減量、融点、定量法、純度試験

（千寿製薬社内資料）

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日局「チモロールマレイン酸塩」の確認試験による。

##### 定量法

日局「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) 剤形の区別

水性点眼剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明の液で、わずかに粘性がある無菌水性点眼剤

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 6.5～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1

#### (5) そ の 他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」	チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」
有効成分	1 mL中 チモロールマレイン酸塩3.42mg (チモロールとして2.50mg)	1 mL中 チモロールマレイン酸塩6.84mg (チモロールとして5.00mg)
添加剤	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	

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱 量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力 価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	24ヵ月	5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベル/紙箱	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6ヵ月	5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベル/紙箱	規格内
苛酷試験（光）	温度：25℃ 湿度：60%RH 総照度120万lux・hr （白色蛍光ランプ5000lux）		5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベルなし	含量、pHの低下を認め、規格外となった。その他は規格内であった。
			5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベルあり	規格内

〔測定項目〕長期保存試験：性状、確認試験、浸透圧比、粘度、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法  
加速試験：性状、確認試験、浸透圧比、粘度、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法  
苛酷試験（光）：性状、浸透圧比、pH、定量法

（千寿製薬社内資料）

チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	24ヵ月	5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベル/紙箱	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6ヵ月	5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベル/紙箱	規格内
苛酷試験（光）	温度：25℃ 湿度：60%RH 総照度120万lux・hr （白色蛍光ランプ5000lux）		5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベルなし	含量、pHの低下を認め、規格外となった。その他は規格内であった。
			5mLポリプロピレン容器/ シュリンクラベルあり	規格内

〔測定項目〕長期保存試験：性状、確認試験、浸透圧比、粘度、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法  
加速試験：性状、確認試験、浸透圧比、粘度、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法  
苛酷試験（光）：性状、浸透圧比、pH、定量法

（千寿製薬社内資料）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包 装

チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」：プラスチック点眼容器 2.5mL×10

チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」：プラスチック点眼容器 2.5mL×10

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

本 体：ポリプロピレン

ノ ズ ル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

投薬袋

## 12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### 国内第Ⅱ相試験<sup>1)</sup>

緑内障、高眼圧症患者102例（有効性解析対象89例）を対象に、全国29施設で0.25%又は0.5%チモロール持続性点眼液を1日1回、8週間点眼した結果、有効率は0.25%で71.1%（32/45例）、0.5%で79.5%（35/44例）であった。

副作用は101例中6例（5.9%）に認められ、主な副作用は角膜上皮欠損3例（3.0%）であった。

###### 国内第Ⅲ相試験<sup>2)</sup>

緑内障、高眼圧症患者390例（有効性解析対象350例）を対象に、全国89施設で0.5%チモロール持続性点眼液を1日1回又は0.5%チモロール点眼液を1日2回、8週間点眼した結果、両剤の有効性は同等であることが認められた。

副作用は0.5%チモロール持続性点眼液群の192例中19例（9.9%）に認められ、主な副作用は結膜充血6件であった。

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

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

カルテオロール塩酸塩、ニプラジロール、ベタキソロール塩酸塩、レボブノロール塩酸塩  
「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

### 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 $\beta$ -受容体

作用機序：チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用機序の詳細は明らかでないが、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、主に房水産生の抑制によることが示唆されている<sup>3~6)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 眼圧下降作用

ウサギにおける $\alpha$ -キモトリブ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<sup>7)</sup>。

##### 2) $\beta$ -受容体遮断作用

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、チモロールマレイン酸塩の $\beta$ -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。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<sup>8、9)</sup>。

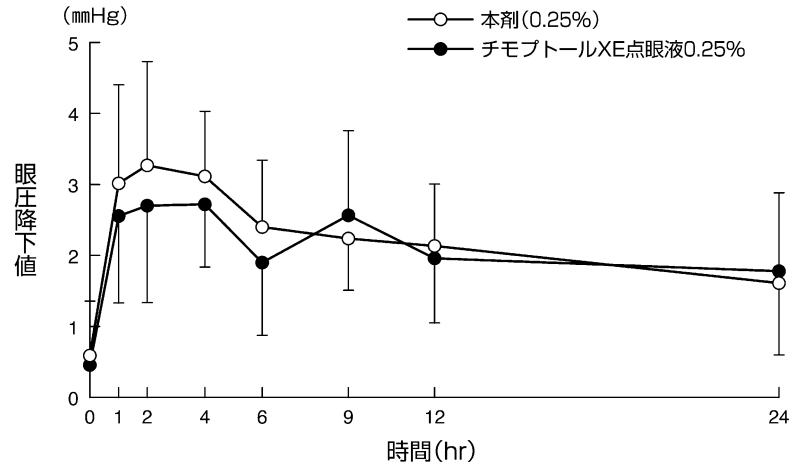
##### 3) 生物学的同等性試験

チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」

本剤（0.25%）とチモプトールXE点眼液0.25%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）<sup>注)</sup>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。<sup>10)</sup>

	例数	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)
本剤 (0.25%)	20	3.9±1.0	52.9±16.0
チモプトールXE点眼液0.25%	20	3.7±1.0	50.0±14.2

(平均値±標準偏差)

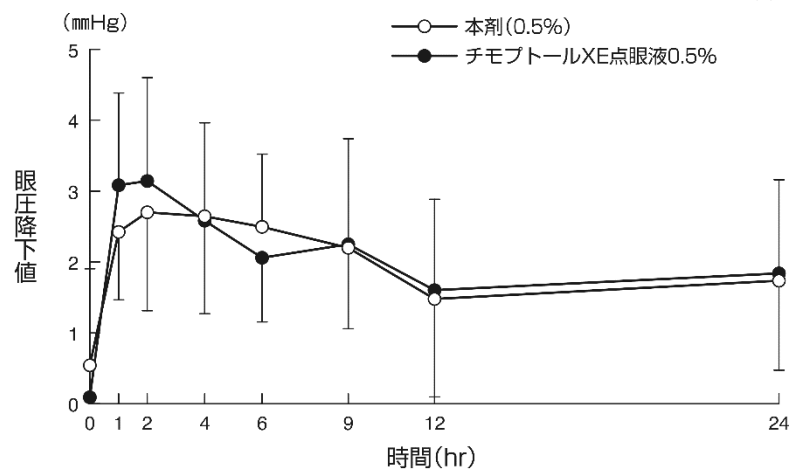


チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」

本剤 (0.5%) とチモプトールXE点眼液0.5%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)<sup>注)</sup> 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。<sup>11)</sup>

	例数	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)
本剤 (0.5%)	29	3.6±1.0	46.4±20.8
チモプトールXE点眼液0.5%	28	3.9±1.2	48.0±19.6

(平均値±標準偏差)



注) 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。

(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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

- ・健康成人を対象としたクロスオーバー試験では、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を両眼に1滴点眼投与した後、5分間の涙嚢部圧迫処置 (n=20)、又は5分間の閉眼処置 (n=16) を行い、1時間後の平均血漿中濃度を各々の無処置群 (反対眼) と比較した。その結果、涙嚢部圧迫処置群及び閉眼処置群ではそれぞれ0.41ng/mL及び0.46ng/mLであったのに対し、各々の無処置群では1.28ng/mL及び1.34ng/mLであり、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<sup>12)</sup> (外国人データ)。
- ・健康成人男性 (6例) を対象としたクロスオーバー試験では、0.5%チモロール持続性点眼液 (1日1回) 又は0.5%チモロール点眼液 (1日朝夕の2回) を8日間両眼に点眼投与した時の最高血漿中チモロール濃度の平均値を算出した。その結果、0.5%チモロール持続性点眼液では0.28ng/mL、0.5%チモロール点眼液では朝夕それぞれ0.46ng/mL及び0.35ng/mLであった<sup>13)</sup> (外国人データ)。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

5. 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意  
(5) 妊婦」の項（P.18）参照

(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 6. 特定の背景を有する患者に関する注意  
(6) 授乳婦」の項（P.18）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

眼組織内移行<sup>14)</sup>

<ウサギ>

白色ウサギに1%の<sup>14</sup>C-チモロールマレイン酸塩点眼液を片眼に点眼投与したとき、角膜、虹彩、毛様体、前房水などに高濃度に分布するが、水晶体、視神経、血漿などへの分布は

少なかった。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、網脈絡膜には白色ウサギより高濃度に分布し、メラニン親和性が見られた。

#### (6) 血漿蛋白結合率

血漿タンパク結合率は約60%である<sup>15)</sup>。

### 6. 代 謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

<sup>14</sup>C-チモロールマレイン酸塩 4 mgを単回経口投与した後のヒト尿中には、ジメチルエチルアミノ基が脱離して生成されたカルボン酸代謝物、及びモルホリン環が開裂した代謝物が認められた<sup>16)</sup> (外国人データ)。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

チモロールは主としてCYP2D6により代謝される<sup>17)</sup> (*in vitro*)。

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項 (P. 18) 参照

#### (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活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排 泄

<sup>14</sup>C-チモロールマレイン酸塩 4 mgをヒトに単回経口投与したとき、尿中排泄の約20%が未変化体であった<sup>16)</sup> (外国人データ)。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。] [11. 1. 2 参照]

2.3 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）又は心原性ショックのある患者 [これらの症状を増悪させるおそれがある。] [11. 1. 3 参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（P. 8）を参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 全身的に吸収される可能性があり、 $\beta$ -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。

8.2 縮瞳剤から本剤投与に切り替える場合、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、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<sup>18)</sup>。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 肺高血圧による右心不全のある患者

肺高血圧症による右心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11. 1. 3参照]

##### 9.1.2 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11. 1. 3参照]

##### 9.1.3 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。

##### 9.1.4 コントロール不十分な糖尿病のある患者

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。



(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊 婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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。

(6) 授 乳 婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することがある。

(7) 小 児 等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高 齢 者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP2D6によって代謝される。[16.4参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 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
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ている。	機序不明
アドレナリン ジピベプリン塩酸塩	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、 $\beta$ -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
$\beta$ -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 $\beta$ -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。	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	$\beta$ -遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）が増強するとの報告がある。	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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

11.1.2 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）

$\beta$ -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。[2.2参照]

11.1.3 心ブロック、うっ血性心不全心停止（いずれも頻度不明）

$\beta$ -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがある。[2.3、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.4 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.5 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	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、眼乾燥感	眼痛、眼瞼下垂、結膜浮腫、眼瞼炎、眼瞼浮腫、濾胞性結膜炎、眼脂、羞明	角膜知覚低下、複視、結膜炎、眼底黄斑部の浮腫・混濁 <sup>注)</sup>
循環器			動悸、徐脈等の不整脈、低血圧	失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感
精神神経系			頭痛、めまい、不眠	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常
消化器			悪心	下痢、消化不良、腹痛、口渇
その他			不快、倦怠感	脱力感、耳鳴、筋肉痛、胸部圧迫感、発疹、咳

※副作用の項に記載の頻度は、チモプトールXE点眼液及びチモプトール点眼液の臨床試験結果のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

注) 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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

<参考>

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

- ① 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。
- ②  $\beta$ -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。
- ③ 全身症状がみられた場合、薬剤投与は中止すること。
- ④ 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。

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、相互作用並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 $\beta_2$ -受容体刺激薬、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又は経静脈ペースメーカーを使用すること。

## 11. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・点眼前にキャップをしたまま点眼容器を下に向け、1回振ること（何回も振る必要はない）。
- ・薬液汚染防止のため、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。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、本剤を最後に点眼すること。その際、少なくとも10分以上間隔をあけること。やむを得ず本剤点眼後に他の点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼液が他の点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるので、十分な間隔をあけてから点眼すること。
- ・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し、霧視又はべたつきが数分間持続することがあること。
- ・遮光して保存すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項 (P. 10) 参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項 (P. 18) 参照

#### (6) 局所刺激性試験

眼刺激性試験<sup>19)</sup>

<ウサギ>

ウサギの左眼に本剤 (チモロールXE点眼液0.25%又は0.5%「センジュ」)、標準製剤 (点眼剤、0.25%又は0.5%) を、右眼には生理食塩液を、3時間間隔で1日3回、14日間連続点眼し、判定基準に従って角膜、虹彩及び結膜の状態を観察、スコア評価した。

その結果、本剤に起因した眼刺激性はいずれも軽微であり、標準製剤 (点眼剤、0.25%及び0.5%) でもほぼ同程度の眼刺激性が認められたことから、眼刺激性について差異はないと推察された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：チモロールXE点眼液0.25%「センジュ」、チモロールXE点眼液0.5%「センジュ」  
該当しない

有効成分：チモロールマレイン酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：2年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

- ・凍結を避けて保存すること。
- ・外箱開封後は、遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：チモプトール点眼液0.25%・0.5%、チモプトールXE点眼液0.25%・0.5%、  
リズモンTG点眼液0.25%・0.5%等

同 効 薬：カルテオロール塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、ニプラジロール、  
ベタキシロール塩酸塩、レボブノロール塩酸塩等

### 7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

チモロールXE点眼液0.25%・0.5%「センジュ」

販売名	製造販売承認 年 月 日	承認番号	薬価基準収載 年 月 日	販売開始 年 月 日
チモロールXE点眼液0.25% 「センジュ」	2016年2月15日 (承継日：2023年 4月3日)	22800AMX00213000	2023年5月24日	2016年6月17日
チモロールXE点眼液0.5% 「センジュ」	2016年2月15日 (承継日：2023年 4月3日)	22800AMX00214000	2023年5月24日	2016年6月17日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
チモロールXE点眼液 0.25%「センジュ」	1319702Q3088	1319702Q3088	1293234010101	622932301
チモロールXE点眼液 0.5%「センジュ」	1319702Q4084	1319702Q4084	1293241010101	622932401

14. 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) 北澤克明 他：あたらしい眼科, 1995 ; 12 : 1793-1804
- 2) 北澤克明 他：あたらしい眼科, 1996 ; 13 : 143-154
- 3) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983 ; 24 : 1269-1275 (PMID:6885311)
- 4) 新家 真 他：日本眼科学会雑誌, 1980 ; 84 : 1436-1446
- 5) 藤永 豊 他：眼科臨床医報, 1980 ; 74 : 409-414
- 6) 玉田康房 他：日本眼科紀要, 1980 ; 31 : 1667-1673
- 7) Vareilles P, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977 ; 16 : 987-996 (PMID:21145)
- 8) Hall RA, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther, 1975 ; 213 : 251-263 (PMID:238479)
- 9) 田辺堅三郎 他：応用薬理, 1979 ; 17 : 455-467
- 10) 社内資料：生物学的同等性試験 (0.25%)
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験 (0.5%)
- 12) Zimmerman TJ, et al. : Arch Ophthalmol, 1984 ; 102 : 551-553 (PMID:6704011)
- 13) Shedden AH, et al. : Doc Ophthalmol, 2001 ; 103 : 73-79 (PMID:11678162)
- 14) Araie M, et al. : Jpn J Ophthalmol, 1982 ; 26 : 248-263 (PMID:6130180)
- 15) 第十八改正日本薬局方解説書 (廣川書店) , 2021 ; C3266-C3270
- 16) Tocco DJ, et al. : Drug Metab Dispos, 1975 ; 3 : 361-370 (PMID:241617)
- 17) Volotinen M, et al. : Drug Metab Dispos, 2007 ; 35 : 1135-1141 (PMID:17431033)
- 18) 宇治幸隆 他：眼科臨床医報, 1980 ; 74 : 1036-1042
- 19) 社内資料：眼刺激性試験

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## 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

該当しない

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉 砕

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

