

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2020.08.18 初版

有効成分	チモロールマレイン酸塩				
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	チモロール点眼液0.25%「ニットー」	東亜薬品		
	2	チモロール点眼液0.25%「ニッテン」	ニッテン		
	3	チモロール点眼液0.25%「テイカ」	テイカ製薬		
	4	チモロール点眼液0.25%「日新」	日新製薬（山形）		
	5	チモロール点眼液0.25%「杏林」	キョーリンリメデイオ		
	6	チモロール点眼液0.25%「わかもと」	わかもと製薬		
	7	チモロールPF点眼液0.25%「日点」	日本点眼薬研究所		
	8	チモロール点眼液0.5%「ニットー」	東亜薬品		
	9	チモロール点眼液0.5%「ニッテン」	ニッテン		
	10	チモロール点眼液0.5%「テイカ」	テイカ製薬		
	11	チモロール点眼液0.5%「日新」	日新製薬（山形）		
	12	チモロール点眼液0.5%「杏林」	キョーリンリメデイオ		
	13	チモロール点眼液0.5%「わかもと」	わかもと製薬		
	14	チモロールPF点眼液0.5%「日点」	日本点眼薬研究所		
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	チモプトール点眼液0.25%	参天製薬		
	②	チモプトール点眼液0.5%	参天製薬		
効能・効果	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>				
用法・用量	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>				
添加物	<a href="http://www.bbdb.jp">http://www.bbdb.jp</a>				
解離定数 <sup>1)</sup>	pKa (-NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> -) = 約9.2				
溶解度 <sup>1)</sup>	溶媒		本品1gの溶解に要する溶媒量(mL)		
	水		約12mL		
水にやや溶けやすい。					
原薬の安定性 <sup>1)</sup>	水	なし			
	液性(pH)	なし			
	光	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
苛酷試験	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					

	その他	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		
膜透過性	なし					
BCS・Biowaiver option	なし					
薬効分類	131 眼科用剤					
規格単位	0.25% 1mL 0.5% 1mL					

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	純度	検査
1	チモロール点眼液0.25%「ニットー」	東亜薬品	○+	記載対象外		○
2	チモロール点眼液0.25%「ニッテン」	ニッテン	○+			○
3	チモロール点眼液0.25%「テイカ」	テイカ製薬	○+			○
4	チモロール点眼液0.25%「日新」	日新製薬（山形）	○+			○
5	チモロール点眼液0.25%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			○*
6	チモロール点眼液0.25%「わかもと」	わかもと製薬	○			○*
7	チモロールPF点眼液0.25%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			○*
8	チモロール点眼液0.5%「ニットー」	東亜薬品	○+			○
9	チモロール点眼液0.5%「ニッテン」	ニッテン	○+			○
10	チモロール点眼液0.5%「テイカ」	テイカ製薬	○+			○
11	チモロール点眼液0.5%「日新」	日新製薬（山形）	○+			○
12	チモロール点眼液0.5%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			○*
13	チモロール点眼液0.5%「わかもと」	わかもと製薬	○			○*
14	チモロールPF点眼液0.5%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			○*

注)「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【4~10 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【11 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である（上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している。）。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【12 ページ】

注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【13 ページ】

\*：旧販売名で記載

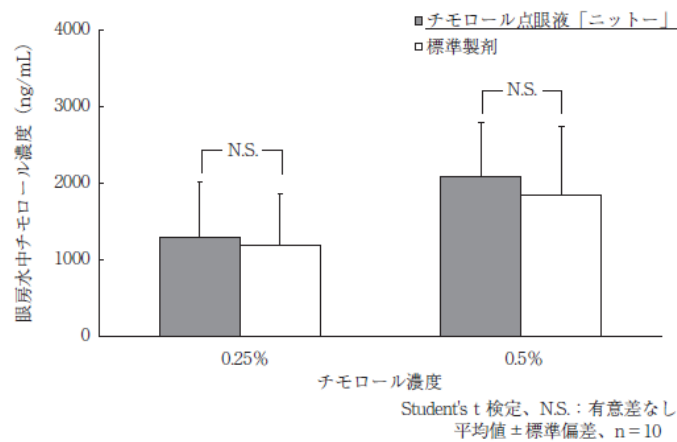
## 【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

### 1 <参考>

チモロール点眼液 0.25% 「ニットー」

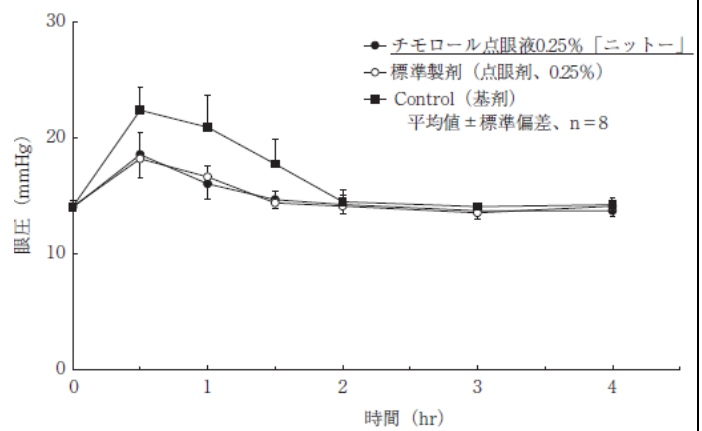
ウサギにおける眼房水内移行

ウサギ眼房水中チモロール濃度 (点眼 30 分後)



ウサギにおける眼圧上昇抑制作用

ウサギ水負荷眼圧上昇モデルに対する効果



### 2 <参考>

家兔の正常眼圧に対する効果

チモロール点眼液 0.25% 「ニッテン」と標準製剤について、家兔の正常眼圧に対する眼圧下降効果を比較した結果、有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。(t 検定)

家兔の実験的高眼圧に対する効果

チモロール点眼液 0.25% 「ニッテン」と標準製剤について、家兔のカフェイン負荷による実験的高眼圧に対する眼圧上昇抑制・下降効果を比較した結果、有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。(t 検定)

### 3 <参考>

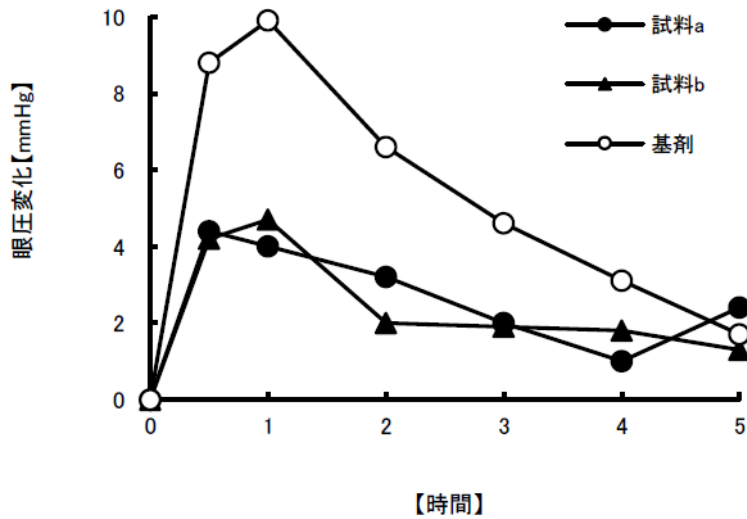
ウサギ (n=10)

試料a:チモロール点眼 0.25%「テイカ」

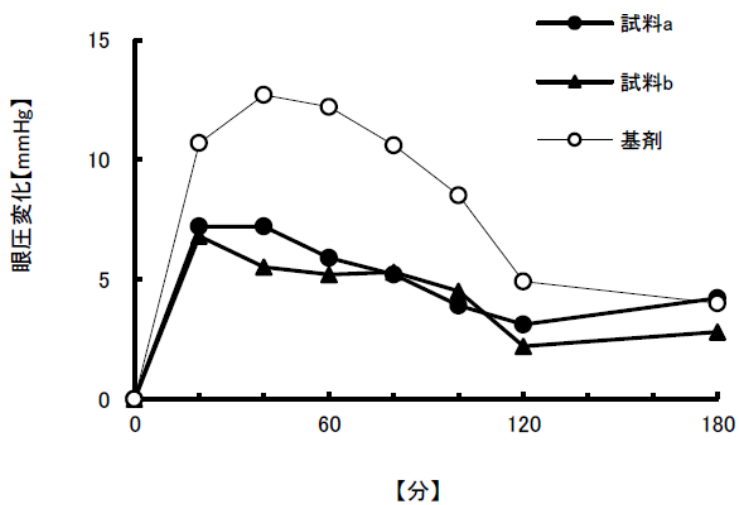
試料b:標準製剤

基 剤:本品基剤で本品より主薬を除いたもの

カフェイン負荷高眼圧に対する



水負荷高眼圧に対する作用



本品“チモロール点眼液 0.25%「テイカ」はカフェイン負荷高眼圧、水負荷高眼圧及び $\alpha$ -キモトリプシン負荷高眼圧を有意に抑制した。この効果は標準製剤と効力及び持続性において同等性が認められた。

(インタビューフォームより)

#### 4 <参考>ウサギ房水中薬物濃度比較試験

チモロール点眼液 0.25%「日新」と標準製剤について、クロスオーバー法により、チモロールとして約 0.25mg をウサギに点眼して房水中チモロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

#### 眼圧下降作用

チモロール点眼液 0.25%「日新」と標準製剤について、水負荷により眼圧が上昇したウサギに、チモロールとして約 0.25mg を点眼したところ、直後より眼圧上昇を持続的かつ著明に抑制し、生理食塩液及びチモロール点眼液 0.25%「日新」の基剤と比較して両製剤とも同様の有意な眼圧下降作用を示した。また、統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

#### 5 <参考>

##### 房水中薬物濃度推移 (ウサギ)

チモロール点眼液 0.25%「杏林」と標準製剤 (点眼剤、0.25%) をそれぞれ 100  $\mu$ L (チモロールとして 0.25mg) ウサギに点眼し、30、60、120 分及び 240 分後に房水中チモロール濃度を測定した結果、本剤及び標準製剤点眼後 30 分にピークを示し、以後徐々に減少した。両製剤の各測定時間における房水中チモロール濃度に有意差はみられず、生物学的な同等性が確認された。

##### 水負荷眼圧上昇に対する抑制作用 (ウサギ) (n=8)

ウサギに水を負荷 (経口投与) した直後に、チモロール点眼液 0.25%「杏林」及び標準製剤 (点眼剤、0.25%)、対照群としてチモロール点眼液 0.25%「杏林」基剤及び生理食塩液を、それぞれ 100  $\mu$ L (チモロールとして 0.25mg) 点眼し、点眼直後、20、60 及び 120 分に眼圧を測定した。得られた眼圧の平均値を Student の t 検定もしくは Aspin-Welch の t 検定にて統計解析を行った結果、本剤及び標準製剤の眼圧は両対照群と比較して有意な低値を示し、明らかな眼圧上昇抑制作用が認められ、また両製剤間において有意な差はなく、生物学的な同等性が確認された。

#### 6

##### チモロール点眼液 0.25%「わかもと」

本剤とそれぞれの標準製剤を封筒法により高眼圧症及び原発開放隅角緑内障患者を対象として 1 回 1 滴片眼に点眼し、眼圧、瞳孔径、血圧・脈拍数、眼所見、自覚症状を観察した。各症例の眼圧に対する試験薬剤の効果を比較検討するため、眼圧比 (各測定時点の眼圧の投与直前の眼圧に対する比) を同等性の指標とし、各時点の眼圧比について t 検定にて統計解析を行った。その結果、両製剤間の各時点における眼圧下降作用 (眼圧比) には有意な差は認められず、また、自覚症状、他覚所見についても両製剤で問題となる所見は認められなかった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。(n=10)

#### 7 <参考>

##### 家兔正常眼に対する効果

家兔の正常眼を用いて、チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」と標準製剤の眼圧下降作用を比較した結果、両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。(Tukey の多重比較)

##### 家兔実験的高眼圧眼に対する効果

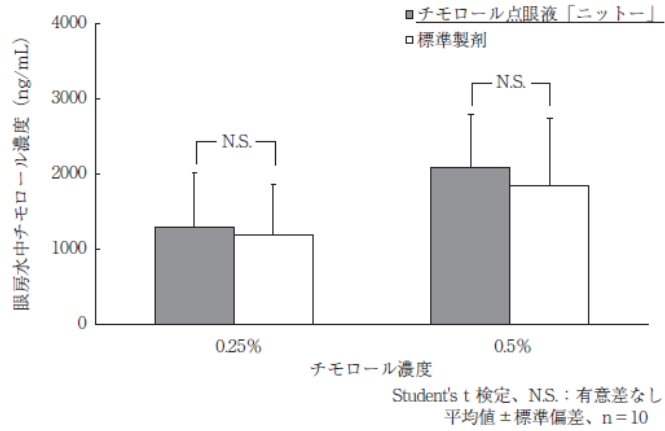
家兔の水負荷による実験的高眼圧眼を用いて、チモロール PF 点眼液 0.25%「日点」と標準製剤の眼圧上昇抑

制・下降作用を比較した結果、両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。(Tukeyの多重比較)

## 8 <参考>

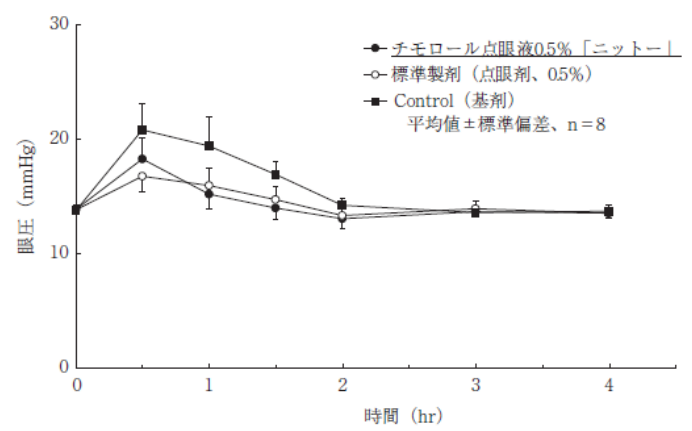
### ウサギにおける眼房水内移行

#### ウサギ眼房水中チモロール濃度 (点眼 30 分後)



### ウサギにおける眼圧上昇抑制作用

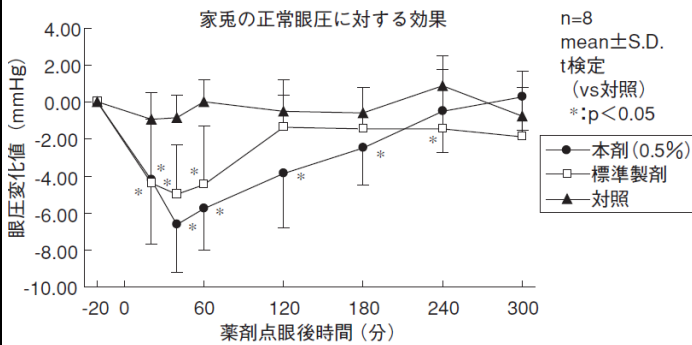
#### ウサギ水負荷眼圧上昇モデルに対する効果



## 9 <参考>

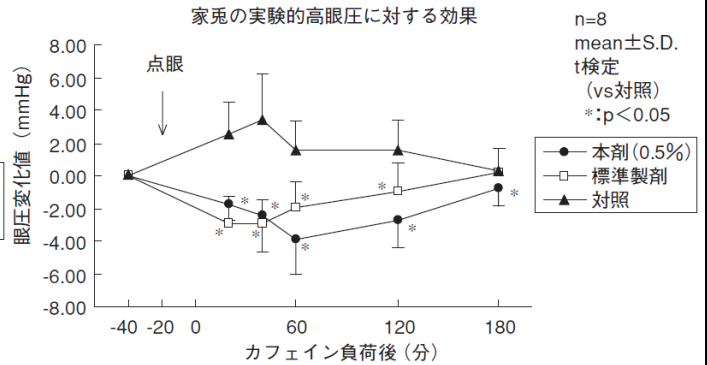
### 家兎の正常眼圧に対する効果

#### 〔チモロール点眼液0.5%「ニッテン」の結果〕



### 家兎の実験的高眼圧に対する効果

#### 〔チモロール点眼液0.5%「ニッテン」の結果〕



## 10 <参考>

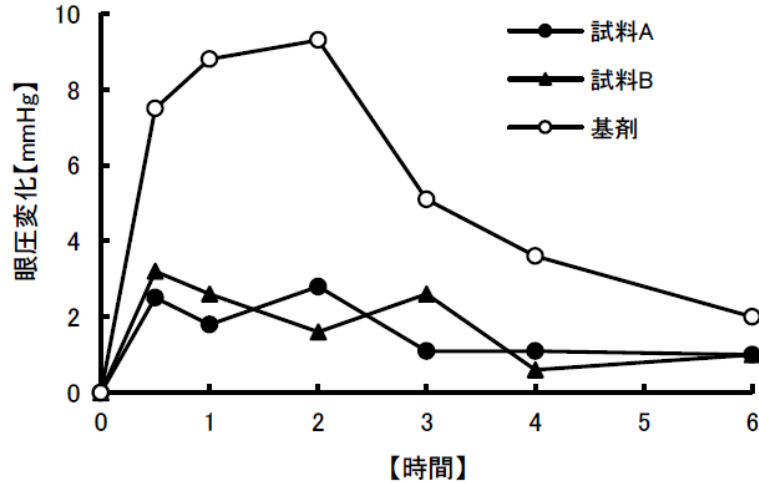
ウサギ(n=10)

試料A:チモロール点眼 0.5%「テイカ」

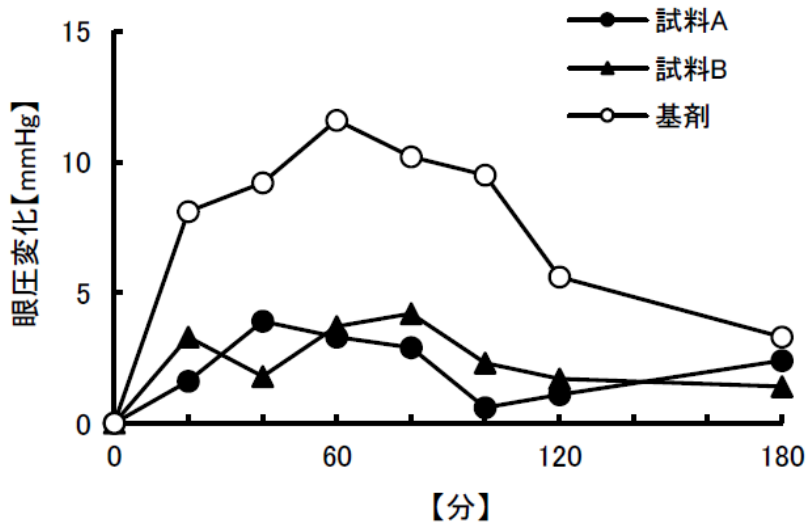
試料B:標準製剤

基剤:本品基剤で本品より主薬を除いたもの

カフェイン負荷高眼圧に対する



水負荷高眼圧に対する作用



本品“チモロール点眼液 0.5%「テイカ」”はカフェイン負荷高眼圧、水負荷高眼圧及び $\alpha$ -キモトリプシン負荷高眼圧を有意に抑制した。この効果は標準製剤と効力及び持続性において同等性が認められた。

(インタビューフォームより)



#### 11 <参考>ウサギ房水中薬物濃度比較試験

チモロール点眼液 0.5%「日新」と標準製剤について、クロスオーバー法により、チモロールとして約 0.5mg をウサギに点眼して房水中チモロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

#### 眼圧下降作用

チモロール点眼液 0.5%「日新」と標準製剤について、水負荷により眼圧が上昇したウサギに、チモロールとして約 0.5mg を点眼したところ、直後より眼圧上昇を持続的かつ著明に抑制し、生理食塩液及びチモロール点眼液 0.5%「日新」の基剤と比較して両製剤とも同様の有意な眼圧下降作用を示した。また、統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

#### 12 <参考>

##### 房水中薬物濃度推移 (ウサギ)

チモロール点眼液 0.5%「杏林」と標準製剤 (点眼剤、0.5%) をクロスオーバー法によりそれぞれ 100  $\mu$ L (チモロールとして 0.5mg) ウサギに点眼し、30、60、120 分及び 240 分後に房水中チモロール濃度を測定した結果、本剤及び標準製剤点眼後 30 分にピークを示し、以後徐々に減少した。両製剤の各測定時間における房水中チモロール濃度に有意差はみられず、生物学的な同等性が確認された。

##### 水負荷眼圧上昇に対する抑制作用 (ウサギ) (n=8)

ウサギに水を負荷 (経口投与) した直後に、チモロール点眼液 0.25%「杏林」及び標準製剤 (点眼剤、0.25%)、対照群としてチモロール点眼液 0.25%「杏林」基剤及び生理食塩液を、それぞれ 100  $\mu$ L (チモロールとして 0.25mg) 点眼し、点眼直後 20、60 及び 120 分に眼圧を測定した。得られた眼圧の平均値を Student の t 検定もしくは Aspin-Welch の t 検定にて統計解析を行った結果、本剤及び標準製剤の眼圧は両対照群と比較して有意な低値を示し、明らかな眼圧上昇抑制作用が認められ、また両製剤間において有意な差はなく、生物学的な同等性が確認された。また、チモロール点眼液 0.5%「杏林」及び標準製剤 (点眼剤、0.5%) についても同様の試験を行った結果、本剤及び標準製剤は対照群と比較して有意な眼圧上昇の抑制を示し、また両製剤間において有意な差は認められなかったことより、生物学的な同等性が確認された。

#### 13

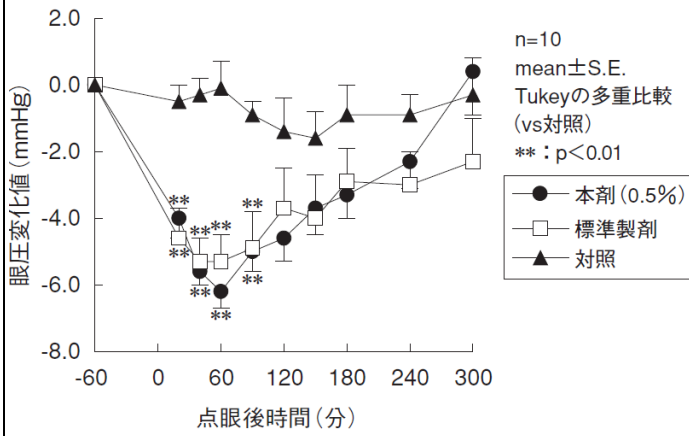
##### チモロール点眼液 0.5%「わかもと」

本剤とそれぞれの標準製剤を封筒法により高眼圧症及び原発開放隅角緑内障患者を対象として 1 回 1 滴片眼に点眼し、眼圧、瞳孔径、血圧・脈拍数、眼所見、自覚症状を観察した。各症例の眼圧に対する試験薬剤の効果を比較検討するため、眼圧比 (各測定時点の眼圧の投与直前の眼圧に対する比) を同等性の指標とし、各時点の眼圧比について t 検定にて統計解析を行った。その結果、両製剤間の各時点における眼圧下降作用 (眼圧比) には有意な差は認められず、また、自覚症状、他覚所見についても両製剤で問題となる所見は認められなかった。これより両剤の生物学的同等性が確認された。(n=8)

14 <参考>

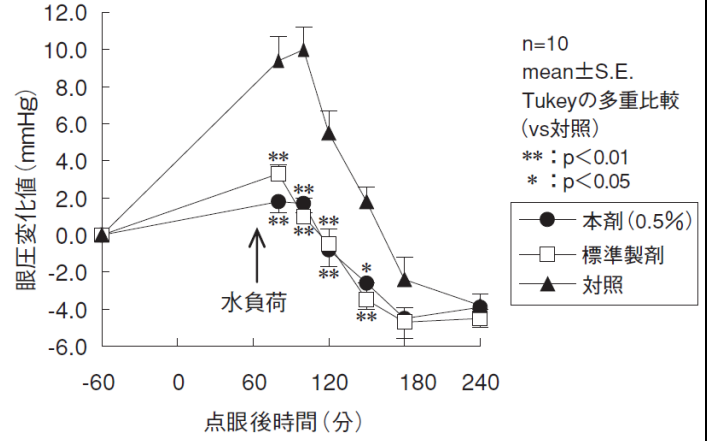
家兔正常眼に対する効果

[チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」の結果]



家兔実験的高眼圧眼に対する効果

[チモロール PF 点眼液 0.5% 「日点」の結果]



【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】<sup>2)</sup>

平成 28 度（定量・力価試験）	適
------------------	---

【分析法（純度試験）】

なし

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) チモプトール点眼液 0.25%/0.5%（製造販売元：参天製薬株式会社）医薬品インタビューフォーム（2018年4月改訂、第14版）
- 2) 平成28年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成30年6月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）