

※※2018年12月改訂(第11版)
※2017年7月改訂

貯 法：遮光、10℃以下保存
使用期限：外箱、容器に記載あり(使用期間：3年6ヵ月)
取扱い上の注意：「取扱い上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号
871319

	承認番号	薬価収載	販売開始
0.25%	21100AMZ00627	1999年11月	1999年11月
0.5%	21100AMZ00628	1999年11月	1999年11月

緑内障・高眼圧症治療剤 <チモロールマレイン酸塩>製剤

リズモン[®]TG点眼液0.25%

リズモン[®]TG点眼液0.5%

RYSMON[®]TG OPTHALMIC SOLUTION 0.25%/0.5%

〔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[気管支平滑筋収縮作用により、喘息症状の誘発・悪化を起こすおそれがある。]
- 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[心刺激伝導系を抑制し、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- 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	リズモンTG点眼液0.25%	リズモンTG点眼液0.5%
剤形	点眼剤	
成分・含量 (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)を含有する。	チモロールマレイン酸塩 6.83mg(チモロールとして 5.0mg)を含有する。
	添加物としてメチルセルロース、マクロゴール4000、 クエン酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、 pH調節剤を含有する。	
pH	7.2~8.0	
浸透圧比	1.3~1.6(生理食塩液に対する比)	
性状	粘性のある無色~微黄色澄明の無菌製剤	

〔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[心機能を抑制し、症状を増悪するおそれがある。]
- (2)うっ血性心不全のある患者[心機能を抑制し、症状を増悪するおそれがある。]
- (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[低血糖症状を起こしやすく、かつ低血糖の前駆症状である頻脈等の症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]

2.重要な基本的注意

- (1)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)併用の場合に当たっては、本剤を最後に点眼するよう指導すること。やむを得ず本剤を使用した後、他の点眼剤を使用する場合には、ゲル化した点眼剤の吸収を妨げるおそれがあるため、本剤点眼後に十分な間隔をあけて点眼剤を使用するよう指導すること。
- (3)点眼直後に製剤の特徴として点眼液が熱によりゲル化するため、べたつき等があるので、患者に十分説明すること。

※※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
オミデネバグ 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 ジビペフリン塩 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 ン枯濁剤(レセル ピン等)	交感神経系を過剰に 抑制することがある ので、減量するなど 注意すること。	本剤との併用によ り、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)	眼圧下降作用あるい はβ-遮断剤の全身的 な作用を増強するこ とがある。	本剤との併用によ り、相加的に作用が 増強する可能性があ 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)	徐脈、房室ブロック 等の心刺激伝導障害、 うっ血性心不全があ らわれることがある。	本剤との併用によ り、相互に作用が増 強されることがあ る。
ジギタリス製剤 (ジゴキシン、ジ ギトキシン)	房室ブロック、徐脈 等の心刺激伝導障害 があらわれるおそれ があるので、心機能 に注意すること。	本剤との併用によ り、相加的に作用が 増強する可能性があ 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)	心拍数減少、徐脈等 のβ-遮断作用が増強 されたとの報告があ 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。

4.副作用

緑内障、高眼圧症を対象とした臨床試験における安全性評価対象例数256例中、24例(9.4%)に副作用が認められた。主な副作用として眼科的には眼刺激感7件(2.7%)、痒感4件(1.6%)、結膜充血2件(0.8%)、異物感2件(0.8%)、ねばつき感2件(0.8%)、全身的には脈拍数減少2件(0.8%)が認められた。(承認時における集計)

(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)気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全

気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるので、これらの症状があらわれたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳血管障害、脳虚血

心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳血管障害、脳虚血があらわれることがあるので、これらの症状があらわれたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスの報告がある。

4)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)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。

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)	疼痛、灼熱感、かゆみ、ねばつき感、異物感、乾燥感等の眼刺激症状、霧視、視力低下等の視力障害、結膜充血、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)、角膜炎、角膜びらん、角膜上皮障害等の角膜障害	眼脂、羞明、眼瞼下垂、角膜知觉低下、複視
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すること)
循環器	浮腫、レイノー現象、四肢冷感	動悸、徐脈等の不整脈	低血圧、失神
精神神経系	悪夢、感覚異常、不眠	頭痛、めまい	抑うつ、重症筋無力症の増悪
消化器	下痢、消化不良、口渴、腹痛		悪心
その他	脱力感、耳鳴、倦怠感、咳、筋肉痛		不快、胸部圧迫感、発疹

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。[安全性が確立していない。]

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

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

(1)投与経路 点眼用のみ使用すること。

(2)薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。

1)原則として結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼と共に涙嚢部を圧迫すること。

2)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。

3)点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。

4)必ず添付の投薬袋に入れて保存すること。

[薬物動態]

血漿中濃度

(1)健康成人に本剤の0.25%又は0.5%を1回1滴点眼した単回投与試験及び本剤の0.5%を1日1回1滴7日間点眼した連続投与試験において、チモロールの血中移行量は0.07～0.44ng/mLであった²⁾。

(2)原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤の0.5%を1回1滴点眼した結果、点眼1時間後の血漿中チモロール濃度は0.34±0.27ng/mLであった³⁾。

[参考]

家兎眼組織内移行

白色及び有色家兎に本剤の0.25%又は0.5%を各々50μL1回点眼した結果、角膜、房水及び虹彩・毛様体中のチモロール濃度は点眼後比較的早期から高値を示し、速やかな眼組織内移行性が認められた。なお、血漿中への移行は緩徐であった⁴⁾⁵⁾。また、有色家兎に本剤の0.5%を1回50μL、1日1回7日間点眼した結果、メラニン色素が存在する虹彩・毛様体及び網・脈絡膜中のチモロール濃度は投与回数とともに上昇したが、5～7日目以降ではほぼ定常状態に達していた。一方、角膜、房水中では投与回数の増加に伴う濃度の上昇は認められず、また、血漿中濃度はすべて検出限界以下であった⁵⁾。

[臨床成績]

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした比較試験を含む臨床試験244例における本剤の0.25%及び0.5%の改善率(改善以上)は、それぞれ88.2%(67/76)、90.5%(152/168)であった⁶⁾⁷⁾。

[薬効薬理]

1.原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対する眼圧下降作用

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤の0.5%を1回1滴点眼した結果、点眼24時間後まで持続的な眼圧下降作用が認められた³⁾。

2.正常眼圧に対する眼圧下降作用

白色及び有色家兎に本剤の0.25%又は0.5%を50μL1回点眼した結果、点眼30分後より濃度依存的かつ基剤点眼群と比べて有意な眼圧下降作用が認められた⁸⁾。

3.高眼圧モデルに対する眼圧下降作用

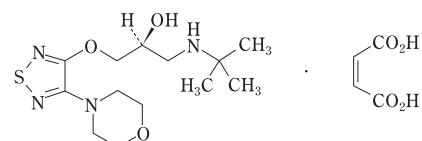
白色家兎に本剤の0.25%又は0.5%を各々50μL1回点眼した結果、水又は糖負荷による急性の眼圧上昇を基剤点眼群に比べて有意に抑制した。また、α-キモトリプシン誘発高眼圧モデルに本剤の0.5%を50μL1回点眼した結果、点眼24時間後まで持続的な眼圧下降作用が認められた⁸⁾。

[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)(JAN)

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 C₁₃H₂₄N₄O₅S · C₄H₄O₄

分子量 432.49

- 性状** 本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は酢酸(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。本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。
融点：約197℃(分解)。
- 旋光度** $[\alpha]_D^{20}$ ：-5.7～-6.2°(乾燥後、1.25g、1 mol/L塩酸試液、25mL、100mm)。
- pH** 本品1.0gを水20mLに溶かした液のpHは3.8～4.3である。

[取扱い上の注意]

本剤は熱応答ゲル製剤のため、室温中に放置するとゲル化することがあるので、本剤がゲル化した場合は冷蔵庫等で冷却してから点眼すること。

[包装]

リズモンTG点眼液0.25% 2.5mL×5本、2.5mL×10本
リズモンTG点眼液0.5% 2.5mL×5本、2.5mL×10本

[主要文献]

- 1) Lennard, M. S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **27**(4) : 429, 1989
- 2) 近藤雄司 他：あたらしい眼科, **12**(8), 1289(1995)
- 3) 北澤克明 他：臨床医薬, **12**(12), 2703(1996)
- 4) 和田敬弘 他：あたらしい眼科, **16**(7), 1013(1999)
- 5) 和田敬弘 他：あたらしい眼科, **16**(10), 1443(1999)
- 6) 北澤克明 他：臨床医薬, **12**(12), 2663(1996)
- 7) 北澤克明 他：臨床医薬, **12**(12), 2683(1996)
- 8) 保科 太 他：あたらしい眼科, **14**(3), 447(1997)

※[文献請求先]

わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号
TEL 03-3279-0379
FAX 03-3279-1272

