

貯法：10℃以下保存
有効期間：3年6ヵ月

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

リズモン[®]TG点眼液0.25%

リズモン[®]TG点眼液0.5%

RYSMON[®]TG OPTHALMIC SOLUTION

| | 承認番号 | 販売開始 |
|-------|------------------|----------|
| 0.25% | 21100AMZ00627000 | 1999年11月 |
| 0.5% | 21100AMZ00628000 | 1999年11月 |

④

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. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | リズモン TG 点眼液 0.25% | リズモン TG 点眼液 0.5% |
|------|--|---|
| 有効成分 | 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） | 1mL 中チモロールマレイン酸塩 6.83mg（チモロールとして 5.0mg） |
| 添加剤 | 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 | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | リズモン TG 点眼液 0.25% | リズモン TG 点眼液 0.5% |
|-------|---------------------------|------------------|
| 性状・剤形 | 無色～微黄色澄明な粘性のある水性点眼剤（無菌製剤） | |
| pH | 7.2～8.0 | |
| 浸透圧比 | 1.3～1.6 | |

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

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。

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、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。
- * 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、閉塞隅角緑内障にチモプトール点眼液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¹⁾。

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。

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。

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。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

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]

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た。 | 機序不明 |
| 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。 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| 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)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。 |

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。

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)

β -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)

β -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)

11.2 その他の副作用

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|---|--|-------------------|
| 眼 | 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、角膜知覚低下、複視、眼底黄斑部に浮腫・混濁 ^{注)} | 結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) |
| 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 | 抑うつ、重症筋無力症の増悪 | 悪夢、感覚異常、不眠 |
| 消化器 | | 悪心 | 下痢、消化不良、口渇、腹痛 |
| その他 | | 不快、胸部圧迫感、発疹 | 脱力感、耳鳴、倦怠感、咳、筋肉痛 |

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

14. 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。

- 他の点眼剤を併用する場合には、本剤点眼前に少なくとも10分以上間隔をあげ、本剤を最後に点眼すること。
- やむを得ず本剤を点眼した後、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ので、本剤点眼後に十分な間隔をあけて使用すること。

- 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。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。
- 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。
- 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。
- 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等については、すぐにふき取ること。
- 遮光して保存すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人での血中濃度

本剤0.25% (8例)又は0.5% (8例)を1回1滴点眼した単回投与試験及び本剤0.5% (6例)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⁾。

16.1.2 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者での血中濃度

本剤0.5% (14例)を1回1滴点眼した単回投与試験の結果、点眼後1時間の血漿中チモロール濃度は 0.34 ± 0.27 ng/mLであった³⁾。

16.3 分布

16.3.1 家兎眼組織内移行

白色及び有色家兎に本剤0.25%又は0.5%を50 μ L単回点眼した結果、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0.5%を1回50 μ L、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点眼回数と共に上昇したが、5~7日目以降ではほぼ定常状態に達していた。一方、角膜、房水中では点眼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⁾。

16.4 代謝

本剤は、主としてCYP2D6によって代謝される⁶⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ、Ⅲ相試験

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0.25%及び0.5%の改善率(改善以上)は、それぞれ88.2% (67/76例)、90.5% (152/168例)であった^{7)、8)}。安全性評価対象例数256例における副作用発現頻度は、9.4% (24/256例)であった。主な副作用として、眼科的には眼刺激感7件(2.7%)、そう痒感4件(1.6%)、結膜充血、異物感及びねばつき感が各2件(0.8%)、全身的には脈拍数減少2件(0.8%)が認められた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アドレナリン β 受容体の非選択的遮断薬。身体各所で β 受容体刺激効果を抑制する⁹⁾。眼圧下降作用の主たる機序は、 β 受容体遮断作用により、眼房水の産生抑制によるものであると考えられている¹⁰⁾。

18.2 眼圧下降作用

18.2.1 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0.5%を1滴点眼した結果、点眼後24時間まで持続的な眼圧下降作用が認められた³⁾。

18.2.2 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 0.25%又は 0.5%を 50 μ L 点眼した結果、点眼後 30 分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¹¹⁾。

18.2.3 高眼圧モデルに対する眼圧下降作用

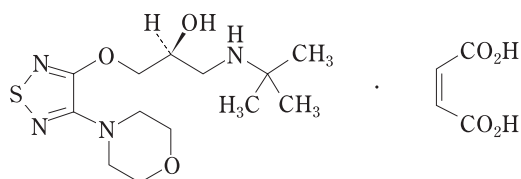
- ・水又は糖負荷による家兎高眼圧モデルに対し、本剤 0.25%及び 0.5%は、基剤点眼群に比べて眼圧上昇に対する有意な抑制作用を示した¹¹⁾。
- ・ α -キモトリプシン誘発家兎高眼圧モデルに本剤 0.5%を 50 μ L 点眼した結果、点眼後 24 時間まで持続的な眼圧下降作用が認められた¹¹⁾。

19. 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-ylloxy)propan-2-ol monomaleate

構造式：



分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量：432.49

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。
融点：約 197°C (分解)。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈リズモン TG 点眼液 0.25%〉

プラスチック点眼容器：2.5mL×5 本、2.5mL×10 本

〈リズモン TG 点眼液 0.5%〉

プラスチック点眼容器：2.5mL×5 本、2.5mL×10 本

23. 主要文献

- 1) 宇治幸隆 他：眼科臨床医報. 1980；74：1036-1042
- 2) 近藤雄司 他：あたらしい眼科. 1995；12：1289-1293
- 3) 北澤克明 他：臨床医薬. 1996；12：2703-2715
- 4) 和田敬弘 他：あたらしい眼科. 1999；16：1013-1018
- 5) 和田敬弘 他：あたらしい眼科. 1999；16：1443-1447
- 6) Volotinen M, et al. : Drug Metab Dispos. 2007；35：1135-1141
- 7) 北澤克明 他：臨床医薬. 1996；12：2663-2682
- 8) 北澤克明 他：臨床医薬. 1996；12：2683-2701
- 9) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 2021；C3266-C3270
- 10) 高瀬正彌：眼科臨床医報. 1983；77：157-163
- 11) 保科 太 他：あたらしい眼科. 1997；14：447-453

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



わかもと製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号

®登録商標