

2000年1月作成

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

緑内障・高眼圧症治療剤

指定医薬品

リズモン[®]TG 点眼液 0.25%

指定医薬品

リズモン[®]TG 点眼液 0.5%

RYSMON[®]TG Ophthalmic Solution

〔マレイン酸チモロール製剤〕

〔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

販売元 **キッセイ薬品工業株式会社**

製造元 **わかもと製薬株式会社**

はじめに

・遮断剤であるマレイン酸チモロール点眼剤は、眼圧下降作用を有し、緑内障や高眼圧症の治療に高い評価を得ており、広く一般臨床の場で使用されています。

リズモンTG点眼液0.25%・0.5%は、マレイン酸チモロールを有効成分として、世界で初めて熱応答ゲルを点眼剤として応用することにより1日1回1滴の点眼で眼圧コントロールが可能となった製剤です。

本剤は、1日の点眼回数を減少させることによりコンプライアンスの向上に寄与し、マレイン酸チモロールの1日投与量の減量に基づく全身への作用を含めた安全性の向上が期待できる薬剤です。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項目毎に解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

I . 効能・効果

緑内障，高眼圧症

II . 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。

III . 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。〕

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し，設定しました。

本剤は全身的に吸収されると，受容体を遮断し気管支平滑筋を収縮させる可能性があるため，気管支喘息の発作等の症状を誘発・悪化させるおそれがあります。

- 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。〕

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し，設定しました。

〔コントロール不十分な心不全のある患者〕

受容体が遮断されると心筋収縮力は抑制され，心拍出量が低下するため，本剤が全身的に吸収されると心不全の症状を悪化させるおそれがあります。

〔洞性徐脈，房室ブロック（II，III度）のある患者〕

受容体遮断作用により洞機能，房室伝導速度が低下するため，本剤が全身的に吸収されると洞性徐脈，房室ブロック（II，III度）のある患者の症状を悪化させるおそれがあります。

〔心原性ショックのある患者〕

本剤は全身的に吸収されると心臓のポンプ作用を低下させる可能性があるため，心原性ショックの症状を悪化させるおそれがあります。

- 3 . 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の成分に対し過敏症状があらわれたことがある患者は，本剤の投与により症状が再発するおそれがあります。

IV . 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。

配合変化試験（in vitro）で，本剤と他剤を混合すると眼表面温度でのゲル化が起こりませんでした。そのため，他の点眼剤を併用する場合，同時にあるいは点眼間隔が短いとゲル化が起こらないおそれがあります。

V. 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。]

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し、設定しました。

受容体が遮断されると心筋収縮力は抑制され、心拍出量が低下するため、本剤が全身的に吸収されると心不全の症状を悪化させるおそれがあります。

(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。]

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し、設定しました。

受容体が遮断されると心筋収縮力は抑制され、心拍出量が低下するため、本剤が全身的に吸収されると心不全の症状を悪化させるおそれがあります。

(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。]

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し、設定しました。

血液が酸性に傾くことにより、生体内でのカテコールアミン感受性低下、心筋収縮力の抑制がみられるため、本剤が全身的に吸収された場合、アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強させるおそれがあります。

(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。]

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し、設定しました。

受容体は糖代謝に関与しており、受容体が遮断されると肝・筋でのグリコーゲンの分解、糖新生が抑制されるため、本剤が全身的に吸収された場合、低血糖症状を起こしやすくするおそれがあります。

また、糖尿病患者でインスリン等による低血糖が発生した場合、交感神経系の活動が亢進し、頻脈、動悸、発汗等の低血糖症状を引き起こしますが、本剤が全身的に吸収されると受容体遮断作用によりこのような症状がマスクされるおそれがあります。

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、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。

本剤を点眼した際に全身的に吸収され、徐脈や喘息発作等の遮断剤全身投与時と同様の副作用が発現することがあります。全身性副作用の発現を抑制するためには、本剤点眼後に閉瞼し、涙嚢部を圧迫して本剤の全身への移行を抑制することが有効です。

<参考>

点眼の方法については、「V-8. 適用上の注意(2)」の項を参照して下さい。

(2)併用の場合にあたっては、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ので、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。

本剤は眼表面温度でゲル化することにより、薬液の涙管への排泄を抑制し、角膜上での滞留性を高めてマレイン酸チモロールの眼内移行性を改善しています。そのため、他の点眼剤(油性点眼剤を除く*)を併用する場合には、本剤を最後に点眼するように設定しました。また、やむを得ず本剤を点眼した後、他の点眼剤を併用する場合には、後から点眼した薬液によりゲル化した点眼剤の吸収が妨げられるおそれがありますので、十分な間隔をあけて点眼するよう設定しました。

配合変化試験(in vitro)において、本剤を他剤と混合すると眼表面温度でのゲル化が起こりませんでした。そのため、他の点眼剤を併用した場合、同時あるいは点眼間隔が短いと眼表面温度でのゲル化が起こらないおそれがあります。

*油性点眼剤は一般に水性点眼剤をはじいてしまうため、油性点眼剤を先に点眼した後十分な間隔をあけずに点眼すると、本剤の吸収を妨げることが考えられます。

(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。

本剤は点眼後に眼表面温度でゲル化が起こるので、通常の水溶性点眼液に比べると粘性が高く、べたつき等が生じる可能性があります。

<注意>

本剤が眼瞼皮膚等に付着した場合にもべたつき等が生じる可能性がありますので、眼瞼皮膚等に付着した薬液はすぐにふき取って下さい。

3. 相互作用

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
エピネフリン，塩酸ジピペフリン	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	
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。	本剤との併用により， α -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，塩酸プロプラノロール，メトプロロール）	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（塩酸ベラパミル，塩酸ジルチアゼム）	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。
キニジン	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。	キニジン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。

〔エピネフリン，塩酸ジピペフリン〕

非選択性 β -遮断剤であるマレイン酸チモロール点眼液を及び受容体の刺激剤であるエピネフリン等と併用すると，エピネフリン等の作用のみが遮断され，作用が優位になり散瞳作用が助長すると考えられています。

〔カテコールアミン枯渇剤（レセルピン等）〕

レセルピンなどのカテコールアミン枯渇剤は交感神経抑制作用を示すため， β -遮断剤と併用すると交感神経が過剰に抑制され，血圧低下や徐脈が発現する可能性が考えられます。

〔 β -遮断剤（全身投与）（アテノロール，塩酸プロプラノロール，メトプロロール）〕

β -遮断剤の点眼投与及び全身投与を併用することにより相加的に β -遮断作用が増強する可能性があります。

〔カルシウム拮抗剤（塩酸ベラパミル，塩酸ジルチアゼム）〕

カルシウム拮抗剤の中でも塩酸ベラパミルや塩酸ジルチアゼムは房室伝導，心筋収縮を強く抑制し，血管平滑筋を弛緩するためマレイン酸チモロール点眼液と併用すると心機能抑制作用を増強し，心不全，徐脈，過度の血圧低下等があらわれやすくなります。

また，ベラパミルとの併用により β -遮断剤の血中濃度が上昇することが知られています。

〔ジギタリス製剤（ジゴキシン，ジギトキシン）〕

β -遮断剤とジギタリス製剤を併用することにより，心刺激伝導抑制作用が相加的に増強されます。

〔キニジン〕

β -遮断剤はCYP2D6を介して代謝されることから，キニジンなどのCYP2D6阻害剤が併用されている場合においては，血中濃度が上昇することが知られています。

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%），そう痒感 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）。

承認時まで実施された緑内障・高眼圧症を対象とした臨床試験成績における安全性評価対象例数 256 例中に認められた副作用を集計しました。

安全性評価対象例数	256 例
副作用発現例数	24 例（9.4%）
副作用発現件数	30 件

副作用の種類		発現件数（%）
眼 局 所	眼刺激感*	7（2.7）
	そう痒感	4（1.6）
	結膜充血	2（0.8）
	異物感	2（0.8）
	ねばつき感	2（0.8）
	乾燥感	1（0.4）
	結膜炎	1（0.4）
	点状表層角膜炎	1（0.4）
	角膜上皮欠損	1（0.4）
	視力低下	1（0.4）
	計	22 件（8.6%）
全 身 性	脈拍数減少	2（0.8）
	脈拍数増加	1（0.4）
	心房細動	1（0.4）
	白血球減少	1（0.4）
	低血糖発作	1（0.4）
	左足愁訴（脳梗塞）	1（0.4）
	喘息様咳嗽	1（0.4）
計	8 件（3.1%）	

* リズモン TG 点眼液の「眼刺激感」（7 件）は，「点眼時しみる」症状でした。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

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。

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し，設定しました。

（副作用種類別発現頻度一覧表を参照して下さい。）

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。

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し，設定しました。

（副作用種類別発現頻度一覧表を参照して下さい。）

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。

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し，設定しました。

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。

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し，設定しました。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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， 角膜炎，角膜びらん等の 角膜障害	眼脂，羞明，眼瞼下垂， 角膜知覚低下，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 十分に行うこと）
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，口渇		
その他	脱力感，耳鳴，倦怠感， 咳		不快，胸部圧迫感，発 疹，悪心

本剤の臨床試験及びマレイン酸チモロール点眼液の副作用について併せて記載しています。

眼：リズモンTG点眼液の「眼刺激症状」は眼刺激感（7件），そう痒感（4件），異物感（2件），ねばつき感（2件），乾燥感（1件）でした。このうち，眼刺激感はすべて「点眼時しみる」症状でした。また，ねばつき感は，本剤の製剤的特徴に由来する副作用と考えられますが，いずれも点眼継続に支障を来しませんでした。

（副作用種類別発現頻度一覧表を参照して下さい。）

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。

本剤の臨床試験において，高齢者への投与を検討するために65歳未満および65歳以上の副作用発現について比較をしました。

その結果，高齢者において特に副作用発現率の増加は認められませんでした。さらに，ある特定の副作用が，高齢者で多く発現したという傾向も認められませんでした。

65歳未満：10.1%（17/169例）

65歳以上：8.0%（7/87例）

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。]

リズモンTG点眼液での妊婦への使用経験はなく，安全性は確立されていません。

(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。]

マレイン酸チモロール点眼液の添付文書に準拠し，設定しました。

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。

本剤は小児等（未熟児，新生児，乳児，幼児又は小児）への使用経験がありません。

8. 適用上の注意

(1)投与経路

点眼用のみに使用すること。

本剤は点眼用剤であり，他の投与経路には使用しないこと。

(2)投与時

1)点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり，患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し，1～5分間閉瞼し，涙嚢部を圧迫した後開瞼する。

点眼された薬液の一部は鼻涙管を通過して鼻腔粘膜から全身循環に移行するため，点眼後に閉瞼し，涙嚢部を圧迫することで全身への移行を抑制し，全身的な副作用を軽減することができると考えられます。

(2)投与時

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。

容器の先端が直接目に触れると容器内に細菌等が流入し，点眼剤が汚染される可能性があります。

 **キッセイ薬品工業株式会社**

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

問い合わせ先：製品情報部 TEL.03-3279-2304