

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間 3年)

睡眠誘導剤

塩酸リルマザホン錠

習慣性医薬品^{注1)}, 指定医薬品, 要指示医薬品^{注2)}

リスミー錠[®] 1mg ①
リスミー錠[®] 2mg ②
Rhythmy[®]

承認番号	20100AMZ00195	20100AMZ00196
薬価収載	1989年 5月	1989年 5月
販売開始	1989年 6月	1989年 6月
再審査結果	1999年 3月	1999年 3月



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性狭隅角緑内障の患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]
3. 重症筋無力症の患者 [重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

肺性心, 肺気腫, 気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合 [炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。(「4. 副作用」の項参照)]

【用法・用量】

1. 不眠症
通常, 成人には塩酸リルマザホンとして 1回 1~2mg を就寝前に経口投与する。
なお, 年齢, 疾患, 症状により適宜増減するが, 高齢者には 1回 2mg までとする。
2. 麻酔前投薬
通常, 成人には塩酸リルマザホンとして 1回 2mg を就寝前又は手術前に経口投与する。
なお, 年齢, 疾患, 症状により適宜増減するが, 高齢者には 1回 2mg までとする。

【組成・性状】**

1. 組成

販売名	リスミー錠 1mg	リスミー錠 2mg
成分・含量 (1錠中)	塩酸リルマザホン 1mg	塩酸リルマザホン 2mg
添加物	D-マンニトール, トウモロコシデンブ, 結晶セルロース, 含水二酸化ケイ素, ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール, トウモロコシデンブ, 結晶セルロース, 含水二酸化ケイ素, ステアリン酸マグネシウム

2. 性状

販売名	リスミー錠 1mg	リスミー錠 2mg
性状・剤形	白色の円形素錠で, においはなく, 味はわずかに苦い。	白色の円形素錠で, においはなく, 味はわずかに苦い。
外形	表面 裏面 側面	表面 裏面 側面
大きさ	直径 約 7.0mm 厚さ 約 2.4mm	直径 約 7.0mm 厚さ 約 2.4mm
平均重量	約 0.12g	約 0.12g
識別コード	Ⓢ 012 : 1	Ⓢ 012 : 2

【効能・効果】

1. 不眠症
2. 麻酔前投薬

【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) 衰弱者 [作用が強くなる。]
 - (2) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - (3) 心障害のある患者 [心障害が悪化するおそれがある。]
 - (4) 肝障害, 腎障害のある患者 [肝障害, 腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので, 薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。特に, 腎不全患者では少量から投与を開始することが望ましい。(「薬物動態」の項参照)]
 - (5) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くなる。]
2. 重要な基本的注意
本剤の影響が翌朝以後に及び, 眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので, 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
3. 相互作用
 - (1) 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
アルコール 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体, バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので, 併用しないことが望ましい。やむを得ず併用する場合には慎重に投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
MAO阻害剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので, 併用しないことが望ましい。やむを得ず併用する場合には慎重に投与すること。	本剤の代謝が抑制される。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 1277 例中, 副作用は 319 例 (24.98%) に認められた。主なものは, 眠気・残眠感 182 件, 倦怠感 83 件, ふらつき 74 件等であった¹⁾。
再審査終了時における安全性評価対象例 12618 例中, 副作用は 135 例 (1.07%) に認められた。主なものは, 眠気・残眠感 24 件, ふらつき 17 件, 倦怠感 8 件等であった。

注1) 注意 - 習慣性あり

注2) 注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること

(1) 重大な副作用

- 1) 呼吸抑制 (0.1%未満), 炭酸ガスナルコーシス (頻度不明): 呼吸抑制があらわれることがある。また, 呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合, 炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので, このような場合には気道を確保し, 換気を図るなど適切な処置を行うこと。
- 2) 依存性: 薬物依存 (0.1%未満) を生じることがあるので, 観察を十分に行い慎重に投与すること。連用する場合には特に注意すること。また, 大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により, 痙攣発作 (0.1%未満), 譫妄, 振戦, 不眠, 不安, 幻覚, 妄想等の退薬症候 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので, 投与を中止する場合には, 徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 3) 刺激興奮, 錯乱 (頻度不明): 統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮, 錯乱等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

種類\頻度	0.1~2%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		発疹等	
精神神経系	眠気, ふらつき, 頭重感, めまい, 頭痛	頭がぼんやりする, ろれつがまわらない, いらいら感, 妄想, 興奮, ムズムズ感, 一過性健忘	
肝臓	ALT(GPT) 上昇, AST(GOT) 上昇	Al-P 上昇, LDH 上昇	
循環器		動悸, 不整脈	
消化器	口渇, 食欲不振, 悪心・嘔吐	下痢, 便秘	
骨格筋	倦怠感等の筋緊張低下症状		
その他		むくみ, 発汗, 前胸部痛	覚醒遅延傾向 (麻酔前投薬として用いた場合)

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では, 運動失調等の副作用が発現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦 (3ヵ月以内) 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。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に, 奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]

(2) 妊娠後期の婦人には, 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。[新生児に哺乳困難, 筋緊張低下, 嗜眠, 黄疸の増強等の症状を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物 (ジアゼパム, ニトラゼパム) で報告されている。]

(3) 分娩前に連用した場合, 出産後, 新生児に退薬症候 (神経過敏, 振戦, 過緊張等) があらわれることが他のベンゾジアゼピン系化合物 (ジアゼパム) で報告されている。

(4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが, やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し, 新生児に嗜眠, 体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物 (ジアゼパム) で報告されており, また黄疸を増強する可能性がある。本剤による動物試験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている²⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤) を投与する場合には, 使用前にフルマゼニルの使用上の注意 (禁忌, 慎重投与, 相互作用等) を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤は PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤) を投与された患者で, 新たに本剤を投与する場合, 本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化, 遅延するおそれがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子 4例に塩酸リルマザホン錠 2mg を空腹時経口投与したとき, 血漿中に未変化体は認められず, 4種の活性代謝物 (「3.代謝」の項参照) が認められた。活性代謝物の血漿中濃度を図1に, 総活性代謝物のパラメータを表1に示す³⁾。

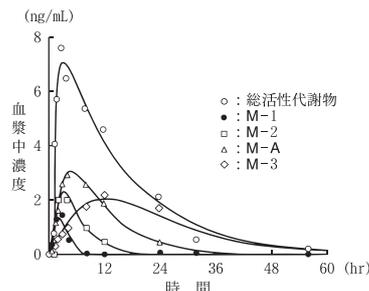


図1 経口投与時の血漿中活性代謝物濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2	4	7.6 ± 2.5	3.0 ± 0.0	122.8 ± 42.0	10.5 ± 2.6

(測定法: HPLC) (mean ± S.D.)

(2) 腎不全患者における血漿中濃度

健康成人男子 4例に塩酸リルマザホン錠 2mg を投与した群と腎不全患者 5例に塩酸リルマザホン錠 1mg を投与した群の, 血漿中濃度シミュレーションはほぼ同等であった⁴⁾。

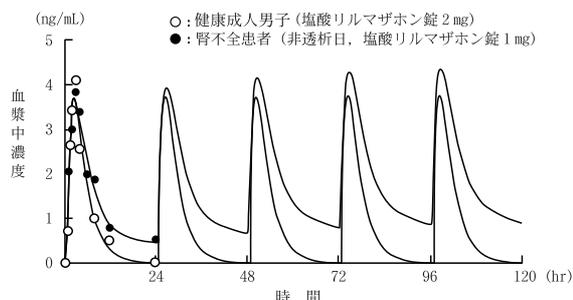


図2 健康成人男子, 腎不全患者における代謝物 (M-1とM-2の和) の平均血漿中濃度とそのシミュレーションカーブ

(3) 反復投与

健康成人男子に塩酸リルマザホン錠 2mg 反復投与 (22日間)

後の血漿中活性代謝物濃度は、初回投与後の測定値より求めた薬物動態パラメータから予測された血漿中濃度とほぼ等しく、反復投与による薬物動態の変動は認められなかった。活性代謝物のうち、最も遅く生成する M-3 の血漿中濃度は投与後3日目に定常状態となり、投与中止後3日目には消失した³⁾。

(4) 食事の影響

健康成人男子に塩酸リルマザホン錠 2mg を食後あるいは空腹時投与後、各代謝物の血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータについて分散分析を行った結果、両群間に有意差は認められなかったことから、食事によって代謝物の血漿中濃度は変動しないことが明らかとなった³⁾。

2. 分布

(参考)

ラットに ¹⁴C- 標識塩酸リルマザホンを 3mg/kg 単回経口投与したとき、血漿中濃度は投与 2 時間後に、肝臓中濃度は投与 30 分後に最高値を示し血漿中濃度の 24 倍となった。また、他の臓器(消化管以外)は投与 1 時間後に最高値を示し、その後徐々に減少した。排泄に関する肝臓・腎臓・腸管を除く他の臓器は、いずれも血漿中濃度とほぼ等しい動きを示し、投与 72 時間後以降は検出限界以下となった⁵⁾。

3. 代謝

塩酸リルマザホンは、アミノペプチダーゼによって脱グリシンを受け閉環後、順次 M-1, M-2, M-A, M-3 活性代謝物に変換する⁶⁾。M-1 から M-2, M-2 から M-A への変換にはチトクローム P-450 3A4 が関与する⁷⁾。各活性代謝物はカルボキシエステラーゼにより M-4 へ代謝される。

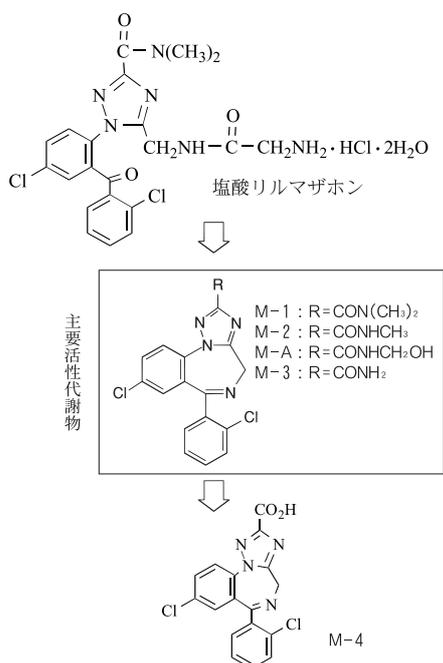


図3 塩酸リルマザホンの主要代謝物と代謝経路

4. 排泄

塩酸リルマザホンは主に M-4 となって尿中に排泄される。2mg 錠を単回投与後及び 22 日間反復投与後の 24 時間までの M-4 の尿中排泄率は、それぞれ 62.3%, 61.5%であった³⁾。

5. その他

血漿蛋白結合率

M-1 : 79.3%, M-2 : 81.2%, M-A : 76.8%, M-3 : 80.8%, M-4 : 88.9%である³⁾。

【臨床成績】

- 不眠症
承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 224 例であり、有効率は 59.8% (134 例)であった。また、長期臨床試験⁸⁾での最終有効率は 65.3% (32 例 / 49 例)で安定した効果の持続が認められた。ニトラゼパムを対照薬とし、精神科領域⁹⁾及び心療内科領域¹⁰⁾での不眠症を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認された。
- 麻酔前投薬
ニトラゼパムを対照薬とし、手術前夜及び麻酔前投薬を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認された¹¹⁾。

【薬効薬理】

- 薬理作用
 - 睡眠導入作用：アカゲザルの睡眠 - 覚醒パターンに及ぼす影響
塩酸リルマザホン 0.3 ~ 1mg/kg では徐波深睡眠 (SWDS) に至る時間が著しく短縮し、用量依存的に SWDS の増加と安定した持続が得られた。また、4 種の代謝物の効力は M-1 > M-2 > M-A = M-3 であった。(「薬物動態」の項参照)
 - 筋弛緩作用：マウスの懸垂、回転棒、傾斜板試験における ED₅₀ の比較を表 2 に示す。

表 2 各種睡眠誘導剤の筋弛緩作用

薬剤 \ 薬理作用	筋弛緩作用 (mg/kg)		
	懸垂法	回転棒法	傾斜板法
塩酸リルマザホン	185.9	236.9	142.6
ジアゼパム	6.3	17.7	6.9
ニトラゼパム	1.5	5.3	0.8
エスタゾラム	6.4	17.7	5.9
トリアゾラム	0.7	2.8	0.9
フルラゼパム	23.3	114.4	15.1

- 誘発睡眠：健康成人の計量ポリグラフィー
塩酸リルマザホン錠の徐波睡眠量 (stage3 + 4) はニトラゼパムより多く、本剤の誘発睡眠の用量 - 作用曲線は 0.5 ~ 4mg で線形性を示した。
 - 終夜睡眠ポリグラフィー：健康成人の中期睡眠検査室試験
塩酸リルマザホン錠 1 及び 2mg の経口投与で、入眠潜時の短縮、全睡眠時間の延長が認められ、反復投与しても、REM 睡眠への影響は極めて少なく、投与を中止しても REM 睡眠の反跳はみられなかった。
- 作用機序
後部視床下部の抑制を介して大脳辺縁系の活動を低下させることにより、鎮静 - 催眠作用を発揮するものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：塩酸リルマザホン (JAN)

Riluzafone Hydrochloride

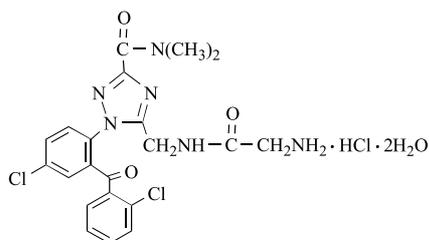
化学名：5-[(2-Aminoacetamido)methyl]-1-[4-chloro-2-(*o*-chlorobenzoyl)phenyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-s-triazole-3-carboxamide monohydrochloride dihydrate

分子式：C₂₁H₂₀Cl₂N₆O₃ · HCl · 2H₂O

分子量：547.82

リスミー錠 (4)

化学構造式 :



性状 : 白色 ~ 微黄白色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかに特異なにおいがあり、味は苦い。

メタノールに極めて溶けやすく、水にやや溶けやすく、アセトニトリル、エタノール (99.5)、アセトン又はクロロホルムに溶けにくく、酢酸エチル又は無水ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点 : 約 104

分配係数 : 2.1 [pH8, 酢酸エチル / 緩衝液]

【包装】

1mg 錠 : 瓶 500 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10),
PTP1000 錠 (10 錠 × 100)

2mg 錠 : 瓶 500 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10),
PTP1000 錠 (10 錠 × 100)

【主要文献及び文献請求先】*

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計 ; 吉川政己ほか : 最新医学 , 42(6),1274 (1987) ほか [198701211]
- 2) 菅野浩一ほか : 医薬品研究 , 17(5),1046(1986) [198602554]
- 3) 山田秀雄ほか : 臨床薬理 , 19(3),607(1988) [198801558]
- 4) 小林真一ほか : 臨床薬理 , 23(3),573(1992) [199201011]
- 5) 菅野浩一ほか : 医薬品研究 , 17(5),1019(1986) [198602840]
- 6) Koike,M.et al. : J.Pharmacobio-Dyn. ,9,563(1986) [198601902]
- 7) 馬場隆彦ほか : 医薬品研究 , 27(6),285(1996) [199600165]
- 8) 菱川泰夫ほか : 臨床精神医学 , 15(10),1725(1986) [198601941]
- 9) 大熊輝雄ほか : 精神医学 , 27(12),1421(1985) [198502678]
- 10) 筒井未春ほか : 基礎と臨床 , 21(8),3683(1987) [198700807]
- 11) 百瀬隆ほか : 基礎と臨床 , 21(1),467(1987) [198700013]

塩野義製薬株式会社 問合わせ先 リスミー係

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 (06)6202-2161

F A X (06)6202-1541

製造発売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号