

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

睡眠誘導剤

リルマザホン塩酸塩水和物錠

リスミー[®]錠1mg

リスミー[®]錠2mg

Rhythmy[®]

剤形	素錠
製剤の規制区分	習慣性医薬品 ^{注1)} 、処方箋医薬品 ^{注2)} 注1) 注意－習慣性あり 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	リスミー錠1mg：1錠中 リルマザホン塩酸塩水和物 1mg リスミー錠2mg：1錠中 リルマザホン塩酸塩水和物 2mg
一般名	和名：リルマザホン塩酸塩水和物 洋名：Rilmazafone Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1989年3月31日 薬価基準収載年月日：1989年5月26日 発売年月日：1989年6月16日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2019年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	11
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 一般名	2	2. 薬理作用	17
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	23
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	26
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	27
		5. 代謝	29
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	30
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	30
3. 有効成分の確認試験法	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	31
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
2. 製剤の組成	7	5. 慎重投与内容とその理由	32
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	7. 相互作用	33
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	8. 副作用	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	9. 高齢者への投与	40
7. 溶出性	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	40
8. 生物学的試験法	10	11. 小児等への投与	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	13. 過量投与	41
11. 力価	10	14. 適用上の注意	43
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10		
14. その他	10		

15. その他の注意	43
16. その他	43

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	44
2. 毒性試験	44

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	48
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
11. 薬価基準収載年月日	48
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	48
14. 再審査期間	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	49
16. 各種コード	49
17. 保険給付上の注意	49

X I. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52

X III. 備考

その他の関連資料	53
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リルマザホン塩酸塩水和物は 1974 年に塩野義製薬研究所で創製されたベンゾジアゼピン系の睡眠誘導剤であり、多数の 1,4-ベンゾジアゼピン開環誘導体の中から催眠作用と筋弛緩作用の乖離度が大きく、徐波睡眠や REM 睡眠に対する影響が少ない等の特徴から選出されたものである。

また本剤は、生体内で活性体である 4 種の新規ベンゾジアゼピン誘導体(代謝物の M-1, M-2, M-A, M-3)となって薬理作用をあらわすプロドラッグである。

1981 年から臨床試験を開始し、不眠症と麻酔前投薬において有効性及び安全性が確認され、1989 年 3 月 31 日に製造承認された。

1989 年 3 月 31 日から 11956 例の使用成績調査を実施し、1995 年 6 月 30 日に再審査申請を行った結果、1999 年 3 月 3 日に薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2016 年 12 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2018 年 4 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 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。

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。(「V.3.(2)臨床効果」の項参照)

(2) 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。

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。(「VIII.8.副作用(1)副作用の概要」、「VIII.8.副作用」の項参照)

(3) 重大な副作用：呼吸抑制、刺激興奮、錯乱、一過性前向性健忘、もうろう状態があらわれることがある。炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある。依存性を生じることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

リスミー[®]錠 1mg

リスミー[®]錠 2mg

(2) 洋名：

Rhythmy[®]

(3) 名称の由来：

自然の睡眠リズム (Rhythm) に近い眠りをもたらすことから、リスミー (Rhythmy) と命名された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

リルマザホン塩酸塩水和物 (JAN)

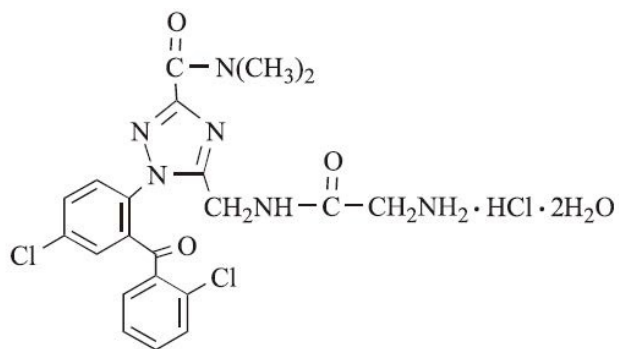
(2) 洋名(命名法)：

Rilmazafone Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム：

アロザフォン誘導体：-zafone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₀Cl₂N₆O₃ · HCl · 2H₂O

分子量：547.82

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : 450191-S, 191-S

7. CAS 登録番号

85815-37-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 25℃)

溶 媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量(mL)	日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	< 1	極めて溶けやすい
酢酸(100)	1.5	溶けやすい
水	28.0	やや溶けやすい
エタノール(95)	50.1	やや溶けにくい
アセトニトリル	110	溶けにくい
エタノール(99.5)	230	溶けにくい
アセトン	264	溶けにくい
クロロホルム	293	溶けにくい
酢酸エチル	> 10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	> 10000	ほとんど溶けない
<i>n</i> -ヘキサン	> 10000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

ほとんど吸湿せず，10～90%RHにおいて200時間放置してもほとんど変化を認めない。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 104℃

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_a = 7.53$ (アミノ基) [pH測定法]

(6) 分配係数：

本品はクロロホルムや酢酸エチル等の溶媒では酸性で水層に分配し，アルカリ性では遊離塩基となって有機層に分配するが，*n*-ヘキサンやシクロヘキサン等の無極性溶媒に対しては pH2～10 の領域ではほとんど有機層には分配しない。

表Ⅲ-2 分配係数

溶媒	緩衝液				
	pH2	pH4	pH6	pH8	pH10
クロロホルム	0.01	0.07	4.32	130	190
酢酸エチル	0.05	0.04	0.1	2.11	3.26
n-ヘキサン	0.01	0	0	0.01	0.01
シクロヘキサン	0	0.02	0.01	0	0.01

(7) その他の主な示性値：

1) 水溶液の pH：4.43 ～ 4.52 (0.01g/mL)

2) 紫外吸収スペクトル

本品の水溶液, メタノール溶液, 無水エタノール溶液及びクロロホルム溶液はいずれも 250nm 及び 290nm 付近に吸収の肩を示した。250nm におけるモル吸光係数(ε) はそれぞれ 1.33×10^4 , 1.43×10^4 , 1.43×10^4 及び 1.66×10^4 であり, 290nm におけるモル吸光係数(ε) はそれぞれ 3.15×10^3 , 2.71×10^3 , 2.72×10^3 及び 2.91×10^3 であった。

3) Rf 値〔薄層クロマトグラフィー〕

Rf 値 (Ratio of Flow)：薄層クロマトグラムにおける展開によるスポットの移動率

表Ⅲ-3 Rf 値

展開溶媒	Rf 値
酢酸エチル・アセトニトリル・酢酸(100)・水(8：4：3：3)	0.43
クロロホルム・メタノール・酢酸エチル・水(10：6：2：1)	0.23
ジクロロメタン・メタノール・酢酸(100)・水(20：5：2：1)	0.31

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 粉末状態の安定性

粉末状態では極めて安定であり, 苛酷試験, 長期保存試験において, 各試験項目共に変化を認めない。

表Ⅲ-4 粉末状態の安定性

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果	含量* (%)	水分(%)
苛酷試験	60℃	6 ヶ月	変化なし	99.5 ～ 99.9	6.65 ～ 6.83
	25℃, 75%RH, 散光	6 ヶ月	変化なし	99.7 ～ 100.2	6.74 ～ 6.86
	25℃, 90%RH	6 ヶ月	変化なし	99.8 ～ 100.3	6.74 ～ 6.82
	40℃, 75%RH	6 ヶ月	変化なし	99.5 ～ 100.1	6.63 ～ 6.71
	10000lx	40 日	変化なし	98.5 ～ 99.4	6.87 ～ 6.92
長期保存試験	室温, 散光	36 ヶ月	変化なし	99.8 ～ 100.1	6.73 ～ 6.89

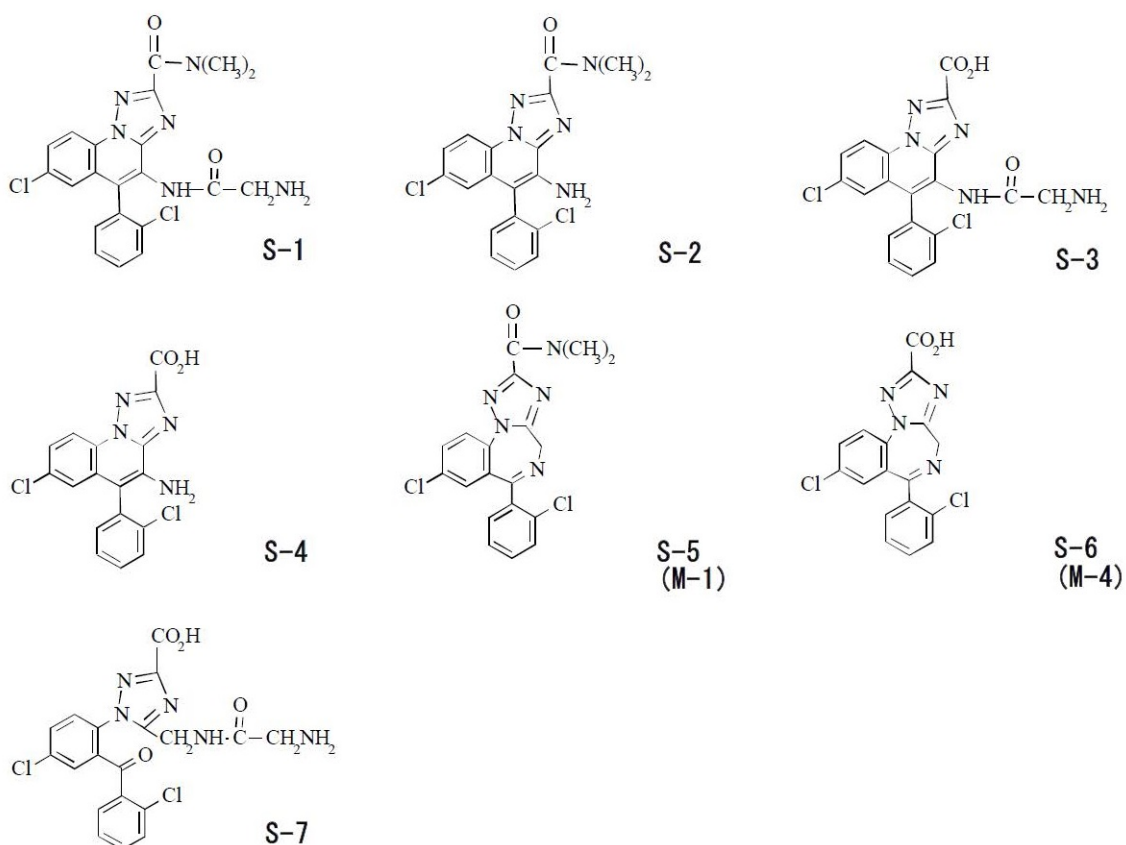
*：測定法；HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)

(2) 溶液状態の安定性

水溶液は 1000lx の曝光下でわずかに外観の変化を認めた以外はすべての試験項目とも変化を認めず安定であった。また、強酸性溶液は室温では比較的安定であり、40℃ 保存時わずかに含量が低下した。しかし、アルカリ性溶液ではやや不安定で、25℃ 5 日後からわずかに分解物の成分を認め、40℃ 14 日間では含量は 92% に低下した。

(3) 強制分解による主な生成物

アルカリ性条件下では主としてキノリン型の分解物 S-1 ～ S-4 を生じるのに対し、強酸性条件下では主としてベンゾジアゼピン型の分解物 S-5, S-6 及び非ベンゾジアゼピン型の S-7 を生じる。



図Ⅲ-1 強制分解による主な生成物

3. 有効成分の確認試験法

- (1) ニンヒドリン試液による呈色反応
- (2) 紫外線照射による確認
- (3) 赤外吸収スペクトル
- (4) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法







液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

表IV-1 組成・性状

販売名	リスミー錠 1mg	リスミー錠 2mg
成分・含量 (1錠中)	リルマザホン塩酸塩水和物 1mg	リルマザホン塩酸塩水和物 2mg
添加物	D-マンニトール, トウモロコシデンプン, 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, トウモロコシデンプン, 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
性状・剤形	白色の円形の素錠である。	白色の円形の素錠である。
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
重量	約 0.12g	約 0.12g
識別コード (表/裏)	リスミー1/1	リスミー2/2

(2) 製剤の物性 :

崩壊時間 : 1.2 ~ 2.7 分〔日局「崩壊試験法 (1) 即放性製剤」〕

硬度 : 5.0kg (Erweka 硬度)

摩損度 : 粉化率 0.5%以下 (フライアビレーター 10 分, 50T, F 式強度計 毎分 20 回転)

含量均一性 : 平均含量 102.6 ~ 105.9%

(3) 識別コード :

「表IV-1 組成・性状」参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物 :

「表IV-1 組成・性状」参照

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) リスミー錠 1mg

表IV-2 製剤の安定性(リスミー錠 1 mg)

保存条件		保存期間	試験結果	含量* (%)	水分(%)	崩壊性
PTP 包装	40℃	6 ヶ月	変化なし	99.4 ~ 100.0	3.23 ~ 3.43	適合
	25℃, 85%RH	6 ヶ月	変化なし	101.0 ~ 101.6	4.88 ~ 5.10	適合
	40℃, 75%RH	6 ヶ月	変化なし	93.4 ~ 94.0	4.76 ~ 4.88	適合
	10000lx	14 日	変化なし	99.4 ~ 100.2	3.61 ~ 3.64	適合
	室温, 散光 (長期保存試験)	36 ヶ月	変化なし	99.1 ~ 99.6	4.18 ~ 4.37	適合
瓶包装	40℃, 75%RH	3 ヶ月	変化なし	100.8 ~ 101.3	3.18 ~ 3.31	適合
無包装	室温, 散光	6 ヶ月	変化なし	101.3 ~ 101.8	3.93 ~ 4.09	適合

* : 測定法 ; HPLC

(2) リスミー錠 2 mg

表IV-3 製剤の安定性(リスミー錠 2 mg)

保存条件		保存期間	性状	含量* (%)	水分(%)	崩壊性
PTP 包装	40℃, 75%RH	6 ヶ月	変化なし	94.9 ~ 95.3	4.76 ~ 4.81	適合
	室温	6 ヶ月	変化なし	103.3 ~ 103.4	3.84 ~ 3.93	適合
瓶包装	40℃, 75%RH	3 ヶ月	変化なし	103.1 ~ 104.1	3.08 ~ 3.24	適合

* : 測定法 ; HPLC

表IV-4 製剤の安定性(長期保存試験 : リスミー錠 2 mg)

保存条件		保存期間	外観	含量* (%)
PTP 包装	25℃±2℃ 60%RH±5%RH	36 ヶ月	変化なし	変化なし
瓶包装		36 ヶ月	変化なし	変化なし

* : 測定法 ; HPLC

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

局外規「塩酸リルマザホン錠*」の溶出試験法により試験を行うとき、これに適合する(本品の15分間の溶出率は85%以上である)。

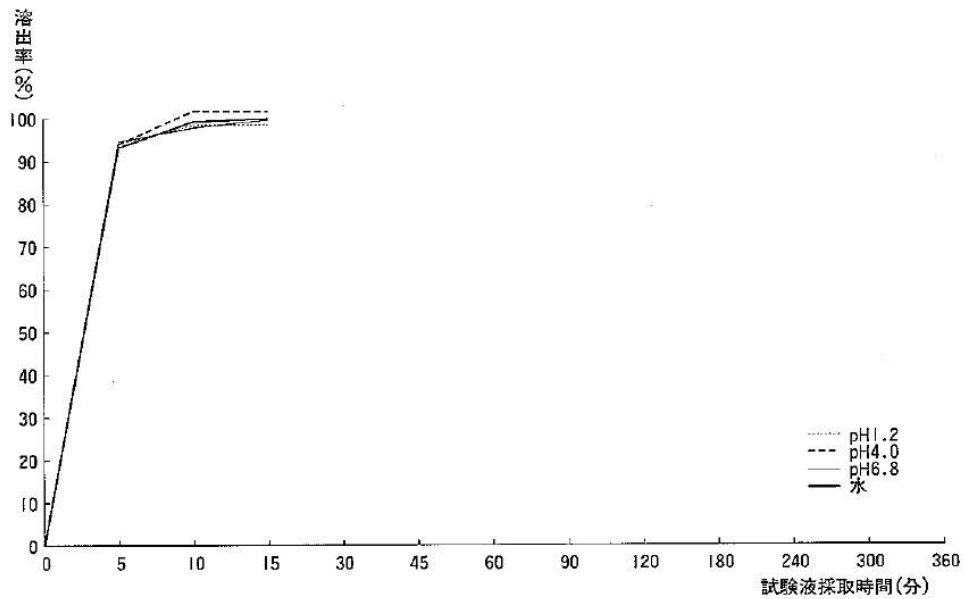
[参考]品質再評価時の溶出試験結果

試験液 : 水(基準液), pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8

回転数 : 50rpm

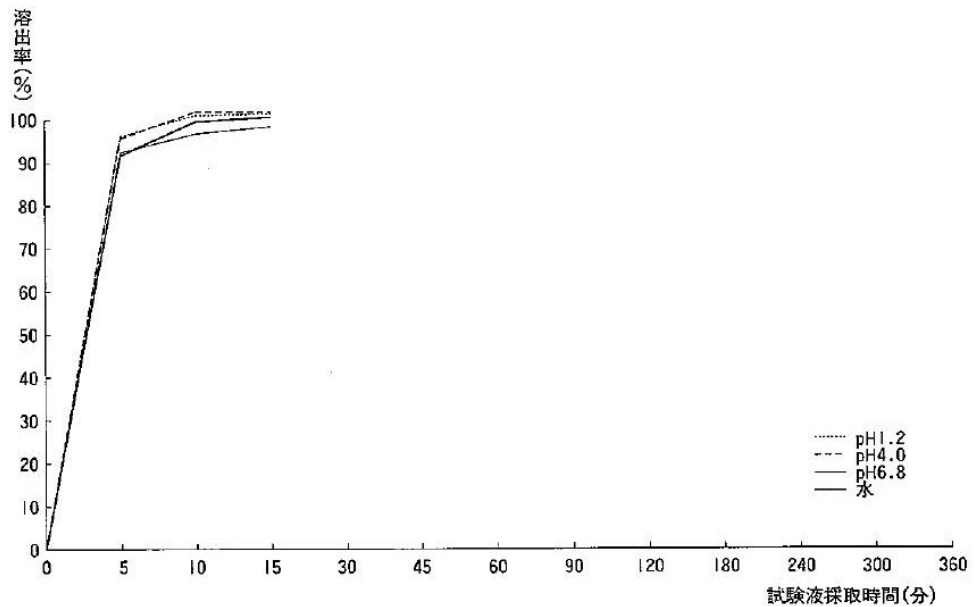
界面活性剤 : 使用せず

(1) リルマザホン塩酸塩水和物錠 1 mg



図IV-1 溶出試験 (リルマザホン塩酸塩水和物錠 1 mg)

(2) リルマザホン塩酸塩水和物錠 2 mg



図IV-2 溶出試験 (リルマザホン塩酸塩水和物錠 2 mg)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外線照射による確認
- (2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

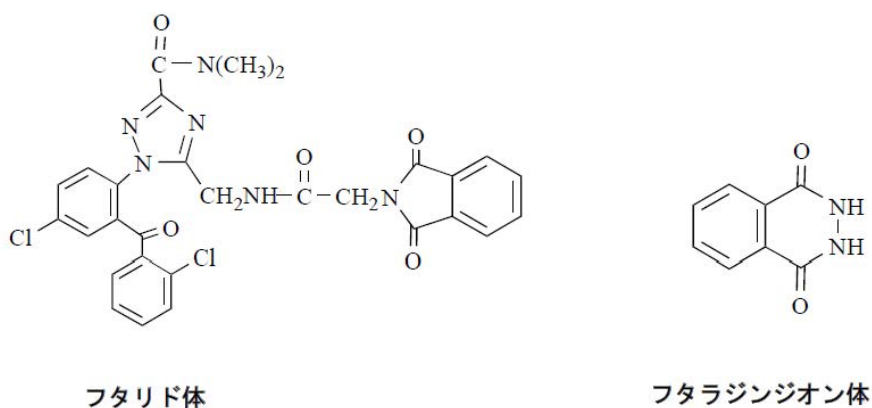
液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力 価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

合成中間体のフタリド体及び副生物のフタラジンジオン体が考えられる(0.2%以下)。



図IV-3 混入する可能性のある夾雑物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 不眠症
2. 麻酔前投薬

2. 用法及び用量

1. 不眠症

通常, 成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として 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, 成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

不眠症には, 就寝の直前に服用させること。また, 服用して就寝した後, 睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

(解説)

2007 年 3 月に米国において, 催眠鎮静剤の全製造業者に対して, 睡眠随伴症状(夢遊症状等)に関する表示を強調するよう指示が出され, 日本においても, 同種医薬品において同様のリスクが考えられることから, 注意喚起を図ることとなった。

「就寝の直前に服用させること」の記載は, 「服用して就寝した後, 睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと」も含めて, 服用後に活動させないよう注意喚起を図ることを目的としており, 承認用法における「就寝前に服用すること」という適正使用情報の主旨と基本的に異なるものではない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ:

該当しない

(2) 臨床効果：

1) 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、慢性不眠症患者を対象に行った長期臨床試験⁴⁾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。

菱川泰夫ほか：臨床精神医学，1986，15 (10)，1725

ニトラゼパムを対照薬とし、精神科領域⁶⁵⁾及び心療内科領域⁶⁾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。

大熊輝雄ほか：精神医学，1985，27 (12)，1421

筒井末春ほか：基礎と臨床，1987，21 (8)，3683

2) 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。このときの本剤の手術前夜投薬、麻酔前投薬の有効率は、それぞれ 68.8% (55 例/80 例)，61.3% (49 例/80 例)であった⁵⁾。

百瀬 隆ほか：基礎と臨床，1987，21 (1)，467

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

1) 不眠症における用量探索試験

本剤の用量探索試験を不眠症患者 267 例を対象として実施した。睡眠薬の用量は個人差が大きいため、用量検索は 2～3 用量の中から最適用量を選択する方法を用いた。最適用量における有効率(有効以上)は 59.8% (134 例/224 例)であった。最適用量における用量別効果は、0.5*，1，2mg 群について、それぞれ約 60%の有効率を示し、4mg*群の有効率は 41.2% (7 例/17 例)であった^{1～3)}。

表 V-1 用量別効果一覧表

用量(mg)	著効	有効	やや有効	不変	悪化	合計例数	有効率** (%)
0.5*	4	8	6	2	0	20	60.0
1	20	35	24	9	1	89	61.8
2	20	36	30	5	3	94	59.6
2.5*	1	0	0	0	0	1	—
3*	1	2	0	0	0	3	—
4*	4	3	8	2	0	17	41.2
合計	50	84	68	18	4	224	59.8

*：本剤の不眠症における承認された用法・用量は「通常、成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として 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。」である。

**：(著効例数+有効例数)/有効性評価対象例数×100

吉川政己ほか：最新医学，1987，42 (6)，1274

大熊輝雄ほか：精神医学，1985，27 (8)，943

筒井末春ほか：基礎と臨床，1987，21 (8)，3671

2) 麻酔前投薬における用量探索試験

本剤の用量探索試験を麻酔前投薬患者 162 例を対象とし、臨床用量に 2mg, 4mg*の 2 群を設けて実施した。術前夜投薬の有効率(有効+著効)はそれぞれ 68.8, 81.7%で、群間の有意差は認められなかった(Dunn の多重比較)。また、副作用出現頻度の比較では 4mg*群が 2mg 群に比べ有意に高い出現率となった(Dunn の多重比較, $p < 0.01$)。

麻酔前投薬の有効率及び副作用出現頻度は共に 2 群間に有意差は認められなかった(Kruskal-Wallis 検定)⁵⁾。

表V-2 用量別効果一覧表(術前夜投薬)

用量(mg)	著効	有効	やや有効	無効	悪化	合計例数	有効率** (%)
2	29	26	18	5	2	80	68.8
4*	41	26	11	4	0	82	81.7

* : 本剤の麻酔前投薬における承認された用法・用量は「通常,成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として 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。」である。

** : (著効例数+有効例数) / 有効性評価対象例数 × 100

表V-3 用量別効果一覧表(麻酔前投薬)

用量(mg)	著効	有効	やや有効	無効	悪化	合計例数	有効率** (%)
2	23	26	21	10	0	80	61.3
4*	30	31	17	4	0	82	74.4

* : 本剤の麻酔前投薬における承認された用法・用量は「通常,成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として 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。」である。

** : (著効例数+有効例数) / 有効性評価対象例数 × 100

百瀬 隆ほか：基礎と臨床, 1987, 21 (1), 467

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

① 心療内科領域における不眠症に対する有用性(二重盲検比較試験)⁶⁾

対象：心身症に伴う睡眠障害患者 167 例(9 施設)

試験薬剤：リルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg, ニトラゼパム錠 5mg 及び各々のプラセボ

用法・用量：1 回 2 錠(実薬+プラセボ)を就床 30 分前経口投与

試験期間：7 日間

全般改善度, 有用度：リルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg 群とニトラゼパム錠 5mg 群の間に有意差は認められなかった(Wilcoxon 順位和検定)。

副作用：覚醒時身体状態(眠気・残眠感, だるさ, 頭重感, ふらつき, めまい)については有意差を認めなかったが(Wilcoxon 順位和検定), リルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg 群がニトラゼパム錠 5mg 群より副作用出現率が低い傾向を示した。

筒井末春ほか：基礎と臨床, 1987, 21 (8), 3683

② 麻酔前投薬に対する有用性(二重盲検比較試験)⁵⁾

対象：全身麻酔での手術予定患者 162 例(6 施設)

試験薬剤：リルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg, ニトラゼパム錠 5mg 及び各々のプラセボ

用法・用量：1 回 3 錠(実薬 1 又は 2 錠+プラセボ 1 又は 2 錠)を手術前夜, 就床 1 時間前(20 時)及び麻酔開始の 2 時間前に経口投与

i. 手術前夜の睡眠に対する有用性

有用度：リルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg 群はニトラゼパム錠 5mg 群との間に有意差は認められなかった(Dunn の多重比較)。

副作用：リルマザホン塩酸塩水和物錠 2 mg 群でふらつきがニトラゼパム錠 5 mg 群より有意に低かった(直接確率計算法, $p = 0.0171$)。

ii. 麻酔前投薬に対する有用性

有用度：リルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg 群とニトラゼパム錠 5mg 群との間に有意差は認められなかった(Kruskal-Wallis 検定)。

副作用：覚醒遅延傾向はリルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg 群で 3 例(4%), ニトラゼパム錠 5mg 群で 9 例(11%)に認められた。

百瀬 隆ほか：基礎と臨床, 1987, 21 (1), 467

3) 安全性試験：

「V.3.(6) 治療的使用」の項参照

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

① 使用成績調査

表V-4 使用成績調査における有効率

適応疾患		有効性評価対象例数	有効例数	有効率* (%)
不眠症		8718	6462	74.1
麻酔前投薬	手術前夜睡眠効果	2901	2192	75.6
	麻酔前投薬効果	1029	647	62.9

*：有効例数/有効性評価対象例数×100

② 特別調査

I. 特別調査1 (長期使用成績調査)

長期不眠症患者 662 例を対象にリスミー錠を症状に応じ 3～12 ヶ月をめどに投与した。評価項目は① 全般改善度 ② 依存性(投与継続中)③ 依存性(投与中止後)とした⁸⁾。

i) 全般改善度

表V-5 長期使用成績調査における最終全般改善度⁸⁾

適応疾患	有効性評価対象例数	改善例数	改善率* (%)
不眠症	662	502	75.8

*：改善例数/有効性評価対象例数×100

ii) 依存性

依存性を評価する指標として、投与継続中の「服薬体験」「耐薬性」「用量増加」「継続使用欲求」、投与中止後の「退薬症候」について、調査施設の医師による評価委員会を設け検討評価した。

その結果、リスミー錠は調査期間を通じて、精神依存や身体依存を形成しないこと、連用しても耐薬性を生じないこと、睡眠を維持するにただけの作用の持続があること等の特性が確かめられた。

苗村育郎ほか：臨床精神医学，1999，28 (4)，455

II. 特別調査2 (透析患者における薬物体内動態)

血液透析を受けている慢性腎不全患者 5 例に対してリスミー錠を投与し、その投与方法を薬物速度論的に検討した。

腎不全患者にリスミー錠 1mg を単回経口投与したときの血漿中濃度は、健康成人にリスミー錠 2mg を単回投与したときと比較して、腎不全患者で血漿中濃度の消失が若干遅れたことを除いて、ほぼ同様の血漿中濃度を示した。このため、慢性腎不全患者に本剤を投与する場合には少量から投与開始すべきと考えられた⁹⁾。

小林真一ほか：臨床薬理，1992，23 (3)，573

III. 特別調査 3 (中高年者の終夜睡眠ポリグラフ, MSLT^注, 直腸温リズムに及ぼす影響)

健康な中高年者に, 7夜連続してリスミー錠を 1mg 経口投与し, 服薬第 1 夜と第 6, 7 夜の終夜睡眠ポリグラフや, その翌日の MSLT, 直腸温リズムに及ぼす影響について検討した¹⁰⁾。

検討結果

- i) 服薬第 1 夜と第 6, 7 夜のいずれも睡眠時間と睡眠段階 2 の出現時間が増加し, 中途覚醒時間が減少し, 安定した睡眠状態が観測できた。
- ii) レム睡眠出現時間に対しては, 服薬全期間を通じて影響がみられなかった。
- iii) 服薬第 6 日の MSLT は基準日に比較し有意差はなく (Wilcoxon 検定), 昼間の客観的な眠気の増大は認められなかった。

注 : MSLT ; multiple sleep latency test (入眠潜時測定試験)

林田隆晴 : 臨床精神医学, 1992, 21 (3), 457

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系抗不安剤・睡眠剤(ジアゼパム, ニトラゼパム等)
チエノジアゼピン系抗不安剤・睡眠剤(クロチアゼパム, プロチゾラム等)
シクロピロロン系睡眠剤(ゾピクロン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

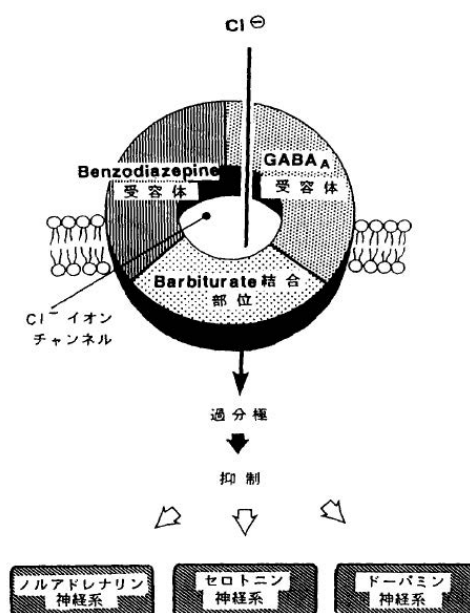
リルマザホン塩酸塩水和物はベンゾジアゼピンの開環誘導体であり, 生体内で閉環してベンゾジアゼピン系化合物となって作用するプロドラッグである。

ベンゾジアゼピン系薬剤は中枢神経において抑制性に働く GABA (γ -アミノ酪酸 gamma-aminobutyric acid) 神経に作用し, その抑制作用を増強することによって, 大脳辺縁系の神経の過剰な活動をおさえ, 鎮静・催眠作用, 抗不安作用等をあらわす¹¹⁾。

〔GABA 神経の機能増強機序〕

ベンゾジアゼピン受容体と GABA_A 受容体は共役しており, 更に Cl⁻チャンネルと複合体を構成して, GABA 神経系と接続するシナプスの後膜上(標的神経側)にある。

ベンゾジアゼピン系薬剤がベンゾジアゼピン受容体に結合すると GABA_A 受容体機能が作動し, Cl⁻チャンネルの透過性が亢進し, Cl⁻イオンが標的神経の細胞内に流入する。このため, 細胞内の電位は負の方向へ動き, 標的神経であるセロトニン作動性神経やアドレナリン作動性神経等の興奮が抑制されると考えられている¹²⁾。

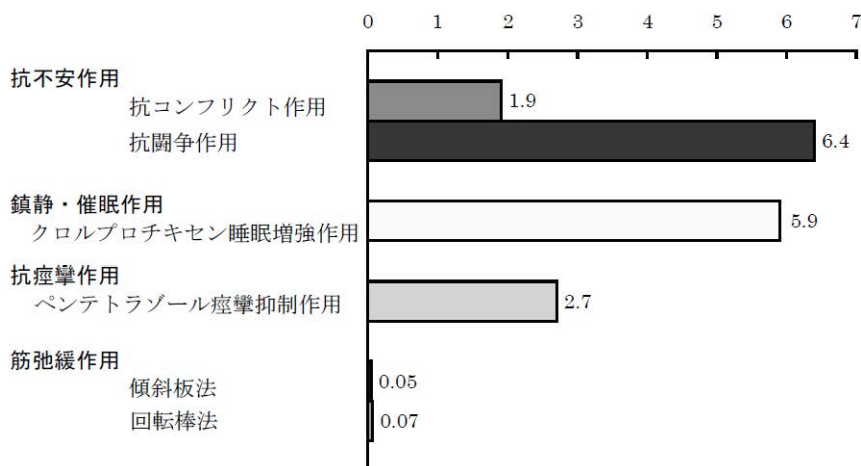


図VI-1 作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 行動薬理試験(マウス, ラット)

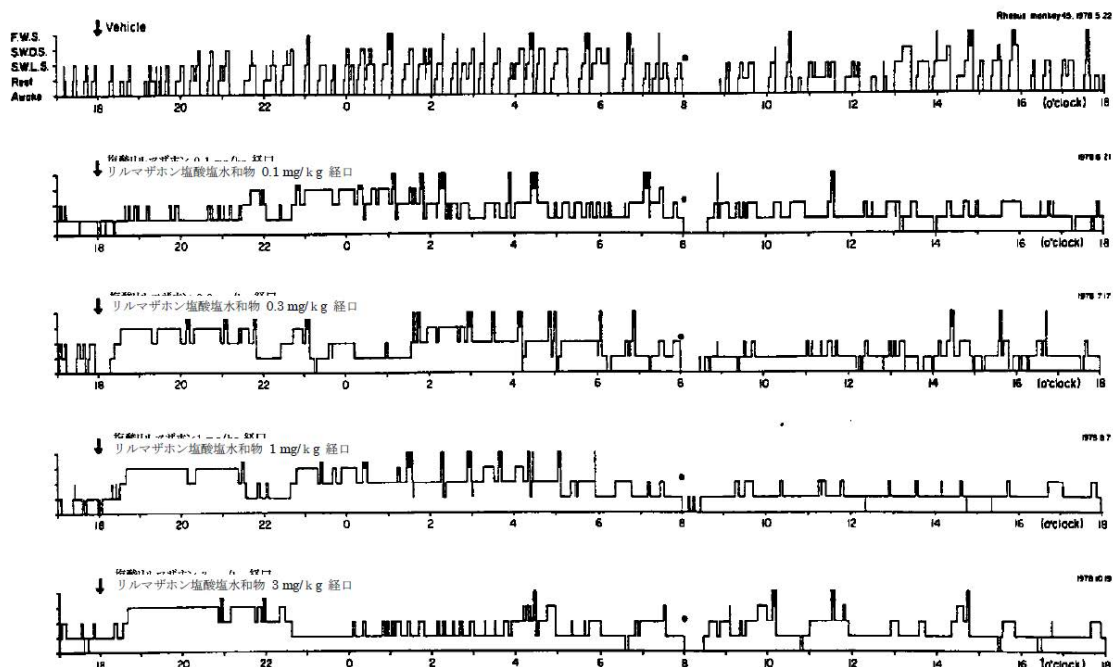
リルマザホン塩酸塩水和物は強力な抗不安作用, 鎮静・催眠作用, 抗痙攣作用を示すが, 筋弛緩作用は極めて弱い¹³⁾。



図VI-2 リルマザホン塩酸塩水和物の薬理作用 (ジアゼパムを1とした効力比)

2) 睡眠導入作用(アカゲザル)

サルは実験室内では, ほとんど深睡眠に入り難い動物であるが, リルマザホン塩酸塩水和物 0.3 ~ 1mg/kg を経口投与したとき, 速やかに徐波深睡眠(SWDS)に至り, 用量依存的に SWDS の増加と安定した持続がみられた¹⁴⁾。



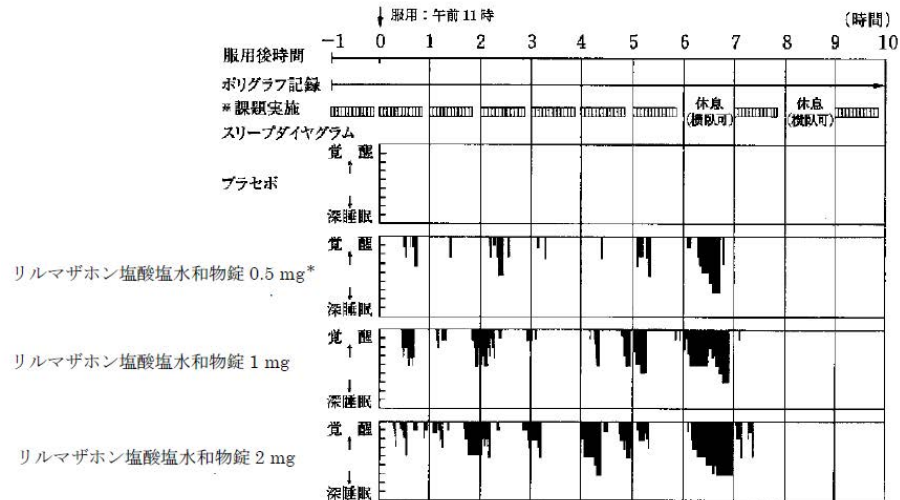
FWS : 速波睡眠, SWDS : 徐波深睡眠, SWLS : 徐波軽睡眠, Rest : 休息, Awake : 活動

図VI-3 慢性電極植込みアカゲザルの24時間脳波図

3) 単回投与時の誘発睡眠(健康成人の計量ポリグラフィー試験) ¹⁵⁾

試験方法：多数の課題を繰り返し行わせることにより、昼間実験室内で自然睡眠が出現しない条件を設定。その条件下で薬剤を投与し、発現する睡眠(誘発睡眠)を連続的にポリグラフ記録

① リルマザホン塩酸塩水和物錠による誘発睡眠は 15 ~ 30 分以内に発現し、2mg までの投与では、誘発睡眠は 7 ~ 8 時間後には認められなくなった。



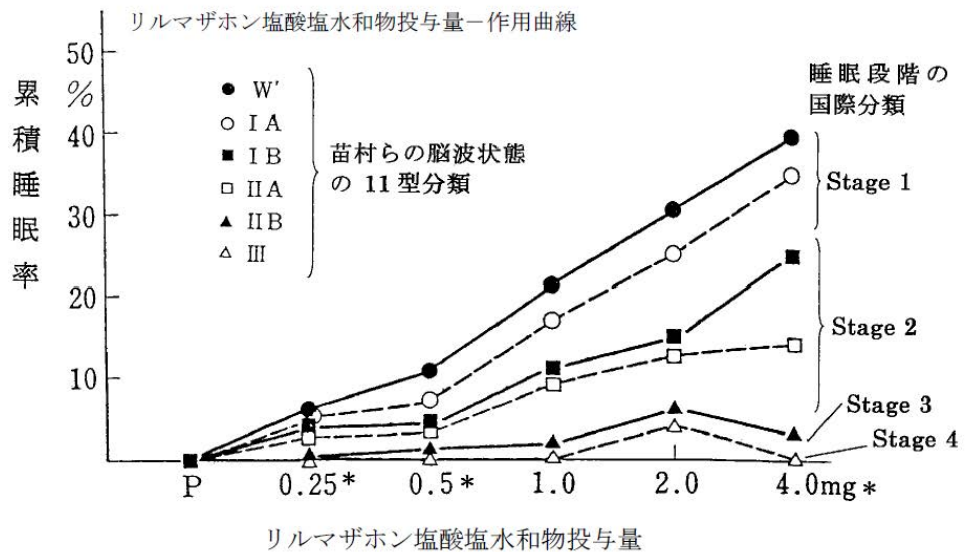
*：承認外用量(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

縦軸は睡眠の深さを示し、下に行くほど深い睡眠状態にあることを示す。

※：課題内容：閉眼安静、開眼安静、血圧測定、光刺激、単純反応時間、体温(舌下)、タッピング、握力、平衡機能、気分チェック、クレペリン加算テスト、記憶テスト(記銘、再生・再認)、休息時には課題は実施せず横臥を許可

図VI-4 投与量別誘発睡眠の推移

② リルマザホン塩酸塩水和物錠 0.5* ~ 4mg* を経口投与したとき生ずる誘発睡眠は用量依存的に増加した。

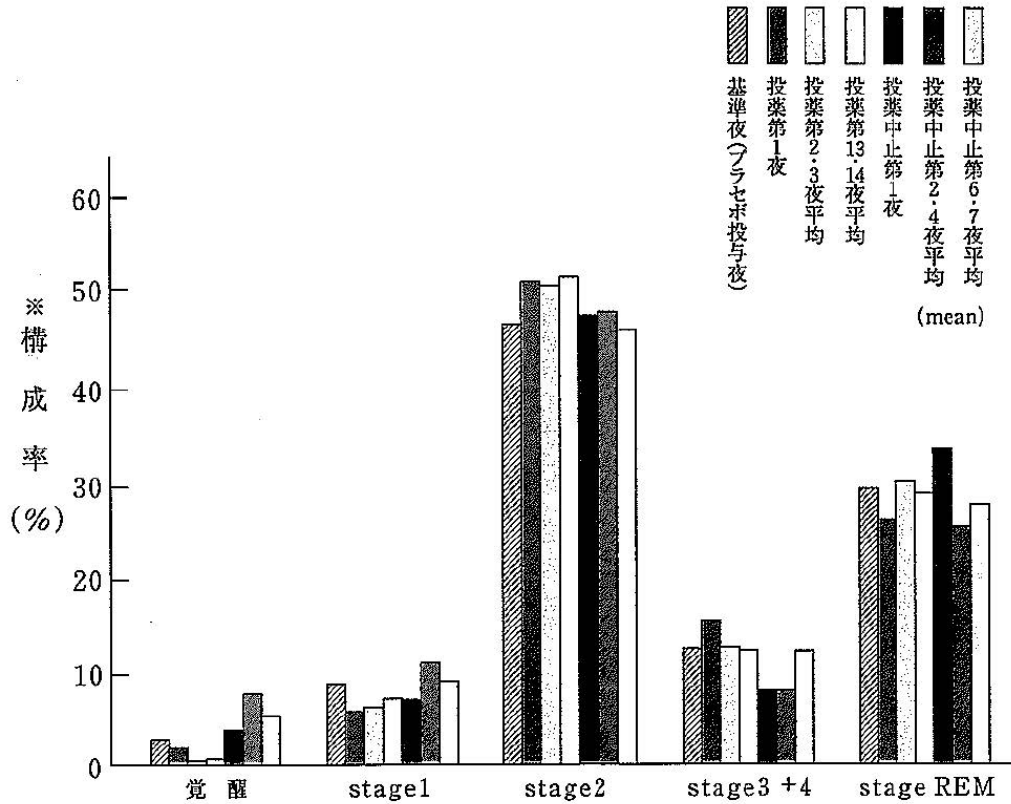


*：承認外用量(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

図VI-5 投与量と誘発睡眠

4) 反復投与時の終夜睡眠ポリグラフィーに及ぼす影響

リルマザホン塩酸塩水和物錠を投与した結果、睡眠段階別の構成率は図VI-6 のとおりであった¹⁶⁾。



図VI-6 リルマザホン塩酸塩水和物錠 1 mg 投与時の睡眠段階別構成率

※：午後 10 時 30 分にリルマザホン塩酸塩水和物錠 1mg を経口投与後、午後 11 時～翌朝 7 時までの 8 時間を 100 とした各睡眠段階の構成率(健康成人男性 2 例)

睡眠段階：覚醒, stage1 (傾眠), stage2 (浅い眠り), stage3 + 4 (深い眠り = 徐波睡眠), stage REM (夢のある眠り)

5) ベンゾジアゼピン受容体親和性(ラット脳シナプス膜標品)

リルマザホン塩酸塩水和物は、³H-標識ジアゼパム特異的結合に対して極めて弱い阻害作用しか示さなかったが、その代謝物* (M-1, M-2, M-A, M-3, M-4)は濃度依存的に強い阻害作用を示し、M-2 と M-A, M-3 の阻害作用はニトラゼパム(ベンザリン)より強かった。また、CL2188, 872 の存在下で区別されるベンゾジアゼピン I 受容体及び II 受容体のいずれにも代謝物は強い親和性を示した¹¹⁾。

*：(「図VII-6 リルマザホン塩酸塩水和物の代謝経路」参照)

表VI-1 ³H-標識ジアゼパム特異的結合阻害作用

(Ki 値: nmol/L)

リルマザホン塩酸塩水和物	M-1	M-2	M-A	M-3	M-4
2500	2.1	0.9	0.8	0.9	9.0

Ki 値(阻害定数)：IC₅₀ を実験条件等で補正した数値で小さいほど阻害作用が強い。

6) リルマザホン塩酸塩水和物は類薬に比べて鎮静・催眠作用と運動機能抑制作用との分離度が大きかった¹³⁾。

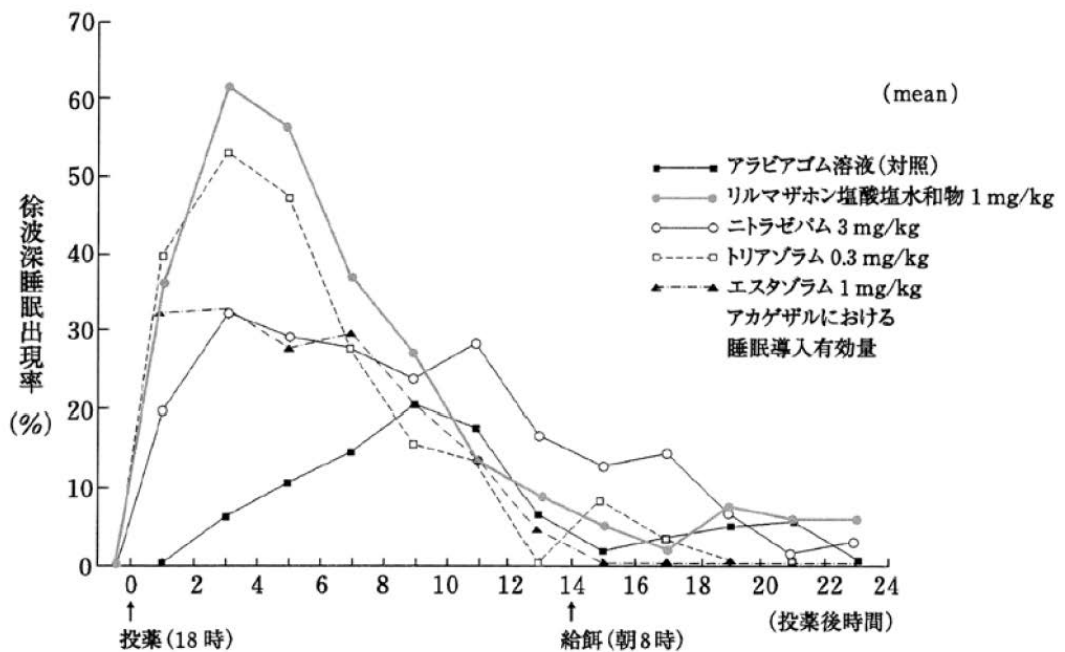
表VI-2 各種睡眠薬の鎮静・催眠作用, 筋弛緩作用

(マウス: ED₅₀, mg/kg)

薬剤	薬理作用 クロルプロチキセン 睡眠増強作用 ^A	筋弛緩作用			分離度 B/A
		懸垂法	回転棒法	傾斜板法 ^B	
リルマザホン塩酸塩水和物	0.52	185.9	236.9	142.6	274.2
ジアゼパム	3.06	6.3	17.7	6.9	2.3
ニトラゼパム	0.30	1.5	5.3	0.8	2.7
エスタゾラム	0.91	6.4	17.7	5.9	6.5
トリアゾラム	0.18	0.7	2.8	0.9	5.0
ハロキサゾラム	0.94	4.4	4.7	3.3	3.5
フルラゼパム	4.61	23.3	114.4	15.1	3.3

ED₅₀: 50%有効量; ED₅₀ が小さいほど作用は強い。

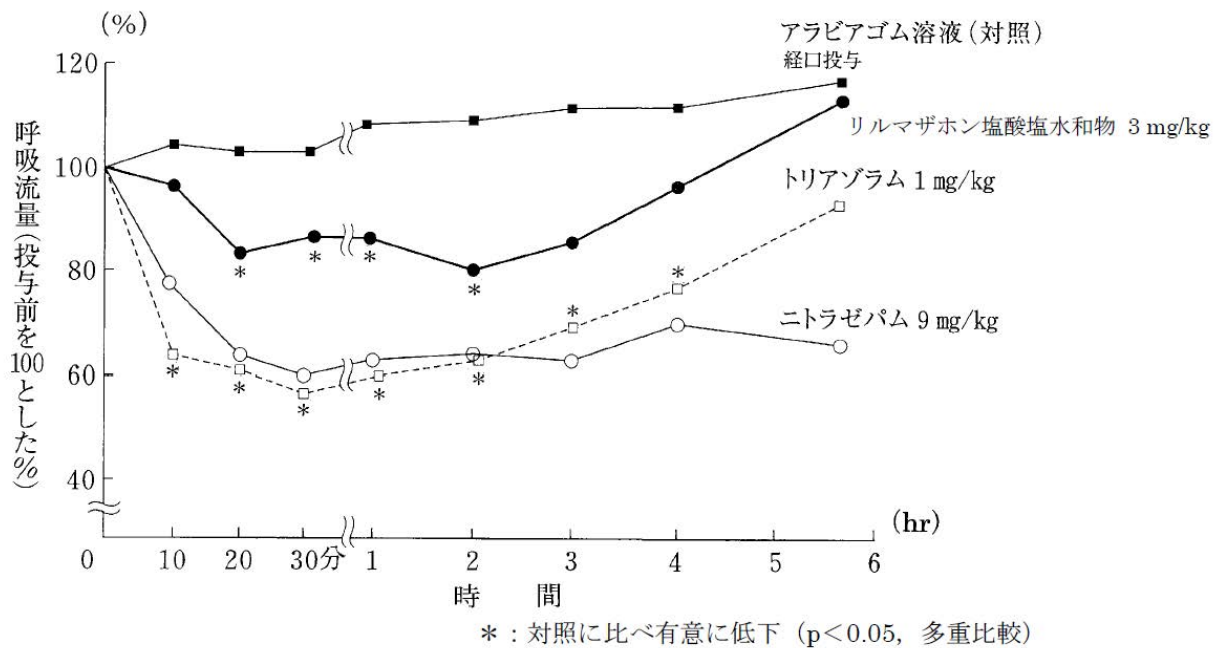
7) アカゲザルに各種睡眠薬を経口投与した時, 徐波深睡眠の増加はリルマザホン塩酸塩水和物が最も多く, 翌朝の徐波深睡眠の消失はニトラゼパム(ベンザリン)に比べて早かった¹⁴⁾。



慢性電極植込みアカゲザルを用い, 18時に薬物を投与した後, 24時間連続記録した脳波を2時間ごとに区分し, 各時間帯ごとの徐波深睡眠出現率を示す。

図VI-7 徐波深睡眠出現率の推移 (アカゲザル4頭による交差実験)

8) 麻酔ネコの呼吸運動に対するリルマザホン塩酸塩水和物の抑制作用は、ニトラゼパム(ベンザリン), より弱かった^{13, 14)}。



図VI-8 呼吸流量に及ぼす影響 (2 ~ 4 匹の平均)

9) アカゲザルにおける静脈内薬物自己摂取実験において、リルマザホン塩酸塩水和物の摂取回数は生理食塩液と変わらず、明らかな精神依存性は認められなかった¹⁷⁾。

表VI-3 一日平均摂取回数の推移

アカゲザル (n = 4)	リルマザホン塩酸塩水和物								生食液	ペントバル ビタール
	0.25mL /kg/回	0.015mg /kg/回	0.004mg /kg/回	0.06mg /kg/回			0.015mg /kg/回	0.25mg /kg/回	0.25mL /kg/回	1.0mg /kg/回
	1週	2週	2週	2週	2週※	2週※	2週	2週	1週	(摂取期間)
メス 5.4 kg	0.4	0	—	0	0.1	0	—	0	0	6.0 (3日間)
オス 6.6 kg	4.1	4.0	4.6	3.2	—	—	4.4	—	3.3	11.5 (2週間)
メス 3.4 kg	1.1	0.7	—	0.6	0.4	0.07	—	0.5	0.3	15.0 (1週間)
メス 5.5 kg	4.4	0.7	—	1.4	—	—	—	1.6	0.57	22.0 (5日間)

※ : 6時間間隔の強制投与条件下の自己摂取回数
 0.015 mg/kg = リルマザホン塩酸塩水和物の最小有効量
 0.25 mg/kg = リルマザホン塩酸塩水和物の最大効果発現量

(3) 作用発現時間・持続時間 :

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

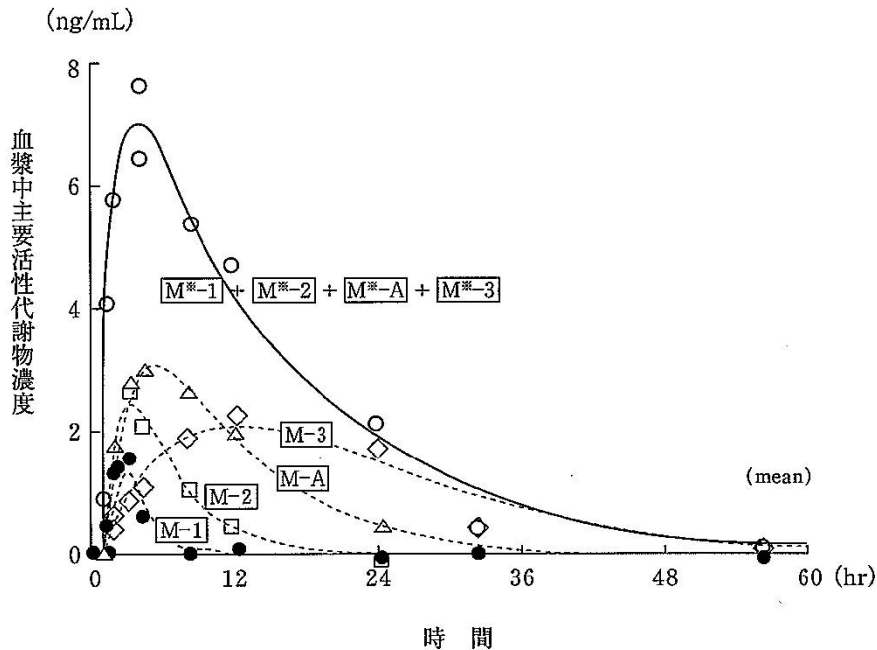
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 2mg 単回経口投与

健康成人男性にリルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中に未変化体は検出されず、4種の活性代謝物が認められた。また、本剤 0.5^(注)、1、2 及び 4mg^(注) の血漿中総活性代謝物濃度は投与量にほぼ比例した。主要活性代謝物の血漿中濃度推移を図VII-1 に、総活性代謝物の薬物動態パラメータを表VII-1 に示す¹⁸⁾。



図VII-1 リルマザホン塩酸塩水和物の血漿中主要活性代謝物濃度

表VII-1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	K _{ab} (hr ⁻¹)	K _{el} (hr ⁻¹)
2	4	7.6±2.5	3.0±0.0	122.8±42.0	10.5±2.6	1.443±0.355	0.070±0.019

(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)

M*：代謝物 (Metabolite) を示す。(「5. 代謝」の項参照)

注)：本剤の承認された用法・用量は「不眠症：通常、成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として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。」「麻酔前投薬：通常、成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として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。」である。

2) 高齢者における 1mg 単回経口投与

高齢患者の血漿中総活性代謝物濃度は下表のとおりで、健康成人に比べ個人差が大きかった。これは患者の年齢や基礎疾患の違いによるものと考えられる。各代謝物の Cmax は、健康成人では M-1 が M-2, M-A より低いのに対し、高齢患者では M-1 の方が高く、特に肝障害のある患者で顕著であった(高齢男性入院患者 5 例) ¹⁹⁾。

表 VII-2 1mg 単回経口投与血漿中濃度(高齢患者)

年齢	体重	基礎疾患	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	蛋白結合率 (%)
81 歳	45 kg	脳血栓	1.0	25.67	5.7	66.59	92.6 ~ 97.0
78 歳	45 kg	脳血栓	0.5	10.83	9.9	86.90	79.9 ~ 97.1
61 歳	41 kg	胃がん	0.5	7.14	7.2	55.18	89.3 ~ 95.1
78 歳	38 kg	慢性肝炎	1.0	22.35	23.0	486.24	93.7 ~ 98.7
70 歳	38 kg	慢性肝炎	2.0	69.30	10.8	211.78	88.5 ~ 98.2

(測定法：HPLC)

3) 透析患者における 1mg 単回経口投与(慢性腎不全患者 5 例)

透析日：透析開始直後に朝食を摂取し、30 分後にリルマザホン塩酸塩水和物錠投与
 非透析日：朝食 30 分後にリルマザホン塩酸塩水和物錠投与

リルマザホン塩酸塩水和物は透析により除去されず、透析日と非透析日の血漿中濃度推移はほとんど差がなかった。総活性代謝物の T_{1/2} は健康成人に比べ約 2 倍に延長するが、Cmax はそれほど高くならなかった(図 VII-2)。主要活性代謝物 M-1, M-2 の Cmax は約 2 倍高くなり、T_{1/2} は約 2 倍に延長するが、連用による蓄積はわずかであり、腎不全患者の 1mg は、健康成人男性に 2mg を投与した場合と同等の血漿中濃度推移を示す可能性が考えられた(図 VII-3) ⁹⁾。

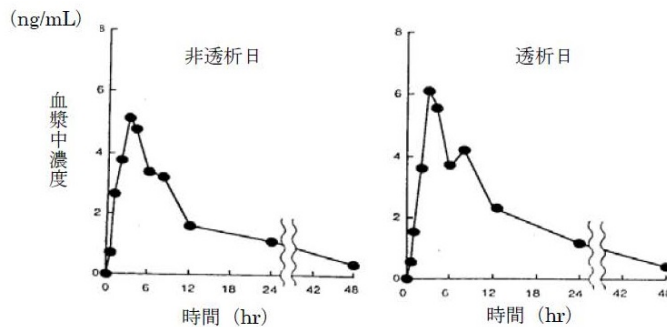


図 VII-2 腎不全患者における透析日・非透析日の総活性代謝物平均血漿中濃度

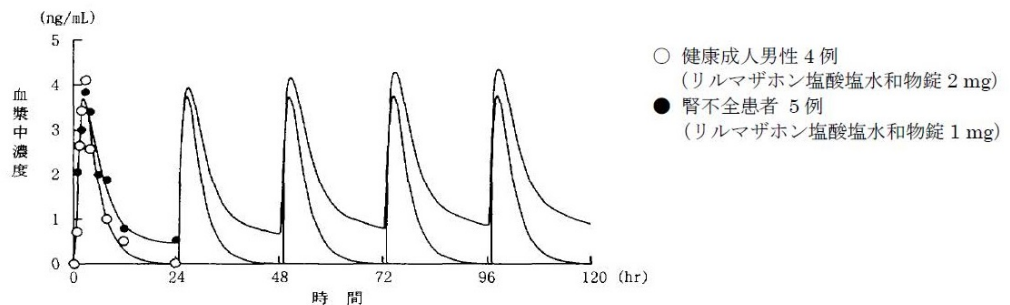
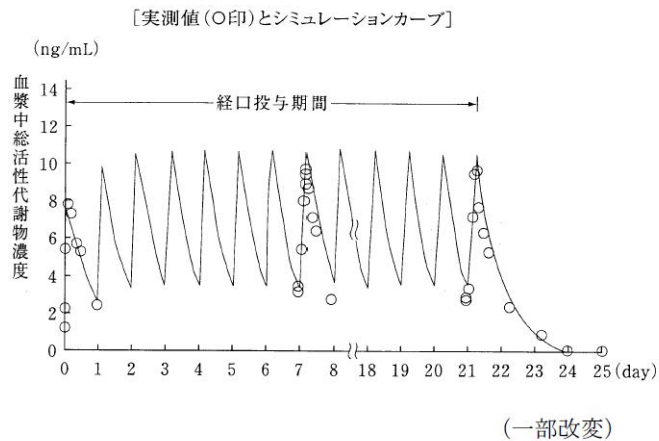


図 VII-3 健康成人男性、腎不全患者における代謝物 (M-1 と M-2 の和) の平均血漿中濃度とそのシミュレーションカーブ

4) 反復投与

健康成人男性にリルマザホン塩酸塩水和物錠 2mg を就寝前 22 日間反復投与したときの血漿中総活性代謝物濃度推移は下図のとおりで、初回投与後の測定値から計算した理論値に近似した数値を示し、反復投与による薬物動態の変動は認められなかった。半減期の最も長い M-3 の血漿中濃度は投与後 3 日目に定常状態となり、中止後 3 日目には消失した(健康成人男性 6 例)¹⁸⁾。



図Ⅶ-4 就寝前 2 mg 反復投与時の血漿中総活性代謝物濃度
(健康成人男性 6 例の平均)

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

健康成人男性にリルマザホン塩酸塩水和物錠 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¹⁸⁾。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

「表VII-1 薬物動態パラメータ」参照

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

「表VII-1 薬物動態パラメータ」参照

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁸⁾ :

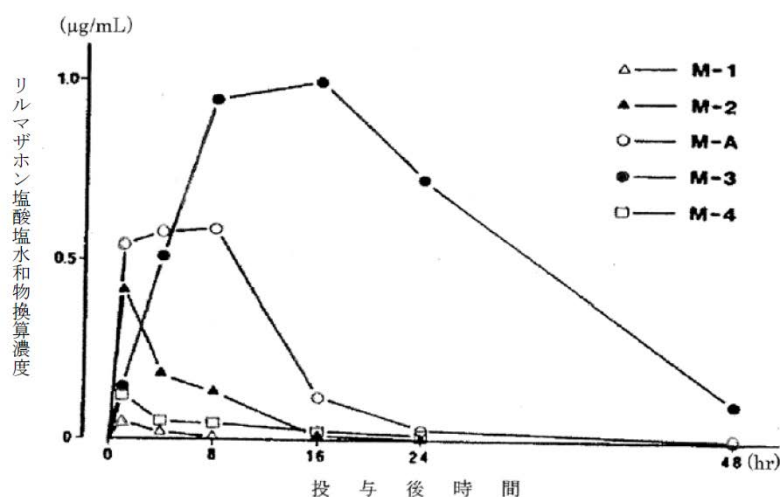
M-1 : 79.3%, M-2 : 81.2%, M-A : 76.8%, M-3 : 80.8%, M-4 : 88.9% (37°C, 限外ろ過法)

3. 吸 収

腸管から吸収される^{20, 24)}。

[参考]

カニクイザル(雌, $n=6$, 体重: 2.4 ~ 3.0kg, 推定年齢: 6 ~ 7歳)に¹⁴C-標識リルマザホン塩酸塩水和物 3mg/kg を単回経口投与したとき, 消化管からの吸収は速く, 投与後 30分で血漿中総放射能濃度は最高濃度の70%に達し, 8時間後に最高濃度(1.86 μ g/mL)に達した。48時間後には最高濃度の10%に低下し, 血漿中総放射能の消失半減期は12.1時間であった。また, 血漿中の主要活性代謝物(「5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)の血漿中濃度推移は下図のとおりであった²⁰⁾。



図VII-5 血漿中リルマザホン塩酸塩水和物主要代謝物濃度推移
(カニクイザル 3 mg/kg 経口投与)

[参考：開環誘導体の特性]

リルマザホン塩酸塩水和物を経口投与したときの総活性代謝物血漿中濃度及びその AUC は、M-1 を投与したときよりはるかに大きかった。これは門脈血中に存在するリルマザホンデスグリシル体の脂溶性が M-1 より低いいため、肝臓での取込みが少ないことによると考えられる²¹⁾。

表Ⅶ-3 リルマザホン塩酸塩水和物及び等量の M-1 投与時の血漿中代謝物 AUC (ラット)

	血漿中代謝物 AUC (pmol・hr/mL)		b/a
	リルマザホン塩酸塩水和物 30mg/kg ^a	M-1* 22 mg/kg ^b	
M-1	11819	620	0.05
M-2	6804	948	0.14
M-A	19524	1943	0.10
M-3	2341	283	0.12
M-4	7280	2091	0.29
others**	15430	8094	0.52

* : M-1 22mg/kg はリルマザホン塩酸塩水和物 30mg/kg に相当

** : 未同定代謝物の総計

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

[参考]

ラット (SD 系) に ¹⁴C-標識リルマザホン塩酸塩水和物を 10mg/kg 単回経口投与したとき、各代謝物の脳中濃度/血漿中濃度比は M-1 : 0.751, M-2 : 0.935, M-A : 0.223, M-3 : 0.795 であり、M-1, M-2, M-3 はジアゼパムに匹敵する良好な脳移行性を示した。M-4 と未変化体は脳中には検出されなかった²²⁾。

カニクイザルではラット (SD 系) に比べ脳への分布が大きく、血液に対する脳中総放射能濃度の比は投与 8 時間後で 2.7 であった²⁰⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

[参考]

妊娠 19 日のラット (SD 系) に ¹⁴C-標識リルマザホン塩酸塩水和物を 3mg/kg 単回経口投与した。ほとんどの組織濃度は 2 時間後に最高となり、そのときの子宮、胎盤、羊膜濃度は母動物血漿中濃度とほぼ同程度であった。胎児の放射能濃度は、肝臓、心臓、腎臓で高く、母動物血漿中濃度の 70 ~ 95% であり、他の組織は 48 ~ 64% であった。48 時間後では羊膜及び胎児腸管以外の組織では検出限界以下となった²³⁾。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

[参考]

分娩後 10 日の哺育中ラット(SD 系)に ^{14}C -標識リルマザホン塩酸塩水和物を 3mg/kg 単回経口投与した。乳汁中濃度は 2 時間後に最高となり, 4 時間までは血漿中濃度とほぼ同等で, 8 時間以降ではそれより低くなり, 24 時間では検出限界以下となった²³⁾。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

[参考]

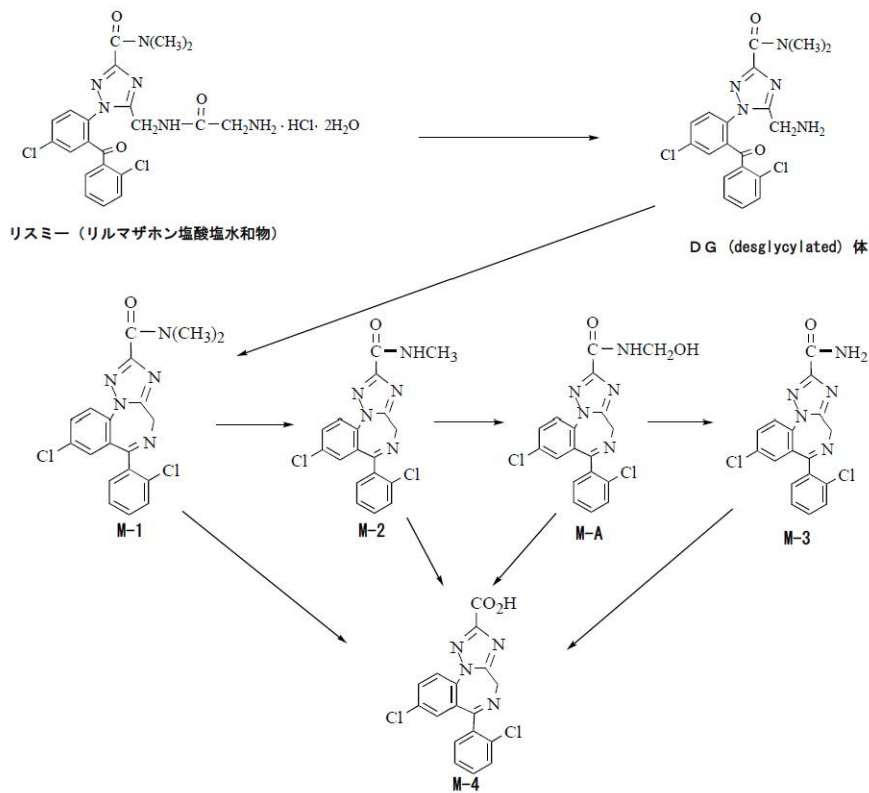
ラットに(SD 系) ^{14}C -標識リルマザホン塩酸塩水和物を 3mg/kg 単回経口投与したとき, 血漿中濃度は投与 2 時間後に, 肝臓中濃度は投与 30 分後に最高値を示し血漿中濃度の 24 倍となった。また, 他の臓器(消化管以外)は投与 1 時間後に最高値を示し, その後徐々に減少した。

排泄に関与する肝臓, 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^{24, 25)}。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

腸管壁のアミノペプチダーゼにより脱グリシル化され、次いで非酵素的に閉環してベンゾジアゼピン系の活性代謝物 M-1 に変換される。その後、肝臓で代謝酵素 CYP3A4 によって M-1 から M-2, M-2 から M-A に代謝され、最終的に各活性代謝物はカルボキシエステラーゼにより大部分が薬理活性のない代謝物 M-4 に加水分解され尿中へ排泄される。また、ヒトにおけるリルマザホン塩酸塩水和物の主代謝経路は M-1 から直接 M-4 への加水分解であるため、CYP が障害されても、M-1 等の血中濃度の上昇を来すことは少なく、M-4 へ代謝され排出される。なお、開環体及び M-4 は脳内には、ほとんど検出されない^{9, 18, 24, 27)}。



図Ⅶ-6 リルマザホン塩酸塩水和物の代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

CYP3A4 によって M-1 から M-2, M-2 から M-A に代謝される。(「5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

未変化体は血漿中にはほとんど検出されない。原薬の活性化は腸管壁を通過する間に行われ、その後肝臓で代謝される^{9, 18, 27)}。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

本剤はプロドラッグであり、本剤の薬理作用は代謝物 M-1, M-2, M-A, M-3 による^{14, 27)}。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路：

大部分が代謝物 M-4 として尿中へ排泄される^{18, 27)}。

(2) 排泄率：

(3) 排泄速度：

健康成人男性では、2mg 錠を単回経口投与後 24 時間の M-4 の累積排泄率は、投与量の $62.3 \pm 22.9\%$ (mean \pm S.D.) であり、22 日反復投与後の 24 時間では、 $61.5 \pm 12.2\%$ (mean \pm S.D.) であった¹⁸⁾。また、高齢患者でも、単回経口投与後 24 時間の M-4 の累積排泄率は、健康成人男性での平均と大差なかった¹⁹⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 血液透析

血液透析による除去効果は少ない⁹⁾。

「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 3)」参照

(2) 直接血液灌流

他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様除去されると考えられる²⁸⁾。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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. 急性閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

(解説)

ベンゾジアゼピン系薬剤等の抗コリン作用を持つ薬剤は、瞳孔括約筋を弛緩させ散瞳を起こすが、このとき虹彩根部が厚くなる。このため緑内障患者で狭隅角の場合には、隅角を圧迫して房水の排出困難をもたらし眼圧を上昇させることがある。ただし、本剤の抗コリン作用は弱く、そのため緑内障のうち急性の閉塞隅角緑内障が禁忌となっている^{29,30)}。

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。]

(解説)

本剤は主に大脳辺縁系、視床下部のベンゾジアゼピン受容体と共役する GABA 受容体機能を亢進させ神経抑制的に働くが、その薬理作用の一つの筋弛緩作用から症状を悪化させるおそれがある。

重症筋無力症：神経筋接合部の興奮伝達ブロックにより、筋の脱力、易疲労性が生じる疾患で、自己免疫疾患とされている³¹⁾。

【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。(「8. 副作用」の項参照)]

(解説)

中等度以上の呼吸不全の患者、また慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者で低換気常態にある患者に投与したとき、換気を抑制して血中 PO_2 を低下させ、かつ PCO_2 値の上昇をもたらすことがある。また、更に重篤な炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある^{32~34)}。

炭酸ガスナルコーシス：呼吸不全の結果生じる中枢神経症状で、真夜中から早朝にかけて起こりやすいことが特徴とされている。症状は初期には頭痛が多く、進行すれば呼吸性アシドーシス、様々な意識障害、精神錯乱、呼吸抑制、反射減弱ないし消失等の症状があらわれる³⁵⁾。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 衰弱者[作用が強くあらわれる。]

(2) 高齢者[「9. 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。]

(解説)

心不全時には、末梢組織の血流が低下するが、脳への血流は比較的保たれるため、中枢神経系の薬物濃度が相対的に上昇し、作用が増強することがあるといわれている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤は、大量投与したときに低血圧を示すことがある。これは心循環器系への直接作用ではなく、大脳辺縁系や視床下部等自律神経中枢への抑制作用を介した二次的な作用と考えられている³⁶⁾。

(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。(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)]

(解説)

肝障害のある患者では肝血流量の低下や薬物代謝酵素の減少等により、代謝が遅延し血中半減期が延長するといわれている。また、胆汁うっ滞は血中ビリルビンの増加を起し、ビリルビンは薬物の蛋白結合と競合するので、薬物の蛋白結合率が低下して遊離型が増加し、作用が増強することが考えられる。

また、腎不全患者に本剤 **1mg** を単回経口投与したときの血漿中濃度は、健康成人に本剤 **2mg** を単回投与したときと比較して、腎不全患者で血漿中濃度の消失が若干遅れたことを除いて、ほぼ同様の血漿中濃度を示した。このため、慢性腎不全患者に本剤を投与する場合には少量から投与開始すべきと考えられた^{9, 37, 38)}。

(5) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれる。]

(解説)

中枢神経系作用薬は、脳に器質的障害のある患者では作用が強くあらわれることがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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。
- (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。〔8. (2) 重大な副作用〕の項参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

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。

(解説)

本剤は主に大脳辺縁系や視床下部の GABA 神経(抑制性神経)機能を亢進させ、中枢神経系の神経伝達では抑制的に作用し、一方フェノチアジン誘導体も興奮性神経の節後神経でのモノアミン受容体遮断作用により抑制的に作用するため、併用したとき鎮静作用を増強する。

バルビツール酸誘導体の作用機序の一つは、GABA 神経作用の増強によるものもあると考えられており、本剤と併用したときバルビツール酸誘導体の中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。また、アルコールによる鎮静・催眠、精神運動機能障害、記憶障害、血圧降下作用を増強する^{39, 40)}。

アルコールの肝での酸化的代謝には CYP が関与するため、この代謝系によるベンゾジアゼピン系薬物は、急性の飲酒によって代謝が抑制され血中半減期が延長することがある³⁹⁾。本剤においても、肝での酸化的代謝は CYP (分子種は 3A4) が関与する。しかし、活性代謝物 M-1 から非活性な最終代謝物 M-4 への代謝はエステラーゼによる加水分解であるため、CYP による酸化的代謝が阻害される条件下でも、活性代謝物 M-1 等の血中濃度の上昇や半減期の延長を来す危険性は低いと考えられる²⁷⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

MAO 阻害剤はベンゾジアゼピン系薬剤の代謝を抑制し、鎮静作用を増強する。本剤の類似薬であるクロルジアゼポキシドとの併用では過剰鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮、易刺激性、舞踏病様不随意運動等が出現したとの報告がある³⁹⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

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^{6,7)}。

(2) 重大な副作用と初期症状：

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。

(解説)

通常では問題になることはないが、他のベンゾジアゼピン系薬剤で、慢性の呼吸不全のある患者、高齢者等では呼吸抑制が報告されている^{32~34)}。また、睡眠時無呼吸症候群を悪化させることがある。(炭酸ガスナルコーシス「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)

睡眠時無呼吸症候群：睡眠中の呼吸停止(鼻・口での換気の停止が 10 秒以上続く)が一夜に 30 回以上出現し、呼吸が分断され、夜間の不眠や日中の過眠を訴えるものをいう。中枢型、閉塞型、混合型の 3 型に分類される。肥満、上気道疾患、神経・筋疾患等の原因によって、上気道の閉塞が起これ換気が停止するタイプを閉塞型といい、激しいいびきを特徴とする⁴¹⁾。

2)依存性：連用により薬物依存(0.1%未満)を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、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、妄想等の離脱症状(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。

(解説)

ベンゾジアゼピン系薬剤では、一般に身体依存は服用量が多いほどかつ服用期間が長いほど起こりやすいが、治療量でも 4 ヶ月以上の連用例ではリスクが高くなる。治療量のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム等価量で 14.1mg/日)を 1 年以上服用して突然中止した場合、58～100%の患者で離脱症状がみられたとの報告がある。ベンゾジアゼピン系薬剤は治療初期には不安や不眠への有用性が高いので、初期には指示量を規則的に服用

させ、良好な睡眠がとれるようになった後に、服用量を 1/2 から 1/4 と週単位で漸減し、最終的には頓用とする。長期間続いた不眠では、3 ヶ月前後を治療期間の目安とし、この期間内に薬物療法を併用しながら、生活のリズムを整えさせるのが好ましい^{42, 43)}。

3) 刺激興奮, 錯乱(頻度不明) : 刺激興奮, 錯乱等があらわれることがある。

(解説)

本来、鎮静作用をもつ薬剤の投与によって、逆に多動, 多弁, 多幸, 刺激興奮, 錯乱等を起こすことがあり、奇異反応と呼ばれる。過量投与(ベンゾジアゼピン系薬剤の複数併用時にも注意)や高齢者, 小児, 脳器質障害, 精神病, 痴呆を伴う患者で起こりやすい。薬剤の中止により改善するが、精神症状の悪化と判断し、薬を更に増量したりするおそれがあるので注意が必要である^{44, 45)}。

4) 一過性前向性健忘, もうろう状態(頻度不明) : 一過性前向性健忘, また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転, 食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

(解説)

2007年3月に米国において、催眠鎮静剤の全製造業者に対して、睡眠随伴症状(夢遊症状等)に関する表示を強調するよう指示が出され、日本においても、同種医薬品において同様のリスクが考えられることから、「一過性前向性健忘(中途覚醒時の出来事を覚えていない等), もうろう状態」について記載することにより、注意喚起を図ることとなった。ベンゾジアゼピン系薬剤による一過性健忘の症状としては、各薬剤間に程度の差はあるが、下記の1～3のような症状が典型的であり、ベンゾジアゼピン系薬剤を服用以後の出来事を、その後に想起できない「前向性健忘」が共通してみられる^{46, 47)}。

1. 服薬後から就寝までの間の行動を記憶していない。
2. 就寝後、睡眠途中において一時的に起床したときの行動を記憶していない。
3. 翌朝、覚醒してから一定時間の行動を記憶していない。

(3) 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	
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。

(解説)

① 本剤の薬理作用(鎮静・催眠作用, 骨格筋弛緩作用)が過度にあらわれたもの⁴⁵⁾

眠気, ふらつき, めまい, 倦怠感等

② アレルギーによるもの⁷⁾

発疹

処置：投与中止

③ 奇異反応(薬理作用と逆の作用)によるもの⁴⁵⁾

いらいら感, 興奮等

④ 離脱症状によるもの

(参考)他のベンゾジアゼピン系薬剤⁴²⁾

精神症状：不安, 不眠, 焦燥感, 抑うつ等, まれに幻覚・妄想

神経症状：振戦, 頭痛, 頻脈, 眩暈, 発汗等

知覚異常：光・音・触覚に対する過敏, 動揺感, 感覚鈍麻等

処置：1週間あたり1日量の1/4以下で少なくとも4週間以上かけて緩徐に減量する。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

承認時及び再審査終了時における臨床検査値の異常変動を含む副作用の発現状況は表Ⅷ-1のとおりであった⁷⁾。

表Ⅷ-1 副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現状況

項目	承認時までの状況		使用成績調査(平成元年3月31日～平成7年3月30日),特別調査(平成元年6月～平成6年8月)の合計		合計	
	発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)
安全性評価対象例数	1277		12618		13895	
副作用発現例数	319		135		454	
副作用発現件数	639		177		816	
副作用発現率(%)	24.98		1.07		3.27	
副作用の種類	発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)
皮膚・皮膚付属器障害	5	0.39	2	0.02	7	0.05
発疹	5	0.39	0	-	5	0.04
かゆみ	0	-	2	0.02	2	0.01
筋・骨格系障害	0	-	2	0.02	2	0.01
筋肉痛	0	-	2	0.02	2	0.01
頸部違和感	0	-	1	0.01	1	0.01
中枢・末梢神経系障害	187	14.64	35	0.28	222	1.60
めまい	23	1.80	3	0.02	26	0.19
ふらつき	74	5.79	17	0.13	91	0.65
頭のふらつき	0	-	2	0.02	2	0.01
ふらふら感	0	-	1	0.01	1	0.01
ムズムズ感	1	0.08	0	-	1	0.01
頭痛	16	1.25	3	0.02	19	0.14
頭重感	62	4.86	1	0.01	63	0.45
ろれつがまわらない	5	0.39	0	-	5	0.04
頭がぼんやり	6	0.47	3	0.02	9	0.06
尿失禁	0	-	1	0.01	1	0.01
ふるえ	0	-	3	0.02	3	0.02
失調性歩行	0	-	1	0.01	1	0.01
便失禁	0	-	1	0.01	1	0.01
もうろう状態	0	-	1	0.01	1	0.01
自律神経障害	6	0.47	2	0.02	8	0.06
発汗	3	0.23	1	0.01	4	0.03
多汗	1	0.08	0	-	1	0.01
動悸	2	0.16	1	0.01	3	0.02
精神障害	191	14.96	34	0.27	225	1.62
妄想	2	0.16	0	-	2	0.01
いらいら感	4	0.31	0	-	4	0.03
不安発作	0	-	1	0.01	1	0.01
焦燥感	1	0.08	0	-	1	0.01
興奮	2	0.16	0	-	2	0.01
眠気・残眠感	182	14.25	24	0.19	206	1.48
眠りすぎ	0	-	2	0.02	2	0.01
譫妄	0	-	2	0.02	2	0.01
幻聴	0	-	1	0.01	1	0.01
傾眠	0	-	1	0.01	1	0.01
多夢	0	-	1	0.01	1	0.01
健忘	0	-	1	0.01	1	0.01
睡眠減少	0	-	1	0.01	1	0.01

項目	承認時までの状況		使用成績調査(平成元年3月31日～平成7年3月30日),特別調査(平成元年6月～平成6年8月)の合計		合計	
	発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)
副作用の種類						
消化管障害	126	9.87	7	0.06	133	0.96
悪心・嘔気及び嘔吐	1	0.08	0	-	1	0.01
悪心	12	0.94	0	-	12	0.09
嘔吐	1	0.08	0	-	1	0.01
便秘	6	0.47	2	0.02	8	0.06
下痢	12	0.94	0	-	12	0.09
食欲不振	27	2.11	0	-	27	0.19
口渇	67	5.25	3	0.02	70	0.50
胃不快感	0	-	1	0.01	1	0.01
胃痛	0	-	1	0.01	1	0.01
肝臓・胆管系障害	16	1.25	36	0.29	52	0.37
肝機能障害	0	-	10	0.08	10	0.07
肝障害	0	-	3	0.02	3	0.02
γ-GTP 上昇	3	0.23	8	0.06	11	0.08
AST (GOT) 上昇	6	0.47	11	0.09	17	0.12
ALT (GPT) 上昇	14	1.10	13	0.10	27	0.19
ビリルビン値上昇	0	-	2	0.02	2	0.01
ウロビリノーゲン陽性	0	-	2	0.02	2	0.01
代謝・栄養系障害	5	0.39	14	0.11	19	0.14
Al-P 上昇	1	0.08	6	0.05	7	0.05
LDH 上昇	2	0.16	4	0.03	6	0.04
血清コレステロール増加	1	0.08	1	0.01	2	0.01
LAP 上昇	0	-	3	0.02	3	0.02
血中コレステロール減少	3	0.23	2	0.02	5	0.04
高コレステロール血症	0	-	2	0.02	2	0.01
赤血球障害	1	0.08	1	0.01	2	0.01
Hb 減少	1	0.08	1	0.01	2	0.01
心拍数・心リズム障害	1	0.08	0	-	1	0.01
不整脈	1	0.08	0	-	1	0.01
血管(心臓外)障害	0	-	1	0.01	1	0.01
発赤	0	-	1	0.01	1	0.01
呼吸器系障害	0	-	1	0.01	1	0.01
呼吸抑制	0	-	1	0.01	1	0.01
白血球・網内系障害	4	0.31	3	0.02	7	0.05
白血球増多	4	0.31	3	0.02	7	0.05
泌尿器系障害	0	-	3	0.02	3	0.02
腎機能異常	0	-	1	0.01	1	0.01
眼瞼浮腫	0	-	1	0.01	1	0.01
BUN 上昇	0	-	1	0.01	1	0.01
一般的全身障害	88	6.89	16	0.13	104	0.75
むくみ	4	0.31	0	-	4	0.03
脱力・倦怠感	11	0.86	0	-	11	0.08
脱力感	0	-	3	0.02	3	0.02
倦怠感	70	5.48	7	0.06	77	0.55
全身倦怠感	2	0.16	1	0.01	3	0.02
不快感	0	-	3	0.02	3	0.02
前胸部痛	1	0.08	0	-	1	0.01
過量作用	0	-	1	0.01	1	0.01
宿酔	0	-	2	0.02	2	0.01

注) 器官別大分類は発現例数, 基本語又は慣用語は発現件数を表示

厚生省医薬安全局: 医薬品研究, 2000, 31 (4), 286

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度^{8, 66)} :

表Ⅷ-2 疾患別副作用発現率(使用成績調査, 特別調査 : 12618 例)

疾患名	調査症例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
不眠症	8763	89	1.02
麻酔前投薬	3193	26	0.81
不眠症(長期投与)	662	20	3.02
合計	12618	135	1.07

表Ⅷ-3 年齢別副作用発現率(使用成績調査) : 不眠症(8762 例)

年齢	調査症例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
15 歳以下	6	0	0
16 ~ 64 歳	5217	62	1.19
65 歳以上	3539	27	0.76
合計	8762	89	1.02

表Ⅷ-4 1 日投与量別副作用発現率(使用成績調査) : 不眠症(8762 例)

1 日投与量(mg)	調査症例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
≤0.5mg*	16	0	0
1.0mg	1634	13	0.80
2.0mg	6685	65	0.97
3.0mg*	25	0	0
4.0mg*	393	11	2.80
> 4.0mg*	9	0	0
合計	8762	89	1.02

* : 本剤の不眠症における承認された用法・用量は「通常, 成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として 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。」である。

表Ⅷ-5 併用薬の有無別副作用発現率(使用成績調査) : 不眠症, 麻酔前投薬(11954 例)

併用薬の有無	調査症例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
併用薬 有	8491	103	1.21
併用薬 無	3463	12	0.35

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【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

副作用

(3)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	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 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。

(解説)

高齢者では、健康成人に比べ活性代謝物 M-1 の濃度が上昇する傾向があり、血漿中濃度の個人差が大きい¹⁹⁾。1mg から投与開始し、経過を観察してその後の投与量を決めることが望ましい¹⁾。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦(3 ヶ月以内)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薬剤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。]

(解説)

他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた妊婦で口蓋裂等の奇形発生が増加したとのレトロスペクティブな疫学調査が報告されている。しかし、調査方法の偏りに関する考慮が十分でないという指摘がある。また、より大きな疫学調査でベンゾジアゼピン系薬剤の使用と奇形発生や胎児死亡等について因果関係は認められなかったと報告されている⁴⁸⁾。

本薬は、動物試験では催奇形性は認められず、次世代の成長にも影響は認められていない^{49 ~ 52)}。

(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。[ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]

(3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(解説)

ベンゾジアゼピン系薬剤に共通の注意事項である。

本薬は、動物試験で胎児へ移行することが報告されている²³⁾。

(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薬剤(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²³⁾。]

11. 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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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。

(解説)

(1) 過量服用時の一般的症状

傾眠、蒼白、皮膚の湿潤、言語障害、反射性低下、不穏・興奮、もうろう状態、譫妄、錯乱、易刺激性、失見当識、失禁、舌根沈下等

1) 意識障害

単独例では昏睡に至ることは少ない。JCS (3-3-9度方式)分類3群(刺激をしても覚醒しない状態)の意識障害を示した2例は脳梗塞、糖尿病等身体的基礎疾患をもった患者であった。

2) vital signs

脈拍、呼吸は速くなる傾向がみられた。

3) 検査値異常

AST (GOT)、ALT (GPT)、ZTTの上昇、血小板減少等がみられた。

4) 心電図異常

軽度ST上昇と発作性心室頻拍(V₃～V₆のやや尖鋭化)が1例でみられた。

(2) 処置方法^{28, 53, 54)}

症状に応じて以下の処置方法がある。

- 1) 催吐：服薬直後で意識のある場合に実施する。
- 2) 吸着剤：消化管内の薬剤を吸着させるために活性炭(薬用炭)の投与が有効である。投与量は成人では 40～80g (通常は 40g), 小児では 1g/kg をその 5 倍量以上の水(活性炭が腸管内で固まるのを防ぐため)に懸濁させ投与する。投与を数時間ごとに繰り返すのが効果的であるが, その場合には活性炭の投与量を初回量の 1/2～1/3 とする。
- 3) 胃洗浄：誤嚥を防止するため気管内挿管を行ってから実施する。一般的に服薬後 4 時間以内には有効と考えられるが, 活性炭を用いる場合は活性炭 10～20%液を 200mL 程度の量で繰り返し実施する。
- 4) 気道の確保：気管内挿管, 酸素吸入, 人工呼吸, 分泌物の除去等
- 5) 静脈輸液と強制利尿：500 mL/hr の輸液で 200～3000 mL/hr の尿量となるようマンニトールやフロセミドを使用。必要ならドパミン, ノルアドレナリンの投与
- 6) 嚥下性肺炎の防止：広範囲抗生剤の注射
- 7) 薬物の排泄促進：血液灌流が有効であるが単独例では必要となることは少ない。血液透析は無効
- 8) 拮抗剤：フルマゼニルは特異的ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬で, ベンゾジアゼピン系薬剤中毒であれば速やかに覚醒する。ただし, 作用時間が短く, 再入眠することが多い。また, ベンゾジアゼピン系以外の薬剤を同時服用している場合, 拮抗薬の投与により相対的にそれらの薬剤の作用が強くあらわれるおそれがある。(例：抗うつ剤等の同時服用)

(3) 症例

1) 21 歳, 女性, 基礎疾患なし

リスミー錠 2mg 20 錠(40mg)服用, 約 46 時間後の午後 11 時来院。眠っているが呼び掛けには応答。その他の自・他覚症状認めず。輸液 1500mL のみで経過観察。翌朝普通に覚醒, ややふらつきがあったが, 午前 11 時にはふらつきも消失し退院。後遺症なし。

2) 28 歳, 女性, 体重 50kg, 基礎疾患なし

リスミー錠 2mg 100 錠(200mg)服用, 約 12 時間後来院。入院時, もうろう状態であるが, 応答可能。その他の自・他覚症状認めず。診察のため身体に触れようとするとう興奮するので, クロルプロマジン塩酸塩注射液を投与するも効果なし。補液療法もできず安静臥床のみで経過観察。35 時間後も不変。精神科に転院

3) 77 歳, 女性, 体重 42kg, 基礎疾患(脳梗塞)

リスミー錠 1mg 18 錠(18mg)服用, 約 4 時間後の午前 3 時 30 分来院。入院時, 昏睡(III-300), 蒼白, 舌根沈下。胃洗浄, 輸液, O₂ 吸入。その後は輸液のみ継続。当日の夕方より徐々に覚醒。後遺症なし。

14. 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、更には穿孔を起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。)

15. 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。

(解説)

「13. 過量投与」の項参照

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

一般薬理(マウス等)

呼吸・循環器系, 自律神経系, 平滑筋, 腎機能, 血糖値に対するリルマザホン塩酸塩水和物の影響をニトラゼパム, エスタゾラム, トリアゾラム, フルラゼパムを対照薬として検討した結果, 注目すべき活性は認められなかった⁵⁵⁾。

実験動物 : マウス, ラット, モルモット, ウサギ, ネコ, イヌ

1) 臨床用量と考えられる 0.02 ~ 0.04mg/kg の経口投与では, 有意な作用は全く認められなかった。

2) 0.3 ~ 3mg/kg の経口投与では, 無麻酔イヌで呼吸数, 心拍数の増加が認められたが, その作用はニトラゼパム, ジアゼパムより弱く, 血圧及び心電図には影響がなかった。

3) 3mg/kg の経口投与で麻酔ネコの呼吸運動に対する抑制作用が認められたが, その作用はジアゼパム, ニトラゼパム, トリアゾラムより弱かった。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

1) 急性毒性試験⁵⁶⁾

表Ⅸ-1 急性毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

動物	投与経路	経口	腹腔内	皮下
	ラット (SD系)	雄	1020	91
雌		1000	115	1600
マウス (ICR系)	雄	890	79	620
	雌	1000	72	640

2) 急性中毒症状と死因(ラット等)⁵⁶⁾

ラット及びマウスの経口投与では, 脱力, 歩行失調, 呼吸障害, 体温低下等がみられ, 昏睡状態下に投与後 1 ~ 24 時間で死亡した。剖検及び組織学的検索では, 消化管の拡張

及び粘膜出血がみられ、肝臓、腎臓、肺のうっ血や出血、脾臓の貧血性萎縮、胸腺の出血及び萎縮がみられた。死因はリルマザホン塩酸塩水和物の中枢機能抑制作用と局所刺激作用による循環障害と推定された。

イヌでは、500mg/kg (1回量として技術的限界量)×2回4時間間隔経口投与で死亡例は発生しなかった。4例中1例では投与後頻回の嘔吐、高度興奮、歩行失調、間代性痙攣様症状がみられ2時間後昏睡状態に陥ったが、33時間後には起立可能となり、68時間後正常化した。他の3例では軽度歩行失調と傾眠がみられたのみで翌日には回復した。血漿中総蛋白質及びアルブミンの低下、ALT (GPT)及びAl-Pの上昇、肝細胞の水腫様腫大等がみられた。

(2) 反復投与毒性試験(ラット, イヌ) :

1) 亜急性毒性試験

① ラット(SD系)にリルマザホン塩酸塩水和物10, 40, 160及び640mg/kg/日を35日間連続経口投与したとき、40mg/kg/日以上投与群で肝細胞の肥大、滑面小胞体の増生、肝臓内薬物代謝酵素活性の上昇等肝の適応現象と思われる変化が認められるが、投与中止により良好な回復性を示した。その他、特異的な毒性的変化は認められなかった。最大無影響量は10 mg/kg/日^{57, 58)}。

② イヌ(ビーグル)にリルマザホン塩酸塩水和物2, 10及び50mg/kg/日を30日間連続経口投与したとき、投与初期に主として高度興奮、社交性増大がみられ、軽度の睡眠、歩行失調、下痢等もみられたが徐々に軽減し、歩行失調は4日目、睡眠は10日目以降は発現しなかった。投与中止後において著明な禁断症状は認められなかった。10mg/kg/日以上投与群では血中AST (GOT)、ALT (GPT)及びAl-Pの上昇、胸腺萎縮、副腎腫大、血中コレステロール、リン脂質及びトリグリセリドの上昇等がみられたことから、最大無影響量は2mg/kg/日と推定された⁵⁹⁾。

2) 慢性毒性試験

① ラット(DuCrj系)にリルマザホン塩酸塩水和物1, 5及び25mg/kg/日を24ヵ月間連続経口投与したとき、ラットに加齢性変化が主にみられ、本薬による特異的な毒性的影響はみられなかった。最大無影響量は1 mg/kg/日と推定された⁶⁰⁾。

② イヌ(ビーグル)にリルマザホン塩酸塩水和物1, 5, 25及び50mg/kg/日を1年間連続経口投与したとき、毒性的影響は肝細胞の肥大を伴う肝薬物代謝酵素活性の上昇、滑面小胞体の増生等の適応現象であり、最大無影響量は1mg/kg/日以下と考えられた⁶¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験 :

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌雄ラット(SD系)にリルマザホン塩酸塩水和物25, 100及び400mg/kg/日を連続経口投与した後同居させた。400mg/kg/日投与群の雌ラット17例中1例に性周期の停止を認めた以外、雌雄ラットの生殖能に影響はなく胎児の生存性、発育も正常であった⁵⁰⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラット(SD系)にリルマザホン塩酸塩水和物50, 100, 200及び400mg/kg/日を妊娠7～17日(胎児器官形成期)に連続経口投与したとき、400mg/kg/日投与でも催奇形作

用は全くみられず、次世代児の出産、成長、行動・機能発達、生殖能等への影響もみられなかった⁵¹⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット(SD系)にリルマザホン塩酸塩水和物 25, 100 及び 400mg/kg/日を妊娠 17 日～分娩後哺育 20 日まで連続経口投与したとき、100mg/kg/日以上投与群で母体の体重増加抑制、死産児の増加、新生児の低体重、哺育児の生存性低下がみられたが、離乳以後の次世代児の生存性、発育、感覚・反射機能行動等はすべて正常で、生殖能にも影響は認められなかった⁵²⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) がん原性(ラット)

ラット(DuCrj系, 雄 315 匹, 雌 316 匹)にリルマザホン塩酸塩水和物 1～25mg/kg/日を 24 ヶ月間連続経口投与したとき発がん性を示唆する変化は認められなかった⁶⁰⁾。

2) 抗原性(モルモット, マウス)

リルマザホン塩酸塩水和物及びその代謝物 M-4 の抗原性をモルモット(Hartley系)における能動アナフィラキシー・ショック, 同種 PCA による検定, マウス(DS/Shi, C3H/HeShi, C57BL/6J Shi の 3 系統雌性)における IgE 応答性を調べた結果, モルモットにおいて, 極めて微弱な抗原抗体反応陽性結果が極めて少数例に観察されたのみであった⁶²⁾。

3) 遺伝毒性(変異原生 *in vitro*, *in vivo*)

サルモネラ及び大腸菌を用いた復帰変異原性試験, ヒトリンパ球の培養細胞及びマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験によって検討した結果, いずれの試験系についてもリルマザホン塩酸塩水和物には, 変異原性は認められなかった^{63, 64)}。

4) 刺激性(ラット, ウサギ)

ラット(Wistar系雄 5～6 匹)を 24 時間絶食させた後, リルマザホン塩酸塩水和物 2～50mg/kg/日を経口投与したとき, 胃腸粘膜に対する刺激性は認められなかった。1～5%液の点眼で, ウサギ(日本白色種雌雄 4～5 匹)眼粘膜に対し弱い刺激性が認められた⁵⁵⁾。

5) 雄性生殖器に対する毒性(ラット, イヌ)

ラット(SD系), イヌ(ビーグル)での亜急性及び慢性毒性試験において器官重量, 剖検所見, 病理組織学的所見のいずれにおいても雄性生殖器系へのリルマザホン塩酸塩水和物の影響を示唆する変化は認められなかった^{57, 59, 61)}。

6) 依存性(アカゲザル)

① 身体依存性

アカゲザルにおけるリルマザホン塩酸塩水和物のバルビタール退薬症候抑制量はニトラゼパムより相対的に大量であり, 身体依存形成試験では, 低用量でも高用量でも著明な退薬症候は観察されず, 本薬の身体依存性はニトラゼパムやジアゼパムより明らかに弱いと考えられた¹⁷⁾。

② 精神依存性

アカゲザルにおける静脈内薬物自己摂取試験において, 生理食塩液と比較して明らかな摂取回数の増加(強化効果)はみられず, 本薬の精神依存性は極めて弱いと考えられた¹⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リスミー錠 1mg 習慣性医薬品^{注1)}, 処方箋医薬品^{注2)}

リスミー錠 2mg 習慣性医薬品^{注1)}, 処方箋医薬品^{注2)}

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リルマザホン塩酸塩水和物 習慣性医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示(使用期間 3年)

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.7.相互作用」、「VIII.14.適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

リスミー錠 1mg：瓶 500錠

PTP 100錠(10錠×10),

PTP 1000錠(10錠×100)

リスミー錠 2mg：瓶 500錠

PTP 100錠(10錠×10),

PTP 1000錠(10錠×100)

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP シート 表面：ポリエチレン
裏面：アルミニウム

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン
キャップ：ブリキ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり

同 効 薬：ニトラゼパム, トリアゾラム, プロチゾラム, ロルメタゼパム, ニメタゼパム, フルニトラゼパム, エチゾラム, エスタゾラム, フルラゼパム塩酸塩, ハロキサゾラム

9. 国際誕生年月日

1989年3月31日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

	リスミー錠 1mg	リスミー錠 2mg
承認年月日	1989年3月31日	1989年3月31日
承認番号	20100AMZ00195000	20100AMZ00196000

11. 薬価基準収載年月日

1989年5月26日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

再審査期間：1989年3月31日～1995年3月30日

再審査結果公表年月日：1999年3月3日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
リスミー錠 1mg	100589902	1129006F1021	611120113
リスミー錠 2mg	100590502	1129006F2028	611120114

17. 保険給付上の注意

1. 引用文献

- 1) 吉川政己ほか：最新医学，1987，42 (6)，1274 ほか
- 2) 大熊輝雄ほか：精神医学，1985，27 (8)，943
- 3) 筒井末春ほか：基礎と臨床，1987，21 (8)，3671
- 4) 菱川泰夫ほか：臨床精神医学，1986，15 (10)，1725
- 5) 百瀬 隆ほか：基礎と臨床，1987，21 (1)，467
- 6) 筒井末春ほか：基礎と臨床，1987，21 (8)，3683
- 7) 厚生省医薬安全局：医薬品研究，2000，31 (4)，286
- 8) 苗村育郎ほか：臨床精神医学，1999，28 (4)，455
- 9) 小林真一ほか：臨床薬理，1992，23 (3)，573
- 10) 林田隆晴：臨床精神医学，1992，21 (3)，457
- 11) 栗山欣也ほか：Neurochem. Int., 1986，9 (1)，91
- 12) 田中正敏：精神医学，1994，36 (1)，43
- 13) 山本研一ほか：日本薬理学雑誌，1984，84 (1)，109
- 14) 山本研一ほか：日本薬理学雑誌，1984，84 (1)，25
- 15) 苗村育郎ほか：精神医学，1983，25 (2)，145
- 16) 苗村育郎ほか：臨床精神医学，1985，14 (7)，1121
- 17) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報，1983，9 (2)，95
- 18) 山田秀雄ほか：臨床薬理，1988，19 (3)，607
- 19) 坂本浩二ほか：臨床薬理，1988，19 (3)，617
- 20) 菅野浩一ほか：医薬品研究，1986，17 (5)，1053
- 21) 小池正博ほか：J. Pharmacobio-Dyn., 1986，9 (7)，563
- 22) 田中日出男ほか：日本薬理学雑誌，1985，86，129
- 23) 菅野浩一ほか：医薬品研究，1986，17 (5)，1046
- 24) 菅野浩一ほか：医薬品研究，1986，17 (5)，1020
- 25) 菅野浩一ほか：医薬品研究，1986，17 (5)，1036
- 26) 菅野浩一ほか：医薬品研究，1986，17 (5)，1020
- 27) 馬場隆彦ほか：医薬品研究，1996，27 (6)，285
- 28) 島田栄子ほか：最新医学，1989，44 (11)，2349
- 29) 清水昊幸：日本医事新報，1993，(3630)，137
- 30) 弘瀬 修：眼科，1991，33 (12)，1517
- 31) 医学大辞典：重症筋無力症，1990，p. 863，南山堂
- 32) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 25，1977，pp. 5-7
- 33) 本間日臣ほか：Geriatr. Med., 1974，18 (5)，663
- 34) Gaddie, J. : Brit. Med. J., 1972，17 (6)，688
- 35) 医学大辞典：炭酸ガスナルコーシス，1990，p. 1237，南山堂
- 36) 内山 真ほか：臨床精神医学，1991，20 (3)，285
- 37) 長沼英俊ほか：臨床精神医学，1991，20 (3)，275

- 38)堀川直史ほか：臨床精神医学，1991，20 (3)，265
- 39)酒井正雄：向精神薬の相互作用，1992，pp. 54-60，塩野義製薬
- 40)小林美苗ほか：臨床薬理，1994，25 (1)，249
- 41)高橋裕二ほか：呼吸と循環，1993，41 (9)，841
- 42)藤堂直之：精神医学，1992，34 (8)，843
- 43)宮岡 等：日本医事新報，1993，(3620)，141
- 44)高木俊介：精神科治療学，1993，8 (2)，185
- 45)三浦貞則：臨牀と研究，1993，70 (4)，1041
- 46)厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.113，1992，pp. 65
- 47)風祭 元：Medicina，1995，32 (2)，362
- 48)佐藤孝道編：妊娠と薬，1992，p. 51，薬業時報社，東京
- 49)長谷川靖彦ほか：応用薬理，1985，30 (5)，819
- 50)小林文彦ほか：応用薬理，1985，30 (5)，749
- 51)長谷川靖彦ほか：応用薬理，1985，30 (5)，765
- 52)小林文彦ほか：応用薬理，1985，30 (5)，793
- 53)村崎光邦：総合臨牀，1982，31 (増)，1426
- 54)新宮 興ほか：ファルマシア，1990，26 (11)，1133
- 55)山本研一ほか：日本薬理学雑誌，1984，84 (2)，175
- 56)小林文彦ほか：基礎と臨床，1986，20 (17)，8543
- 57)小林文彦ほか：基礎と臨床，1986，20 (17)，8557
- 58)小林文彦ほか：基礎と臨床，1987，21 (4)，1561
- 59)小林文彦ほか：基礎と臨床，1986，20 (17)，8597
- 60)小林文彦ほか：基礎と臨床，1987，21 (4)，1570
- 61)小林文彦ほか：基礎と臨床，1987，21 (4)，1651
- 62)原田 稔ほか：基礎と臨床，1987，21 (4)，1711
- 63)脇坂義治ほか：医薬品研究，1987，18 (1)，12
- 64)白取 治ほか：社内資料(哺乳動物細胞を用いた変異原性試験，1983)
- 65)大熊輝雄ほか：精神医学，1985，27 (12)，1421
- 66)共和薬品工業株式会社 社内資料[使用成績調査]

2. その他の参考文献

- 参考 1) リルマザホン塩酸塩水和物の血漿中代謝物 5 種の定量法(塩野義製薬研究所) 小南
悟郎ほか：J. Chromatogr.，1987，417，216

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(外国では販売されていない)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

®：登録商標