

貯法：室温保存^{注1)}
使用期限：外箱等に表示

睡眠誘導剤

習慣性医薬品^{注2)}、処方箋医薬品^{注3)}

塩酸リルマザホン錠1「MEEK」 塩酸リルマザホン錠2「MEEK」

RILMAZAFONE HYDROCHLORIDE Tablets 1「MEEK」・2「MEEK」
リルマザホン塩酸塩水和物錠

注1) 「取扱い上の注意」の項参照

注2) 注意—習慣性あり

注3) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	1「MEEK」	2「MEEK」
承認番号	21600AMZ00206000	21600AMZ00207000
薬価収載	2004年7月	2004年7月
販売開始	2004年7月	2004年7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。]
(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。(「副作用」の項参照)]

【組成・性状】

品名	塩酸リルマザホン錠1「MEEK」	塩酸リルマザホン錠2「MEEK」
成分・含量	1錠中、リルマザホン塩酸塩水和物1mg含有	1錠中、リルマザホン塩酸塩水和物2mg含有
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、バレイショデンブ、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、香料	
性状	白色の素錠(割線入り)	白色の素錠(割線入り)
大きさ	直径：約7.1mm 厚さ：約2.5mm 重量：約120mg	直径：約7.1mm 厚さ：約2.5mm 重量：約120mg
外形		
識別コード	MK07	MK08

【効能・効果】

不眠症、麻酔前投薬

【用法・用量】

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。

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。

【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[「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。]
- (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

- (1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中度・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。[「重大な副作用」の項参照]

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
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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス：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：連用により薬物依存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、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状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：刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。

4) 一過性前向き健忘、もうろう状態：一過性前向き健忘、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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	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) 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。]

(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。

(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)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

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：P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。[P T P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】

<生物学的同等性試験>

塩酸リルマザホン錠1「MEEK」と標準製剤又は塩酸リルマザホン錠2「MEEK」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(リルマザホン塩酸塩水和物1mg又は2mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物M-1*濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図1、図2、表)。¹⁾

*活性代謝物M-1：8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-N,N-dimethyl-4H-1,2,4-triazolo[1,5-α][1,4]benzodiazepine-2-carboxamide

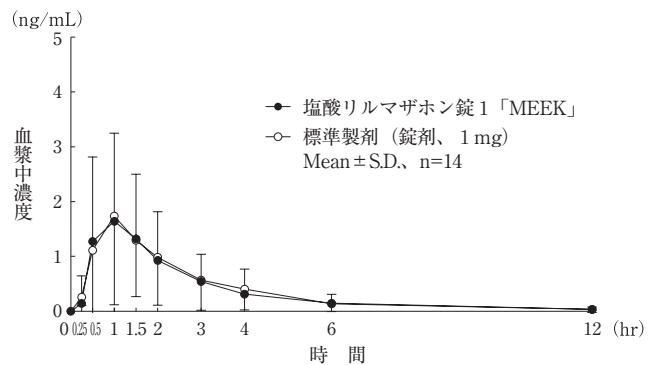


図1 1mg投与時の活性代謝物M-1の血漿中濃度推移

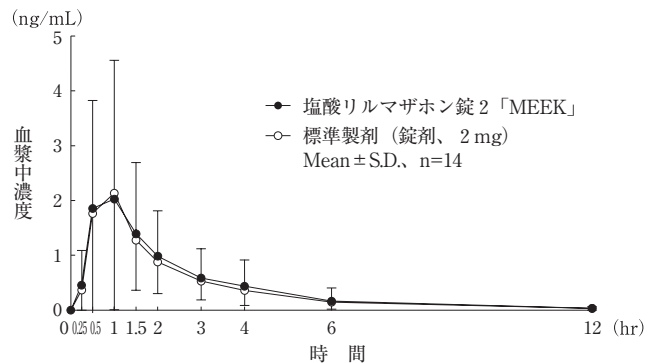


図2 2mg投与時の活性代謝物M-1の血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
塩酸リルマザホン錠1「MEEK」	4.30±4.07	1.72±1.53	1.1±0.3	1.5±0.4
標準製剤 (錠剤、1mg)	4.46±4.02	1.77±1.57	1.0±0.2	1.4±0.4
塩酸リルマザホン錠2「MEEK」	5.19±5.21	2.31±2.30	0.9±0.4	1.5±0.3
標準製剤 (錠剤、2mg)	4.77±3.98	2.42±2.54	0.9±0.3	1.6±0.6

(Mean±S.D., n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<溶出挙動>

塩酸リルマザホン錠1「MEEK」及び塩酸リルマザホン錠2「MEEK」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リルマザホン塩酸塩水和物

(Rilmazafone Hydrochloride Hydrate)

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

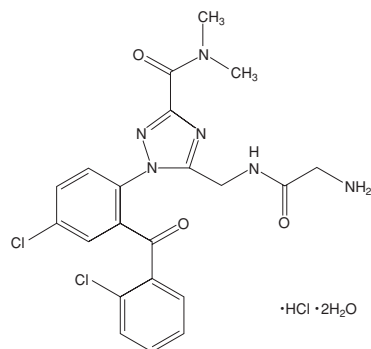
分子式：C₂₁H₂₀Cl₂N₆O₃・HCl・2H₂O

分子量：547.82

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る。

メタノールに極めて溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、アセトニトリル又はアセトンに溶けにくい。

構造式：



【取扱い上の注意】

開封後は湿気を避けて保存すること。

<安定性試験>

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、塩酸リルマザホン錠1「MEEK」及び塩酸リルマザホン錠2「MEEK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。³⁾

【包装】

塩酸リルマザホン錠1「MEEK」

P T P：100錠 1000錠

バラ：500錠

塩酸リルマザホン錠2「MEEK」

P T P：100錠 1000錠

バラ：500錠

【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 小林化工株式会社・社内資料(品質再評価溶出試験)
- 3) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

小林化工株式会社 安全管理部

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15

☎ 0120-37-0690 TEL 0776-73-0911

FAX 0776-73-0821

製造販売元

 **小林化工株式会社**
福井県あわら市矢地5-15

(C.7.0)002