

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2018(2019年更新版)に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	向精神薬、習慣性医薬品(注意-習慣性あり) 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	錠1mg:1錠中フルニトラゼパム1mg含有 錠2mg:1錠中フルニトラゼパム2mg含有
一般名	和名:フルニトラゼパム 洋名:Flunitrazepam
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日:1983年9月21日 薬価基準収載年月日:1984年3月17日 販売開始年月日:1984年3月17日
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル0120-419-497 FAX03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2023年4月改訂(第1版)の添付文書に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMPの概要…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名(命名法)…………… 2
 - (2) 洋名(命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別…………… 5
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
 - (4) 製剤の物性…………… 5
 - (5) その他…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 5

- (2) 電解質等の濃度…………… 5
- (3) 熱量…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 7
9. 溶出性…………… 7
10. 容器・包装…………… 8
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8
 - (2) 包装…………… 8
 - (3) 予備容量…………… 8
 - (4) 容器の材質…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 9
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 9
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床薬理試験…………… 9
 - (3) 用量反応探索試験…………… 9
 - (4) 検証的試験…………… 10
 - 1) 有効性検証試験…………… 10
 - 2) 安全性試験…………… 10
 - (5) 患者・病態別試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 10
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 10
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 10
 - (7) その他…………… 10

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…………… 11
2. 薬理作用…………… 11
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 11

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………11
- (3) 作用発現時間・持続時間……………11

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………12
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………12
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………12
 - (3) 中毒域……………12
 - (4) 食事・併用薬の影響……………12
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………12
 - (1) 解析方法……………12
 - (2) 吸収速度定数……………13
 - (3) 消失速度定数……………13
 - (4) クリアランス……………13
 - (5) 分布容積……………13
 - (6) その他……………13
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………13
 - (1) 解析方法……………13
 - (2) パラメータ変動要因……………13
- 4. 吸収……………13
- 5. 分布……………14
 - (1) 血液－脳関門通過性……………14
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………14
 - (3) 乳汁への移行性……………14
 - (4) 髄液への移行性……………14
 - (5) その他の組織への移行性……………15
 - (6) 血漿蛋白結合率……………15
- 6. 代謝……………16
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………16
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………16
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………16
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………17
- 7. 排泄……………17
- 8. トランスポーターに関する情報……………17
- 9. 透析等による除去率……………17
- 10. 特定の背景を有する患者……………17
- 11. その他……………17

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……………18
- 2. 禁忌内容とその理由……………18
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………18
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………18
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………18

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………19
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………19
 - (2) 腎機能障害患者……………19
 - (3) 肝機能障害患者……………19
 - (4) 生殖能を有する者……………19
 - (5) 妊婦……………20
 - (6) 授乳婦……………20
 - (7) 小児等……………20
 - (8) 高齢者……………20
- 7. 相互作用……………20
 - (1) 併用禁忌とその理由……………20
 - (2) 併用注意とその理由……………21
- 8. 副作用……………21
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………21
 - (2) その他の副作用……………22
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………23
- 10. 過量投与……………23
- 11. 適用上の注意……………24
- 12. その他の注意……………24
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………24
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………24

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………25
 - (1) 薬効薬理試験……………25
 - (2) 安全性薬理試験……………25
 - (3) その他の薬理試験……………25
- 2. 毒性試験……………25
 - (1) 単回投与毒性試験……………25
 - (2) 反復投与毒性試験……………25
 - (3) 遺伝毒性試験……………25
 - (4) がん原性試験……………25
 - (5) 生殖発生毒性試験……………25
 - (6) 局所刺激性試験……………26
 - (7) その他の特殊毒性……………26

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………27
- 2. 有効期間……………27
- 3. 包装状態での貯法……………27
- 4. 取扱い上の注意……………27
- 5. 患者向け資材……………27
- 6. 同一成分・同効薬……………27
- 7. 国際誕生年月日……………27
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………28

-
9. 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……………28
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………28
 11. 再審査期間……………28
 12. 投薬期間制限に関する情報……………28
 13. 各種コード……………28
 14. 保険給付上の注意……………28

XI. 文献

1. 引用文献……………29
2. その他の参考文献……………29

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………30
2. 海外における臨床支援情報……………30

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………31
 - (1) 粉碎……………31
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………31
2. その他の関連資料……………31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルニトラゼパムは、F. Hoffmann-La Roche社で合成された一連のベンゾジアゼピン系誘導体のひとつで、薬理作用はニトラゼパムに比べ約5倍強く、特に鎮痛剤の作用を著明に増強するという特徴が認められ、1968年前半より西欧諸国を中心に臨床試験が開始された。以来多くの臨床成績から優れた催眠・鎮静効果が認められ、経口剤は催眠剤として、注射剤は麻酔前投薬、麻酔導入剤及び局所麻酔時の鎮静剤として、1973年フランスにて承認・発売されてから、日本を含む世界各国で許可又は発売された。

その後、サイレース錠は2014年6月に悪用防止を目的に青色色素を添加した処方変更を主目的とした承認事項一部変更承認申請を行い、2015年7月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

サイレース錠はF. Hoffmann-La Roche社が開発したベンゾジアゼピン系化合物に属するフルニトラゼパム製剤で、強力な催眠・鎮静作用を有し、入眠障害、熟眠障害及び早朝覚醒などの不眠症に有効である。さらに、麻酔前投薬としても有効性が確認されている。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サイレース[®]錠 1mg

サイレース[®]錠 2mg

(2) 洋名

Silece[®] Tablets 1mg

Silece[®] Tablets 2mg

(3) 名称の由来

Silent（静か、鎮静）のace（達人）からサイレースと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フルニトラゼパム（JAN）

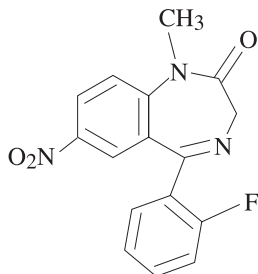
(2) 洋名（命名法）

Flunitrazepam（JAN、INN）

(3) ステム

ジアゼパム誘導体：-azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₂FN₃O₃

分子量：313.28

5. 化学名（命名法）又は本質

5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E-0673

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フルニトラゼパムは、白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は酢酸（100）に溶けやすく、無水酢酸又はアセトンにやや溶けやすく、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	試料 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)
酢 酸 (100)	8
ア セ ト ン	15
無 水 酢 酸	17
エタノール (99.5)	224
ジエチルエーテル	420
水	10,000 以上

(3) 吸湿性

25℃/80%RH 及び 30℃/90%RH に保存して、4 週間目まで経時的に重量変化を測定したが、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：168～172℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度

旋光性を示さない。

2. 吸光度

λ_{\max} : 251～255nm、307～311nm

[エタノール(99.5)溶液 (1 → 100000)]

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 309nm = 320～340 (エタノール (99.5))

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 安定性

本品は光、温度、湿度虐待及び室温長期保存により含量の低下を認めず、通常の保存状態では安定である。しかし、無色ガラスびんに入れ、直射日光下に放置すると黄色化を認めた。

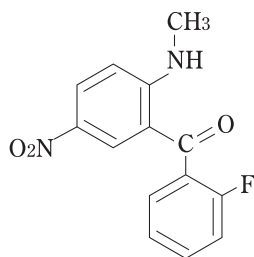
従って本品は直射日光を避けて保存すれば安定である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 苛酷試験による主な反応生成物

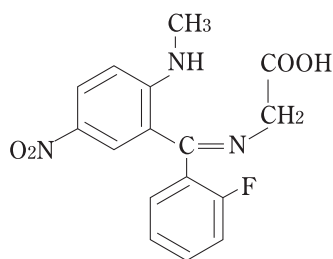
(1) 酸加水分解 (1mol/L HClを加え、水溶液中で1時間加熱)

2-メチルアミノ-5-ニトロ-2'-フルオロベンゾフェノン



(2) アルカリ加水分解 (1mol/L NaOHを加え、水溶液中で1時間加熱)

2-メチルアミノ- α -(2-フルオロフェニル)-5-ニトロベンジリデンアミノ酢酸



(3) 熱分解 (170℃)

分解物は認められなかった。

(4) 光分解 (フェードテスターにて8時間曝光)

構造不明の極微量分解物を認めた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方フルニトラゼパムの確認試験法による。

日本薬局方フルニトラゼパムの定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		サイレース錠 1mg	サイレース錠 2mg
外形	表		
	裏		
	側面		
直径 (mm)		7.1	9.1
質量 (mg)		107.0	211.5
厚さ (mm)		2.7	3.4
色		淡青色* 割線入り	淡青色* 割線入り

※フィルムコーティング内部（素錠）は青色

(3) 識別コード

サイレース錠 1mg：E 201

サイレース錠 2mg：E 202

(4) 製剤の物性

硬度：サイレース錠 1mg：20N 以上

サイレース錠 2mg：20N 以上

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サイレース錠 1mg	サイレース錠 2mg
有効成分	1錠中 フルニトラゼパム 1mg	1錠中 フルニトラゼパム 2mg
添加剤	青色1号、カルメロースカルシウム、ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖水和物、ヒプロメロース	青色1号、カルメロースカルシウム、ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖水和物、ヒプロメロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

サイレース錠 1mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
加速	40℃/75%RH	PTP + 紙箱	6 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
		ポリエチレン容器 + 紙箱	6 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40℃/75%RH	ポリエチレン容器 (密栓)	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)		いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	20,000lx	シャーレ (蓋)		60 時間*
	加温 加湿	30℃/90%RH 30℃/95%RH 40℃/90%RH 40℃/95%RH	グラシン分包 ポリセロ分包	1 カ月	性状
分割	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	20,000lx	シャーレ (蓋)		60 時間*

※ キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外照射エネルギー 200W・h/m²以上) 照射。

IV. 製剤に関する項目

サイレース錠 2mg

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果				
加速		40℃/75%RH	PTP+紙箱	6カ月	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。				
			ポリエチレン容器 +紙箱	6カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。				
無包装	温度	40℃/75%RH	ポリエチレン容器 (密栓)	3カ月	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。				
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)	3カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。				
	光	20,000lx	シャーレ (蓋)	60時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。				
分割	加温 加湿	30℃/90%RH 30℃/95%RH 40℃/90%RH 40℃/95%RH	グラシン分包 ポリセロ分包	1カ月	性状	5日、15日、30日の3ポイントで測定したところ、両保存品とも、湿度95%RH以上では15日後に錠剤表面の青み増加 (規格外)。				
			グラシン分包	30日間		性状	5日、30日の2ポイントで測定した。その結果、5日後では、30℃においては湿度90%RH以上で、40℃においては湿度85%RH以上で、錠剤表面の青み増加 (規格外)。また、30日後では、湿度80%RH以上においても錠剤表面の青み増加 (規格外)。			
分割	加温 加湿	30℃/80%RH 30℃/85%RH 30℃/90%RH 30℃/95%RH 40℃/80%RH 40℃/85%RH 40℃/90%RH 40℃/95%RH	ポリセロ分包		30日間		性状	1日、5日、15日、30日の4ポイントで測定した。その結果、5日後では、30℃においては湿度90%RH以上で、40℃においては湿度85%RH以上で、錠剤表面の青み増加 (規格外)。15日後では、湿度90%RH以上で、30日後では、湿度80%RH以上においても錠剤表面の青み増加 (規格外)。		
			湿度	25℃/75%RH		シャーレ (開放)		3カ月	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
			光	20,000lx		シャーレ (蓋)		60時間*	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。

* キセノンランプを60時間 (総照度120万lx・hr以上、総近紫外照射エネルギー200W・h/m²以上) 照射。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

サイレース錠 1mg、サイレース錠 2mg

日本薬局方外医薬品規格「フルニトラゼパム錠」溶出性による。

条件：回転数 毎分75回転、試験液 水

規格：45分 80%以上

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈サイレース錠 1mg〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]、500錠 [ボトル、バラ]、1,000錠 [10錠 (PTP)×100]

〈サイレース錠 2mg〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]、500錠 [ボトル、バラ]、1,000錠 [10錠 (PTP)×100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

サイレース錠 1mg・2mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

不眠症
麻酔前投薬

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常成人1回、フルニトラゼパムとして、0.5～2mgを就寝前又は手術前に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には1回1mgまでとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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)

本剤は睡眠導入剤であるため、不眠症には就寝の直前に服用させること。また、一過性前向き健忘、もうろう状態があらわれることがあるので、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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子7名を対象に、0.5mg単回投与より開始し漸増的に1mg、2mg、4mg^{注)}についての単回投与試験、ならびに就寝前2mg 7日間の反復投与試験を実施した。その結果、本剤の薬効に基づくと考えられる中枢神経系症状および鎮静・睡眠に起因すると考えられる血圧低下が血中濃度の推移とほぼ一致して発現、消失または回復した。その他有害な症状や臨床検査値の異常はみられなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人1回、フルニトラゼパムとして、0.5～2mgを就寝前又は手術前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には1回1mgまでとする。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・臨床効果

- ①不眠症患者を対象とした一般臨床試験で有効率 67.8% (521 例/769 例) の臨床効果が認められた¹⁴⁾。
- ②精神神経科又は内科領域で不眠を訴える患者を対象とした二重盲検試験及び手術前夜の前投薬としての二重盲検試験を行い本剤の有用性が認められた^{17)~21)}。

・無作為化並行用量反応試験

無作為化並行用量反応試験は行っていない。

〈臨床第Ⅱ相試験を含む一般臨床試験〉

精神神経科又は内科領域で不眠を訴える患者 769 例を対象に、フルニトラゼパムを症状に応じて 0.5mg から最高 6mg^{注)} にわたり投与した。その結果、1mg と 2mg 投与症例 (全体の 82.7%) における有効率はそれぞれ 75.7%、62.9% と、1mg の有効率が高かった。全体では、有効率 (有効以上) は 67.8% (521 例/769 例) と、優れた臨床効果が得られた。副作用は 25.7% (198 例/769 例) に発現したが、従来から報告されているベンゾジアゼピン系薬剤とほぼ同様の傾向を示し、精神神経系の副作用が多く、ほとんど軽度のものであった^{1)~16)}。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人 1 回、フルニトラゼパムとして、0.5~2mg を就寝前又は手術前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には 1 回 1mg までとする。」である。

・比較試験

精神神経科又は内科領域で不眠を訴える患者 635 例を対象に、ニトラゼパムあるいはプラセボを対照薬として二重盲検試験が行われた。その結果、各種睡眠障害に対して本剤はプラセボに比べ有意にすぐれた治療効果を示し、ニトラゼパムに比べても本剤は 1/5 量で同等ないし有意に優れた成績が得られた。また麻酔科における手術前投薬として 348 例を対象とした、フルラゼパムとの二重盲検試験においては、本剤は 1/15 量で有意に優れた入眠効果を示し、本剤の有効性が立証された^{17)~21)}。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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化合物、フルラゼパム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ミダゾラム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

大脳辺縁系及び視床下部

作用機序

抑制性のGABAニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA親和性を増大させることにより、GABAニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている²²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 睡眠作用

本薬は各種動物試験（マウス、ラット、ネコ、カニクイザル）において、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様の薬理的スペクトラム（静穏・馴化、睡眠誘起・睡眠増強、抗痙攣、筋弛緩作用等）を示したが、特に各種刺激によるネコ脳波覚醒反応を著明に抑制し、強力な睡眠作用が認められた。また本薬はカニクイザルを用いた試験においても睡眠作用が認められた²³⁾。

	動物種 (投与経路)	ED ₅₀ (mg/kg)	
		フルニトラゼパム	ニトラゼパム
睡眠増強作用 (メチルヘキサピタール)	マウス (経口)	0.11	
脳波覚醒反応の抑制	ネコ (静注)	0.1 で完全抑制	
抗痙攣作用 (メトラゾール)	マウス (経口)	0.20	0.42
	ラット (経口)	0.93	2.71
筋弛緩作用 (回転棒)	マウス (経口)	0.14	2.12

2. ヒト終夜脳波試験

健康成人男子に本剤 1mg 及び 2mg を経口投与したときの終夜脳波試験において、入眠潜時の短縮と全睡眠時間の延長が認められた²⁴⁾。

(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

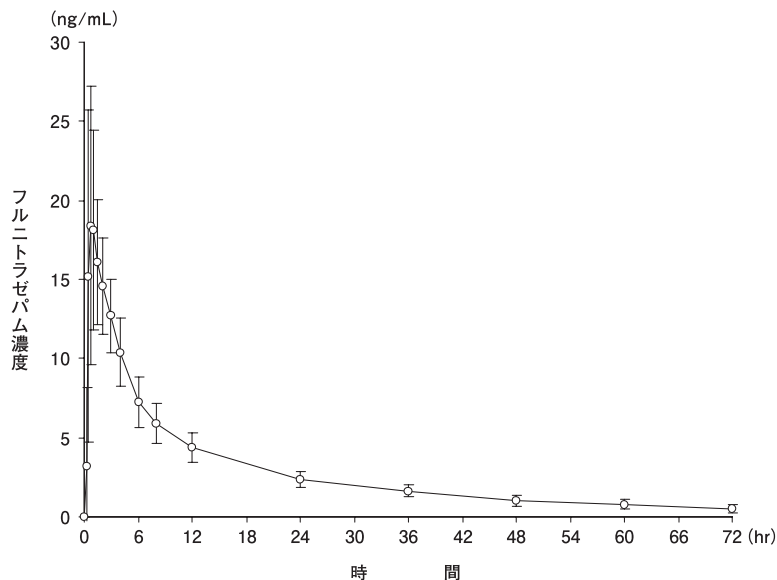
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験

健康成人男子を対象に、フルニトラゼパム 2mg を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった²⁵⁾。



健康成人におけるフルニトラゼパム 2mg 錠
経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

(Mean ± S.D., n = 48)

フルニトラゼパム 2mg 錠単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (hr)	AUC_{0-72hr} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
21.7 ± 6.73	0.75 (0.5 - 6.0)	203 ± 34.0	21.2 ± 4.90

Mean ± S.D., n = 48, ただし t_{\max} は中央値 (最小値 - 最大値)

2) 反復投与試験

健康成人男子 5 名にフルニトラゼパム 2mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与後 3 日から 5 日で定常状態に達し、その最高血中濃度は単回投与時の約 1.3 倍であった²⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

〈参考〉外国人データ

3-コンパートメントモデル (静脈内投与時)²⁷⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男子に 2mg 経口投与

$$K_{el} = 0.0345 / \text{hr}^{25)}$$

(4) クリアランス

健康成人男子に 2mg 経口投与

$$CL/F = 152 \text{ mL} / \text{min} \quad (\text{文献値より計算 } CL/F = \frac{D}{AUC_{0-\text{inf}}})^{25)}$$

(5) 分布容積

健康成人男子に 2mg 経口投与

$$V_d/F = 264 \text{ L} \quad (\text{文献値より計算 } V_d/F = \frac{D}{K_{el} \times AUC_{0-\text{inf}}})^{25)}$$

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

1. バイオアベイラビリティ

健康成人男子にフルニトラゼパム 2mg を経口投与と静脈内投与した場合の AUC より求めたバイオアベイラビリティは約 50%であった²⁶⁾。

2. 血中濃度時間曲線下面積 (AUC)

健康成人男子にフルニトラゼパム 2mg を経口投与した場合、未変化体の $AUC_{0-72\text{hr}}$ は $203 \pm 34.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ であった²⁵⁾。

〈参考〉

1. 吸収部位・経路

ラットに ^{14}C -フルニトラゼパムを $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 経口投与した場合、消化管よりきわめて速やかに吸収される。

2. 吸収率

ラットに ^{14}C -フルニトラゼパムを $1 \text{ mg} / \text{kg}$ 経口投与と静脈内投与した場合の血中総放射能活性の AUC より求めた吸収率は約 72%である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

〈参考〉

ラットに¹⁴C-フルニトラゼパム 1mg/kg を経口投与した場合の脳の放射活性濃度は、投与 1 時間後で 0.15 μg/g であり、血液中濃度 0.16 μg/g とほぼ同等であった²⁹⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠 14 日目及び 19 日目のラットに¹⁴C-フルニトラゼパム 5mg/kg を経口投与した場合の投与後 2 時間目の胎児の頭部、胴部及び母ラット血中の総放射能活性は以下の通りであった²⁸⁾。

投与時の妊娠日齢	放射活性濃度 (ng · eq/g)		
	胎児頭部	胎児胴部	母ラット血中
14 日目	205	254	516
19 日目	565	385	720

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉 外国人のデータ

妊婦に 2mg を経口投与した結果では、投与 11 時間後から 27 時間後にかけて乳汁中濃度は血漿中濃度より少し低い濃度で推移していた。

〈参考〉

母ラットに¹⁴C-フルニトラゼパム 5mg/kg を経口投与した結果では、乳汁中の総放射能活性は血液中の 45~68% で、ほぼ平行した経時的推移を示した。未変化体の乳汁中からの消失は早く 7 時間後にはほとんど検出されなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

雄ラットに ^{14}C -フルニトラゼパム $1\text{mg}/\text{kg}$ 及び $5\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与した後、経時的に各臓器、組織中の放射活性を測定した。

消化管内容物、肝臓にきわめて高い放射活性が、脂肪（特に褐色脂肪）、副腎、腎臓にもやや高い放射活性が認められた。

組織中濃度 ($\mu\text{g} \cdot \text{eq}/\text{g}$)

臓器	投与後時間			
	1時間*	3時間*	6時間**	24時間*
血液	0.16 ± 0.04	0.11 ± 0.06	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.00
脳	0.15 ± 0.06	0.08 ± 0.06	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.00
脳下垂体	0.30	N.M.	N.M.	N.D.
甲状腺	0.48	N.M.	N.M.	0.01
胸腺	0.17 ± 0.05	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.00 ± 0.00
副腎	0.85 ± 0.18	N.M.	N.M.	0.01 ± 0.00
心臓	0.31 ± 0.10	0.18 ± 0.11	0.07 ± 0.05	0.00 ± 0.00
肺	0.28 ± 0.09	0.17 ± 0.09	0.08 ± 0.05	0.00 ± 0.00
肝臓	2.90 ± 0.27	1.96 ± 0.25	1.07 ± 0.37	0.16 ± 0.05
胃	27.7 ± 6.8	14.7 ± 1.5	1.23 ± 0.57	0.10 ± 0.07
腸	7.84 ± 1.78	11.3 ± 0.9	9.37 ± 0.31	0.49 ± 0.09
膵臓	0.33 ± 0.09	0.20 ± 0.17	0.09 ± 0.06	0.00 ± 0.00
脾臓	0.23 ± 0.07	0.12 ± 0.08	0.04 ± 0.04	0.00 ± 0.00
腎臓	0.91 ± 0.18	0.65 ± 0.31	0.30 ± 0.18	0.02 ± 0.01
眼球	0.07 ± 0.03	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00
精巣	0.14 ± 0.05	0.09 ± 0.05	0.04 ± 0.02	0.00 ± 0.00
筋	0.12 ± 0.04	0.09 ± 0.04	0.04 ± 0.04	0.00 ± 0.00
脂肪	0.81 ± 0.32	0.34 ± 0.26	0.16 ± 0.15	0.00 ± 0.00

* : Mean \pm S.E., (n=5)

** : Mean \pm S.E., (n=3)

N.D. 検出限界以下

N.M. 測定せず

$5\text{mg}/\text{kg}$ 経口投与においても $1\text{mg}/\text{kg}$ 投与と同様の結果が得られた²⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考〉外国人のデータ

フルニトラゼパム濃度が $1\sim 20\text{ng}/\text{mL}$ におけるヒト血漿蛋白との結合型の割合は $77.6\sim 79.6\%$ であった。

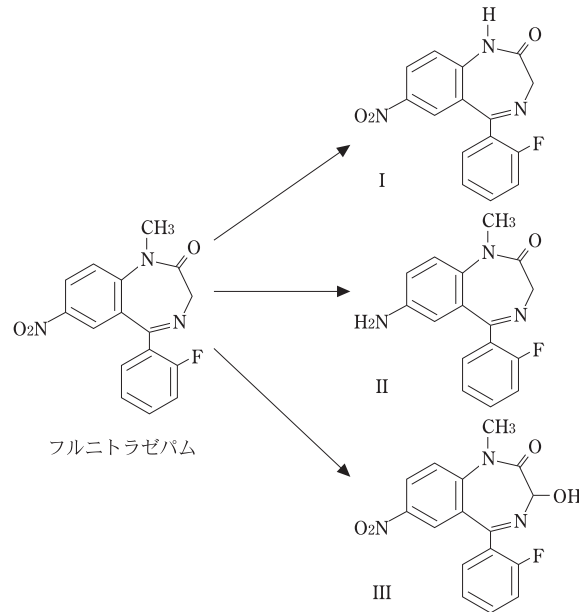
VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

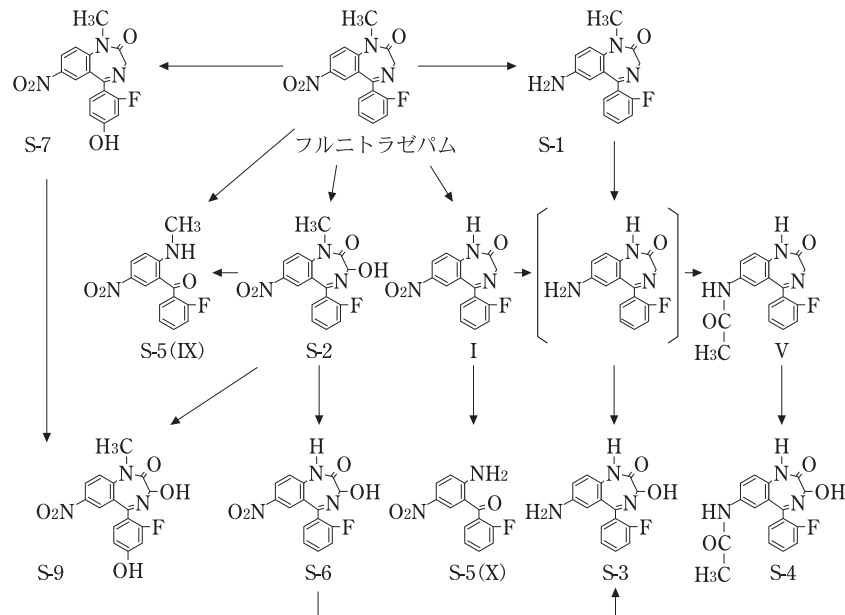
主として肝で代謝される。

ヒトにおける主要代謝産物は1-デスメチル体 (I)、7-アミノ体 (II)、3-ヒドロキシ体 (III) である²⁶⁾。



〈参考〉

ラットに ¹⁴C-フルニトラゼパム 1mg/kg 経口投与後の胆汁中代謝物パターン (S-2、7が主代謝物)³⁰⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果 約 50%²⁶⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性（未変化体に対する力価）

	メチルヘキサ ピタール 麻酔増強作用	抗メトラゾール 痙攣作用	筋弛緩作用	
			一般行動 観察法	回転棒法
1-デスメチル体	1/6	2/3	1/10	1/10
7-アミノ体	1/37	1/13	1/30	認めず

全て雄マウス²³⁾

毒性

ラット経口投与 LD₅₀ (mg/kg)

	雄	雌
1-デスメチル体	>5000	2430
7-アミノ体	864~518	1142

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ヒトでは尿中排泄が主である。

(2) 排泄率

健康成人男子5名にフルニトラゼパム 4mg^{注)}を単回経口投与後、72時間までの尿中に還元体(7-アミノ体)として投与量の8.6%、開環体及び水酸化体(3-ヒドロキシ体)として4.7%が排泄された²⁶⁾。

注) 4mg単回投与は承認外用量である。

〈参考〉外国人のデータ

健康成人に2.6mg経口投与168時間迄の尿中排泄率は80~90%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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 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。]

2.3 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)

2.1 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

2.2 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。

ベンゾジアゼピン系薬剤は弱い抗コリン作用を有するため、眼圧が上昇するおそれがあるので、禁忌としている。

急性閉塞隅角緑内障とは瞳孔と角膜側方部とのなす角（隅角）が狭くなっている（10～20度）病態である。抗コリン作用などにより瞳孔が拡大すると、隅角がさらに狭くなり、眼房水が流出路に到達できなくなり、眼圧が上昇する。

2.3 ベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩作用を有するため、重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがあるので、禁忌としている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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、自動車の運転等の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。

8.2 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。[11.1.1 参照]

(解説)

「Ⅷ.-8.-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。投与する場合には、少量から投与を開始するなど注意すること。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。[11.1.3 参照]

9.1.2 衰弱患者

少量から投与を開始するなど注意すること。

9.1.3 心障害のある患者

少量から投与を開始するなど注意すること。呼吸抑制があらわれやすい。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

少量から投与を開始するなど注意すること。作用が強くあらわれやすい。

(解説)

9.1.1 炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。

ベンゾジアゼピン系薬剤はまれに呼吸抑制があらわれることがあるので、呼吸機能が高度に低下している患者には投与しないことが望ましい。

呼吸不全により、動脈血のpHの低下と炭酸ガスの蓄積が起こり（呼吸性アシドーシス）、うっ血乳頭、頭痛、意識障害などの精神症状や循環障害を起こすものを炭酸ガス中毒という。さらに高度の呼吸性アシドーシス、意識障害及び自発呼吸の減弱を起こしたものを炭酸ガスナルコーシスといい、動脈血炭酸ガス分圧が正常（40mmHg）の3倍になると、昏睡状態になる。

9.1.2 一般に諸臓器の機能が低下しているため、作用が強くあらわれやすい。

9.1.3 呼吸抑制があらわれやすい。

9.1.4 本剤に対する感受性が増大するといわれており、作用が強くあらわれるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

少量から投与を開始するなど注意すること。

(解説)

腎障害のある患者は本剤の代謝や排泄が遅延し、作用が必要以上に強くあらわれたり、持続するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

少量から投与を開始するなど注意すること。

(解説)

肝障害のある患者は本剤の代謝や排泄が遅延し、作用が必要以上に強くあらわれたり、持続するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

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。

9.5.1 妊娠動物（ラット）に投与した実験で、50mg/kgの用量で催奇形作用が認められている。

9.5.2 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等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。

9.5.3 ベンゾジアゼピン系化合物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化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.4 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化合物で報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

9.6.1 ヒト母乳中へ移行することが報告されており、また、新生児の黄疸を増強する可能性がある。

9.6.2 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）で報告されている。

(7) 小児等

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。

（解説）

使用経験が少ない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど注意すること。運動失調、意識障害等の中枢神経抑制症状があらわれやすい。[11.1.7 参照]

（解説）

運動失調、意識障害等の中枢神経抑制症状があらわれやすい。

（「V. -3. 用法及び用量」の項参照）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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
アルコール (飲酒)	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。アルコールとの併用は避けることが望ましい。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強するおそれがある。
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 鎮痛薬 麻酔薬 等		
モノアミン酸化酵素阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
シメチジン	本剤の中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	シメチジンが肝薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害するため本剤の血中濃度が上昇する。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

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中止により、痙攣発作、せん妄、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。[8.2 参照]

11.1.2 刺激興奮、錯乱（いずれも頻度不明）

11.1.3 呼吸抑制（0.1%未満）、炭酸ガスナルコーシス（頻度不明）

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、換気をはかるなど適切な処置を講ずること。[9.1.1 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.6 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

他の抗精神病薬等との併用により悪性症候群があらわれたとの報告がある。高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 意識障害（頻度不明）

うとうと状態から昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、注意すること。特に高齢者においてあらわれやすいので、慎重に投与すること。[9.8 参照]

11.1.8 一過性前向性健忘、もうろう状態（いずれも頻度不明）

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系	ふらつき、眠気	頭痛、めまい、頭がボーッとする、運動失調、頭重	失調性歩行、不快感、焦躁感、不安感、しびれ感、耳鳴り、動作緩慢、酩酊感、振戦、構音障害、記憶力の低下
肝臓		AST、ALTの上昇	Al-P、LDHの上昇
腎臓			BUNの上昇
血液			白血球減少、血小板減少、貧血
循環器			動悸、血圧低下
消化器		口渇	食欲不振、胃不快感、下痢、便秘、腹痛、嘔吐、舌のあれ、胸やけ、流涎、口の苦味
過敏症			発疹
その他	倦怠感	脱力感、尿失禁	発汗、いびき、顔面潮紅、顔面浮腫、頻尿、排尿困難

注) 発現頻度は製造販売後調査を含む。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

調査施設数	1,073
調査症例数	13,205
副作用発現症例数	792
副作用発現件数	1,181
副作用発現症例率(%)	6.00

副作用の種類	発現件数	副作用の種類	発現件数
〔皮膚・皮膚付属器障害〕	—	〔自律神経系障害〕	—
蕁麻疹	2 (0.02)	寝汗	1 (0.01)
発疹	6 (0.05)	発汗	5 (0.04)
〔中枢・末梢神経系障害〕	—	〔視覚障害〕	—
動作緩慢	2 (0.02)	目のちらつき	1 (0.01)
失調	3 (0.02)	(光ってまぶしく見える)	
構音障害	1 (0.01)	〔聴覚・前庭障害〕	—
意識障害	2 (0.02)	耳鳴	2 (0.02)
覚醒困難	1 (0.01)	〔その他の特殊感覚障害〕	—
酩酊感	2 (0.02)	苦味	1 (0.01)
振戦	2 (0.02)	〔代謝・栄養障害〕	—
頭痛	68 (0.51)	A l - P 上昇	10 (0.08)
頭重	19 (0.14)	L D H 上昇	1 (0.01)
頭部圧迫感	1 (0.01)	尿糖陽性	1 (0.01)
頭がボーッとする	26 (0.20)	〔心・血管障害(一般)〕	—
舌のしびれ	1 (0.01)	血圧低下	3 (0.02)
舌のもつれ	2 (0.02)	〔心拍数・心リズム障害〕	—
しびれ感	3 (0.02)	動悸	10 (0.08)
筋弛緩	2 (0.02)	心悸亢進	1 (0.01)
失調性歩行	9 (0.07)	〔呼吸器系障害〕	—
めまい	46 (0.35)	呼吸抑制	1 (0.01)
ふらつき(感)	250 (1.89)	いびき	4 (0.03)
運動失調	20 (0.15)		
下肢神経痛	1 (0.01)		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現件数	副作用の種類	発現件数
〔精神障害〕	—	〔肝臓・胆管系障害〕	—
あ く び	1 (0.01)	A S T 上 昇	26 (0.20)
眠 気	239 (1.81)	A L T 上 昇	40 (0.30)
健 忘 (症)	1 (0.01)	ビリルビン値上昇	1 (0.01)
幻 聴	1 (0.01)	ウロビリノーゲン陽性	2 (0.02)
記 憶 力 低 下	1 (0.01)	〔白血球・網内系障害〕	—
焦 燥 感	4 (0.03)	白血球減少 (症)	9 (0.07)
い ら い ら 感	2 (0.02)	白血球増多 (症)	11 (0.08)
興 奮	1 (0.01)	〔血小板・出血凝血障害〕	—
不 安	4 (0.03)	血小板減少 (症)	3 (0.02)
悪 夢	2 (0.02)	〔泌尿器系障害〕	—
気 分 高 揚	1 (0.01)	尿 失 禁	14 (0.11)
多 夢	1 (0.01)	尿 閉	1 (0.01)
夢 (幻) 譫 妄	1 (0.01)	排 尿 困 難	1 (0.01)
〔消化管障害〕	—	類 尿	2 (0.02)
嘔 気	11 (0.08)	B U N 上 昇	8 (0.06)
悪 心	1 (0.01)	〔赤血球障害〕	—
嘔 吐	2 (0.02)	赤血球増多症	1 (0.01)
下 痢	4 (0.03)	貧 血	1 (0.01)
口 渇	26 (0.20)	赤血球減少	6 (0.05)
し ゃ っ く り	1 (0.01)	ヘマトクリット値減少	3 (0.02)
胸 や や け	1 (0.01)	ヘモグロビン減少	5 (0.04)
食 欲 不 振	7 (0.05)	〔一般的全身障害〕	—
舌 荒 れ	2 (0.02)	顔 面 浮 腫	2 (0.02)
流 涎	1 (0.01)	眼 瞼 浮 腫	1 (0.01)
胃 痛	3 (0.02)	倦 怠 感	168 (1.27)
胃 不 快 感	6 (0.05)	易 疲 勞 感	1 (0.01)
便 秘	4 (0.03)	気 分 不 良	4 (0.03)
心 窩 部 痛	1 (0.01)	不 快 感	6 (0.05)
		顔 面 潮 紅	2 (0.02)
		脱 力 感	24 (0.18)

(1989年9月再審査終了時集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

うとうと状態から昏睡等の中枢神経抑制作用に基づく症状

13.2 処置

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を必ず読むこと。

(解説)

13.1 中枢神経系の抑制…意識レベルの低下、昏睡

呼吸器系の抑制…呼吸数の減少、一回換気量の低下、舌根沈下、気道閉塞
循環器系の抑制…血圧下降、ショック

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13.2 呼吸、脈拍、血圧を監視する。

1. 胃洗浄

一般的対症療法としては、投与直後に胃洗浄を行う。

2. 気道の確保

気道閉塞時には、枕をはずし、下顎を持ち上げて前頸部を伸長し、気道を確保するが、不十分な場合には気管挿管を行う。

3. 全身状態の改善

全身状態の改善には、糖液又は電解質輸液 500mL を点滴静注する。

4. 血圧降下に対する処置

血圧降下の改善には昇圧剤を点滴静注する。

ノルアドレナリンあるいは、ドパミン塩酸塩（ $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下では利尿効果、 $5\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ では心収縮力増加、 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上では末梢血管収縮作用）を投与する。

血圧降下が持続する場合には重曹の静注（1回 20～40mL）も有効である。

5. 薬物の排泄促進

薬物の排泄促進のために血液吸着、血液透析も有効なことがあるので、大量投与が疑われる時には血液吸着（活性炭）、血液透析の使用を考える。

6. 拮抗薬

ベンゾジアゼピン系薬剤の拮抗薬であるフルマゼニル（アネキセート[®]注射液 0.5mg、サンドファーマ）の静注は、ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静や呼吸抑制の改善に有効である。

通常 1～4 の処置で間に合うが、昏睡状態が持続する場合には 5～6 の処置を行う。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（解説）

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

フルニトラゼパムの呼吸、循環器系、自律神経末梢、平滑筋、排尿、電解質代謝、胆汁分泌、胃液分泌、ストレス潰瘍、唾液分泌、浸潤麻酔作用及び神経筋伝達に対する作用について検討した結果、軽度の血圧低下（イヌ、静注）、唾液分泌の抑制（イヌ、静注）、腸管輸送能の低下（マウス、経口）が認められた³¹⁾。

(3) 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

各投与経路におけるLD₅₀値をまとめると次の通りである³²⁾。

LD₅₀ (mg/kg)

動物	投与経路				
	性	経口	腹腔内	皮下	筋肉内
マウス (ICR系)	雄	1,550	1,050	>4,000	>2,000
	雌	1,200	1,080	>4,000	>2,000
ラット (SD系)	雄	415	1,300	>4,000	>2,000
	雌	450	1,060	>4,000	>2,000

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラット（SD系）に0.8、3.1、12.5、50、200mg/kg/日を13週間経口投与したところ50mg/kg以上で精巣等に軽度の異常所見が認められたが、50mg/kgでは休薬により回復した³³⁾。

2) 慢性毒性

ラット（SD系）に0.2、0.8、3.1、12.5、50mg/kg/日を12カ月間経口投与したところ、50mg/kgで精巣に異常を認めた以外、血液・血液生化学・尿所見及び主要臓器の病理組織学的所見において特記すべき異常所見は認められなかった³³⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラット（SD系）を用い、雄は交配前13週間、雌は交配前21日間及び妊娠後7日間に、1、5、25、50mg/kg/日を経口投与したところ、50mg/kgで妊娠率の低下、胎児の軽度の発育遅延が認められた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) 器官形成期投与試験

妊娠後7日～17日の器官形成期のラット（SD系）に1、5、25、50mg/kg/日を連続経口投与したところ、50mg/kgで胎児に対し催奇形作用が、25mg/kg以上で新生児に対し生存率の低下、体重の低下及び行動、学習能への影響が示唆された。

3) 周産期・授乳期投与試験

ラット（SD系）に妊娠後期（妊娠期間の1/3）から分娩後20日まで、1、5、25、100mg/kg/日を連続経口投与したところ、25mg/kg以上で母体の体重減少、分娩困難、哺育率の低下、新生児の発育遅延が認められたが、生殖能への影響は認められなかった³⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

フルニトラゼパムの免疫反応性を、モルモットを用いた能動感作試験、マウスにおけるIgE抗体産生能を指標としたラットPCAによる抗原性試験並びに*in vitro*系での受身凝集反応試験により検討したところ、いずれも陰性であった。これらの結果よりフルニトラゼパムは臨床上特に問題となるアレルギー反応を誘発する可能性はないものと考えられる。

2) 変異原性

Salmonella typhimurium TA100株で弱い変異原性が認められたが、マウスでの優性致死作用は認められなかった。

3) 依存性

アカゲザルでの試験の結果、ジアゼパムより弱い同程度の身体依存性及び精神依存性が認められた³⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：サイレース錠 1mg・錠 2mg

向精神薬（第二種）、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

有効成分：フルニトラゼパム

向精神薬（第二種）、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

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名
サイレース静注 2mg

同 効 薬

一 般 名	商 品 名
エスタゾラム	ユーロジン錠・散
フルラゼパム塩酸塩	ダルメートカプセル
ジアゼパム	セルシン錠・散・シロップ・注射液
〃	ホリゾン錠・散・注射液
トリアゾラム	ハルシオン錠
ニトラゼパム	ネルボン錠・散
〃	ベンザリン錠・細粒

等

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サイレース錠 1mg	1983年9月21日	15800AMZ00620000	1984年3月17日	1984年3月17日
サイレース錠 2mg		15800AMZ00621000		

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1991年3月6日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年間（1983年9月21日～1989年9月20日：終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされています。

13. 各種コード

包装	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
サイレース錠 1mg	1124 008F 1024	1124 008F 1024	1003826 01	611120087
PTP 100T				
PTP 1,000T バラ 500T				
サイレース錠 2mg	1124 008F 2020	1124 008F 2020	1003857 01	611120088
PTP 100T				
PTP 1,000T バラ 500T				

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|---|----------|
| 1) 村田忠良ら：診療と新薬, 1979 ; 16 (8) : 1987-2010 | SIL-0077 |
| 2) 石川幹雄ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (7) : 1945-1954 | SIL-0078 |
| 3) 福島 裕ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (11) : 3149-3154 | SIL-0079 |
| 4) 森 則夫ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (9) : 2487-2492 | SIL-0080 |
| 5) 伊藤 斉ら：診療と新薬, 1981 ; 18 (4) : 943-953 | SIL-0081 |
| 6) 藤波茂忠ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (7) : 1955-1966 | SIL-0082 |
| 7) 東本 務ら：診療と新薬, 1981 ; 18 (2) : 462-472 | SIL-0083 |
| 8) 佐藤寛一ら：臨牀と研究, 1981 ; 58 (9) : 3021-3028 | SIL-0084 |
| 9) 伊藤達彦ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (10) : 2777-2790 | SIL-0085 |
| 10) 工藤義雄ら：診療と新薬, 1980 ; 17 (12) : 3463-3482 | SIL-0086 |
| 11) 中野良平ら：診療と新薬, 1981 ; 18 (3) : 746-754 | SIL-0087 |
| 12) 山下元司ら：診療と新薬, 1981 ; 18 (2) : 453-461 | SIL-0088 |
| 13) 伊藤正敏ら：薬理と治療, 1980 ; 8 (11) : 4233-4243 | SIL-0089 |
| 14) 西園昌久ら：臨牀と研究, 1981 ; 58 (6) : 1901-1907 | SIL-0090 |
| 15) 斉藤敏二ら：診療と新薬, 1981 ; 58 (6) : 1901-1907 | SIL-0091 |
| 16) 木村政資ら：診療と新薬, 1983 ; 20 (10) : 2233-2244 | SIL-0092 |
| 17) 村田忠良ら：臨牀精神医学, 1981 ; 10 (6) : 767-782 | SIL-0093 |
| 18) 伊藤 斉ら：臨牀評価, 1981 ; 9 (3) : 733-767 | SIL-0094 |
| 19) 工藤義雄ら：医学のあゆみ, 1981 ; 119 (11) : 892-908 | SIL-0095 |
| 20) 木村政資ら：医学のあゆみ, 1982 ; 120 (6) : 702-719 | SIL-0096 |
| 21) 山村秀夫ら：臨牀と研究, 1981 ; 58 (8) : 2677-2686 | SIL-0097 |
| 22) 岡田敏一：神経精神薬理, 1980 ; 2 (1) : 5-16 | LEX-0159 |
| 23) 矢島 孝ら：応用薬理, 1981 ; 21 (1) : 123-142 | SIL-0054 |
| 24) 小鳥居湛ら：臨牀精神医学, 1980 ; 9 (5) : 621-628 | SIL-0057 |
| 25) 社内資料：サイレース錠の製剤間生物学的同等性試験成績 | SIL-0563 |
| 26) 深沢英雄ら：臨牀薬理, 1978 ; 9 (3) : 251-265 | SIL-0070 |
| 27) Kangas L., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1982 ; 20 (12) : 585-588 | SIL-0212 |
| 28) 立石 満ら：応用薬理, 1980 ; 19 (2) : 223-230 | SIL-0068 |
| 29) 立石 満ら：応用薬理, 1980 ; 19 (2) : 201-215 | SIL-0066 |
| 30) 立石 満ら：応用薬理, 1980 ; 19 (2) : 191-199 | SIL-0065 |
| 31) 石原高文ら：応用薬理, 1980 ; 19 (5) : 715-735 | SIL-0060 |
| 32) 宮川英一ら：基礎と臨牀, 1985 ; 19 (3) : 1277-1295 | SIL-0023 |
| 33) 渡辺武仁ら：基礎と臨牀, 1985 ; 19 (3) : 1313-1330 | SIL-0031 |
| 34) Suzuki Y., et al. : 基礎と臨牀, 1983 ; 17 (8) : 2585-2593 | SIL-0237 |
| 35) 柳田知司ら：実中研・前臨牀研究報, 1981 ; 7 (1) : 37-42 | SIL-0043 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2016年9月現在、ドイツで販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

国内における妊婦等に関する記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

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。

9.5.1 妊娠動物（ラット）に投与した実験で、50mg/kgの用量で催奇形作用が認められている。

9.5.2 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等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。

9.5.3 ベンゾジアゼピン系化合物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化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.4 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化合物で報告されている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

9.6.1 ヒト母乳中へ移行することが報告されており、また、新生児の黄疸を増強する可能性がある。

9.6.2 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）で報告されている。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C

(2017年3月現在)

参考：分類の概要

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

