

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

不眠症治療剤

フルラゼパム塩酸塩カプセル

ダルメート[®]カプセル15

Dalmate[®] Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	向精神薬(第三種) 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	1カプセル中、日局フルラゼパム塩酸塩15mgを含有する。
一般名	和名：フルラゼパム塩酸塩(JAN) 洋名：FlurazepamHydrochloride(JAN)
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：1975年4月25日 薬価基準収載年月日：1975年9月22日 販売開始年月日：2002年2月18日
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 https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2022年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	11
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	11
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	11
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬理作用	13
6. RMPの概要	2	VII. 薬物動態に関する項目	14
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移	14
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	15
2. 一般名	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	15
3. 構造式又は示性式	3	4. 吸収	15
4. 分子式及び分子量	3	5. 分布	15
5. 化学名(命名法)又は本質	4	6. 代謝	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	7. 排泄	17
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	18
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	10. 特定の背景を有する患者	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	11. その他	18
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 剤形	7	1. 警告内容とその理由	19
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 力価	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	21
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	22
9. 溶出性	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
10. 容器・包装	10	10. 過量投与	24
11. 別途提供される資材類	10	11. 適用上の注意	24
12. その他	10	12. その他の注意	25
V. 治療に関する項目	11		
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		

IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 薬理試験.....	26
2. 毒性試験.....	26
X. 管理的事項に関する項目	28
1. 規制区分.....	28
2. 有効期間.....	28
3. 包装状態での貯法.....	28
4. 取扱い上の注意.....	28
5. 患者向け資材.....	28
6. 同一成分・同効薬.....	28
7. 国際誕生年月日.....	28
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.....	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	29
11. 再審査期間.....	29
12. 投薬期間制限に関する情報.....	29
13. 各種コード.....	29
14. 保険給付上の注意.....	29
X I. 文献	30
1. 引用文献.....	30
2. その他の参考文献.....	30
X II. 参考資料	31
1. 主な外国での発売状況.....	31
2. 海外における臨床支援情報.....	31
X III. 備考	32
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.....	32
2. その他の関連資料.....	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1975年(昭和50年)に日本ロシュ株式会社(現 中外製薬株式会社)がダルメートカプセル15の商品名で発売した。共和薬品工業株式会社は2002年(平成14年)1月に、日本ロシュ株式会社が製造販売していたダルメートカプセル15の承認を承継し、同年2月に同一商品名で製造販売することとなった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本薬はプロドラッグで、経口投与後、胃腸管で速やかに吸収され、活性代謝物である *N*-脱アルキル化体の形で循環血中に出現する¹⁾。
- (2) 長時間作用型のベンゾジアゼピン系睡眠薬である²⁾。
- (3) 入眠障害、熟眠障害および早朝覚醒などいずれのタイプの不眠症にも有効である³⁾。
- (4) 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^{4,5)}。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (5) 主な副作用は、昼間の眠気、ふらつき、倦怠感、頭重、口渇等である。(「VIII.8.副作用」の項参照)
- (6) 重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

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

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

ダルメート® カプセル 15

(2) 洋名

Dalmate® Capsules

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フルラゼパム塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

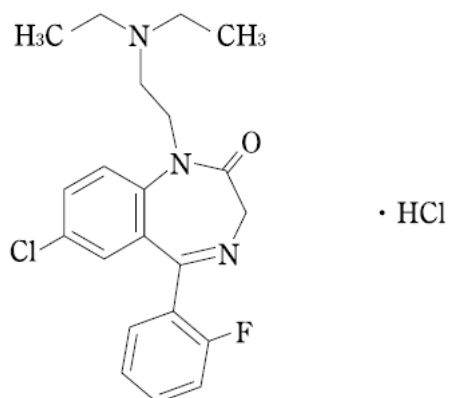
Flurazepam Hydrochloride(JAN、USP)

Flurazepam(INN)

(3) ステム(s t e m)

ジアゼパム誘導体：-azepam(x)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₃ClFN₃O · HCl

分子量：424.34

5. 化学名(命名法)又は本質

7-Chloro-1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin
-2-one monohydrochloride(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
においはなく、味は苦い³⁾。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
水 エタノール(95) エタノール(99.5) 酢酸(100)	溶けやすい

ジメチルホルムアミド、無水酢酸に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。¹⁾
溶解度(37℃)⁶⁾：pH1.2：1.0 g/mL以上、pH4.0：1.0 g/mL以上、pH6.8：1.0 g/mL以上、
水：1.0 g/mL以上

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 197℃(分解)。

(5) 酸塩基解離定数⁶⁾

pK_{a1} ：約 1.5

pK_{a2} ：約 8.5

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

pH：本品 1.0 g を水 20 mL に溶かした液の pH は 5.0 ～ 6.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性⁷⁾

フルラゼパム塩酸塩で実施した長期保存試験及び苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

[試験項目：性状、定量試験、乾燥減量、確認試験]

		温度	湿度	光	期間	結果
長期保存試験		室温	瓶気密	遮光	6,12 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	瓶気密	遮光	1,3,6 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃	50%RH	遮光	0.5,1,3 ヶ月	変化なし
		40℃	50%RH	遮光	0.5,1,3 ヶ月	変化なし
		40℃	90%RH	遮光	0.5,1,3 ヶ月	0.5 ヶ月：著しい水分の増加 3 ヶ月後：外観変化(黄色の液状)
	光	室温	55～60%RH	室内散乱光	0.5,1,3 ヶ月	変化なし
		—	—	キセノンランプ	1,2,3 日	3 日：外観変化(わずかに黄色味増)
		—	—	太陽光	1,2,3 時間	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「フルラゼパム塩酸塩」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応

定量法：日本薬局方「フルラゼパム塩酸塩」による

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 21.22 mg C₂₁H₂₃ClFN₃O · HCl)

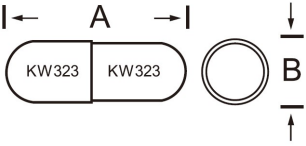
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ダルメートカプセル 15	
色調	キャップ：濃青色 ボディ：白色	
外形		
大きさ	A	約 14.6 mm
	B	約 5.3 mm
号数	4	
質量	約 190 mg	
識別コード	KW323	

カプセルの内容物は、白色～帯微黄白色の粉末である。

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

カプセル剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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	ダルメートカプセル 15
有効成分	1 カプセル中、日局フルラゼパム塩酸塩 15mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、青色 1 号、赤色 3 号、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性⁸⁾

ダルメートカプセル 15

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
室温(成り行き 温度・湿度)	PTP包装、 バラ包装	60ヶ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内

※PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔

バラ包装：褐色ガラス瓶

(2) 無包装下での安定性⁹⁾

ダルメートカプセル 15

保存条件		保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
湿度	25±1℃、 50%RH	遮光・開放	360 日間	性状、崩壊性、定量法、確認試験	規格内
	25±1℃、 80±3%RH	遮光・開放	180 日間	性状、崩壊性、定量法、確認試験	90 日目：規格内 180 日目：性状(内容物の黄変)と確認試験で規格外
	40±1℃、 50%RH	遮光・開放	180 日間	性状、崩壊性、定量法、確認試験	規格内
温度	40±1℃	遮光・ 気密容器	180 日間	性状、崩壊性、定量法、確認試験	規格内
光	太陽光線	気密容器	30 日間	性状、崩壊性、定量法、確認試験	10 日目：規格内 20 日目：確認試験で規格外
室内	室内散乱光、 1000 lx、室温	PTP 包装品	90 日間	性状、崩壊性、定量法、確認試験	規格内

(3) その他の安定性

該当資料なし

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(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性¹⁰⁾

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められた塩酸フルラゼパムカプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
15 mg	50 rpm	水	30 分	80%以上

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

100 カプセル[10 カプセル(PTP)×10]

1000 カプセル[瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミ箔、アルミニウム袋

バラ包装：褐色ガラス瓶(金属キャップ)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

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、1 ～ 2 カプセルを就寝前または手術前に経口投与する。ただし、フルラゼパム塩酸塩として、10 ～ 30mg とする。
なお、年齢・症状により、適宜増減する。

(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 >

- 7.1 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。

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

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<不眠症>

国内二重盲検比較試験(ニトラゼパムとの比較)

本剤の有効率は 62.4% (63/101 例)であった¹¹⁾。本剤の副作用発現率は 26.7% (27/101 例)であり、主な副作用は眠気、口渇、頭痛・頭重であった¹¹⁾。

<麻酔前投薬>

国内二重盲検比較試験(ニトラゼパムとの比較)

前夜睡眠効果による本剤の有効率は 76.1% (35/46 例)であった¹²⁾。本剤の副作用発現率は 8.7% (4/46 例)であり、副作用はふらつき、眠気であった¹²⁾。

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
該当資料なし

(7) その他

<不眠症>

国内一般臨床試験

有効率は 53.3% (245/460 例)であった¹³⁾。

<麻酔前投薬>

国内一般臨床試験

手術前夜の前投薬を対象とした臨床試験(二重盲検比較試験を含む)における有効率は 57.5% (164/285 例)であった^{13, 14, 12)}。

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睡眠薬：クアゼパム、ハロキサゾラム 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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^{4,5)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 睡眠作用

各種動物実験(マウス、ラット、ネコ、ウサギ)において他のベンゾジアゼピン系薬剤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、特にネコ、ウサギの脳波試験において著明な睡眠作用が認められた^{15,16)}。

2) ヒト終夜脳波試験

健常成人男女に本薬 15 mg 又は 30 mg を経口投与したとき、終夜脳波試験において睡眠導入時間の短縮、全睡眠時間の増加が認められたが、特に REM 睡眠に及ぼす影響は少なかった^{17,18)}。

(3) 作用発現時間・持続時間³⁾

作用発現時間：30 分程度

作用持続時間：6～8 時間程度

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³⁾

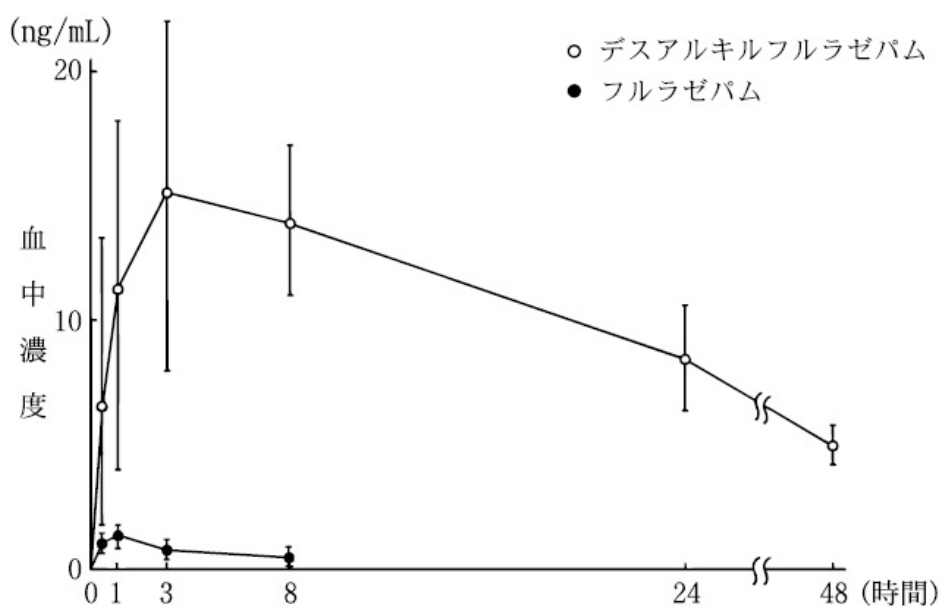
血清濃度：0.3 ～ 1.7 ng/mL

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

1) 健常成人男子 6 例にフルラゼパム塩酸塩 30mg を経口投与したとき、速やかに吸収され、未変化体の血清中濃度は約 1 時間後に最高 0.82 ～ 1.7 ng/mL に達し、半減期は平均 5.9 時間 (2.3 ～ 12 時間) であった。また、薬理活性のある代謝物デスアルキルフルラゼパムは投与後 1 ～ 8 時間で最高濃度 (11 ～ 25 ng/mL) に達し、その半減期は平均 23.6 時間 (14.5 ～ 42.0 時間) であった¹⁹⁾。

図. 未変化体及び活性代謝物の血中濃度



2) 健常成人 10 例における本剤の主代謝物であるデスアルキルフルラゼパムの半減期は平均 72 時間 (40 ～ 103 時間) であった²⁰⁾ (外国人データ)。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁾

全身クリアランスは 4.5 mL/min/kg である。

(5) 分布容積¹⁾

22 L/kg

(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⁾

胃腸管

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

通過する²⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等)の投与を受けた患者の中に奇形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) 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、頻脈等を起こすところが報告されている。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。

(3) 乳汁への移行性

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(ジアゼピン)で報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある。

(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>²¹⁾

ラットに 5-¹⁴C-flurazepam hydrochloride 5 mg/kg を経口投与したとき、30 分後に全肝臓中に投与放射能の 19.6% が分布し、肝臓、腸間脂肪、肺、腎臓、脾臓、心臓、睾丸、筋肉、骨と骨髄、血液、脳の順に濃度が高い傾向を示した。

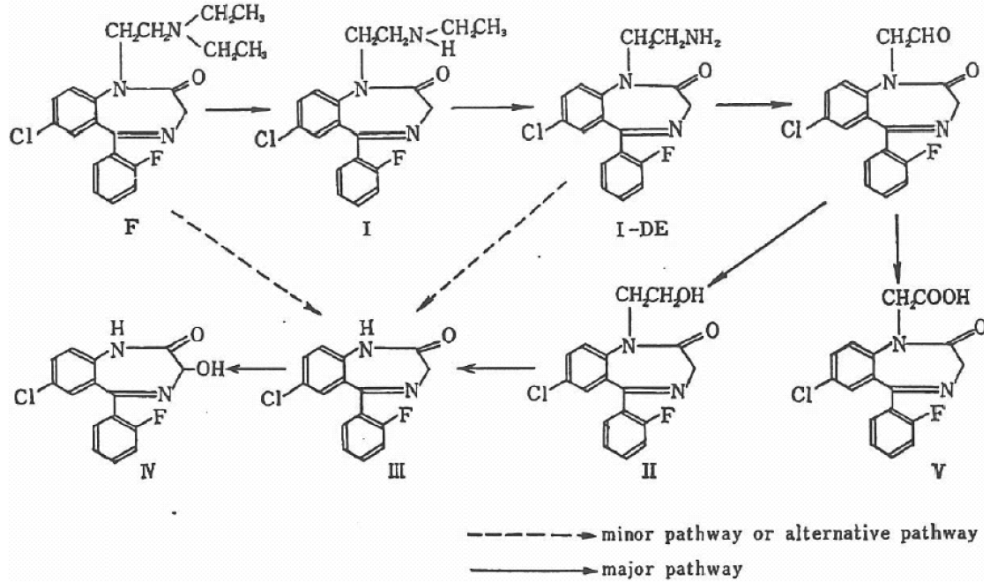
(6) 血漿蛋白結合率

活性代謝物(デスアルキルフルラゼパム)の血漿蛋白結合率は 96.6% である。¹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝経路¹⁹⁾：



F：フルラゼパム、 I：モノ脱エチル体、 I-DE：脱エチル体、 II：ヒドロキシエチル体、 III：脱アルキル体、 IV：脱アルキル 3-ヒドロキシル体、 V：酢酸体

尿中にはF、II、III、IV、Vが排泄された。

尿中主要代謝物はIIで排泄量の86%以上を占め、ヒトの代謝的特徴を示した。

III、IV、V、Fはそれぞれ排泄量の1.1～4.4%、2.9～8.5%、0.44～1.4%、0.14～0.59%であった。

II、IVのほとんどとIIIの一部はグルクロナイドとして、Vはすべて遊離型として尿中に排泄された。

(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物：デスアルキルフルラゼパム

7. 排泄

健常成人男子にフルラゼパム塩酸塩 30mg を経口投与したとき、48 時間までに投与量の 32 ～ 59% が大部分代謝物として尿中に排泄された¹⁹⁾。

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 本剤の成分又はベンゾジアゼピン系薬剤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。)
- 2.4 リトナビルを投与中の患者[10.1 参照]

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. 治療に関する項目」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

<効能共通>

- 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]

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、投与しないこと。また、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。[11.1.2 参照]

9.1.2 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。ジアゼパムで循環器への影響があらわれたとの報告がある。

9.1.3 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るおそれがある。

9.1.4 衰弱患者

少量から投与を開始するなど注意すること。

(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。作用が強くあらわれるおそれがある。

(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。作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(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 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等)の投与を受けた患者の中に奇形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。

9.5.2 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。

9.5.3 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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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)で報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

少量から投与を開始するなど注意すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。運動失調等の副作用が発現しやすい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア) [2.4 参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	リトナビルのチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

(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)	本剤の作用が増強・持続されることがある(服用した翌日の飲酒によっても発現する場合がある)。 アルコールとの併用は避けることが望ましい。	相加作用が発現することが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	相互に中枢作用を増強することがある。	相加作用が発現することが考えられる。
モノアミン酸化酵素阻害剤	相互に中枢作用を増強することがある。	相加作用が発現することが考えられる。
モノアミン酸化酵素阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞蹈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	本剤の作用が増強されることがある。	シメチジンが肝チトクローム P450 を阻害し、本剤の代謝を阻害するおそれがある。

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 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス(いずれも頻度不明)

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、換気を図るなど適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

11.1.3 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	0.5%以上	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	昼間の眠気 (2.1%)、ふらつき (1.8%)、頭重	眩暈、頭痛、不安感	焦躁感	
循環器			動悸	
肝臓				肝障害(ビリルビン、AST、ALTの上昇)
消化器	口渇	悪心	下痢、腹痛、食欲不振、口の苦み、嘔吐、唾液分泌過多	
過敏症			発疹	
骨格筋	倦怠感(1.1%)			
その他			発汗	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用調査終了時の項目別副作用発現率は次の通りである。

調査施設数①	1777
調査症例数②	9391
副作用発現症例数③	561
副作用発現件数④	754
副作用発現症例率(③/②×100)	5.97%
副作用の種類	副作用発現件数(%)
精神神経系	465(4.95)
昼間のねむけ	199(2.12)
ふらふら感	168(1.79)
倦怠感(脱力感)	107(1.14)
頭重	61(0.65)
眩暈	26(0.28)
頭痛	16(0.17)
頭がぼーっとする	16(0.17)
不安感	12(0.13)
焦躁感(いらいら)	5(0.05)
睡眠状態の悪化	5(0.05)
発汗	4(0.04)
手のしびれ感	1(0.01)
循環器	5(0.05)
動悸	4(0.04)
下肢の浮腫	1(0.01)

副作用の種類	副作用発現件数(%)
消化器	97(1.03)
口渇	54(0.58)
悪心	34(0.36)
下痢	7(0.07)
食欲不振	7(0.07)
口の苦み	7(0.07)
胃痛	4(0.04)
嘔吐	4(0.04)
腹痛	3(0.03)
唾液分泌過多	3(0.03)
過敏症	5(0.05)
発疹	5(0.05)
血液	1(0.01)
顆粒球減少	1(0.01)
その他	1(0.01)
頻尿	1(0.01)

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 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。

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。

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

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

急性毒性²²⁾

LD₅₀ 値(mg/kg)

動物・性	投与経路	経口	皮下	腹腔内	静脈内
	マウス (dd系)	♂	715.5	626.0	210.9
	♀	684.3	598.5	201.2	66.9
ラット (Wistar系)	♂	1046.0	1121.0	195.6	40.5
	♀	978.0	858.7	178.9	41.4

(2) 反復投与毒性試験²²⁾

1) Wistar系ラットに30日間連続経口投与〔3、11、37、129、450及び11→334（漸増）mg/kg/日〕したところ、大量投与群および漸増群で肝臓重量の増加などがみられたが、これらは休薬により回復がみられた。

2) Wistar系ラットにフルラゼパム塩酸塩3、40、120、360及び3→230（漸増）mg/kg/日を6ヵ月間連続経口投与した結果、120、360mg/kg投与群および漸増群に肝の脂肪沈着と細胞腫大、腎尿細管上皮の軽度空胞化がみられ、対象群を含めて脾の赤色髓うっ血が認められた。これらの変化は、総じて休薬後に回復し、いずれの臓器にも特記すべき異常所見は認められなかった。本慢性毒性試験における最大安全量は40mg/kg、最大耐量は120mg/kgと考えられた。

(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²²⁾

ICR系マウス、Wistar系ラットにフルラゼパム塩酸塩を、3、30及び100 mg/kgを経口投与した結果、ラットの100 mg/kg投与群にのみ妊娠中の母体体重増加抑制、生胎子の発育抑制および化骨化抑制、新生仔の平均産仔数の減少がみられたが、マウスでは各投与群に異常を認めず、マウス、ラットとも致死ならびに催奇形作用は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性²³⁾

アカゲザルでの試験の結果、他のベンゾジアゼピン系薬物と質的、量的に類似する依存性が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：向精神薬(第三種)
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)
有効成分：フルラゼパム塩酸塩 劇薬、向精神薬、習慣性医薬品

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

20. 取扱い上の注意

アルミピロー又はガラス瓶開封後は湿気を避けて遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし
同効薬：クアゼパム、ハロキサゾラム等

7. 国際誕生年月日

1962年

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

履歴	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
ダルメート カプセル 15	1975年4月25日	15000AMZ00211	1975年9月22日	1975年
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2002年2月18日

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

用法・用量変更

1998年6月17日：同一成分であるダルメートカプセル10が平成9年3月31日付で薬価基準より削除されたことに伴い、用法・用量の表現を改めた。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第75号(平成24年3月5日付)に基づき、1回30日分を限度として投薬する。

13. 各種コード

販売名	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
ダルメート カプセル15	1124002M2022	1124002M2022	100332102	611120015

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方 解説書. 廣川書店. 2021 : C-4910
- 2) 勝岡宏之, 他 : 医薬ジャーナル. 2001 ; 37 (8) : 2359-2365 (D-001109)
- 3) 堀岡正義, 他 : 新開発医薬品便覧第3版.じほう. 1983 : 25-27 (D-001110)
- 4) 中村圭二, 他 : ファルマシアレビュー. 1983 ; 10 : 85-99 (D-001119)
- 5) Möhler, H., et al. : The Benzodiazepines, ed. by Costa, E., Raven Press., New York. 1983 : 93-115 (D-001120)
- 6) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集. 薬事日報社 (D-001111)
- 7) 社内資料 : 安定性試験 (塩酸フルラゼパム)
- 8) 社内資料 : 安定性試験 (長期保存試験)
- 9) 社内資料 : 安定性試験 (無包装)
- 10) 社内資料 : 溶出試験
- 11) 木村政資, 他 : 医学のあゆみ. 1974 ; 89 (3) : 118-138 (D-001116)
- 12) 伊東和人, 他 : 薬理と治療. 1973 ; 1 (3) : 217-236 (D-001118)
- 13) 社内資料 : 臨床試験
- 14) 橘直矢, 他 : 医学のあゆみ. 1973 ; 87 (12) : 640-654 (D-001117)
- 15) 君島健次郎, 他 : 米子医学雑誌. 1972 ; 23 (1) : 63-72 (D-001121)
- 16) 橋本惟, 他 : 応用薬理. 1973 ; 7 (3) : 381-398 (D-001122)
- 17) Kales, A., et al. : Arch. Gen. Psychiat. 1970 ; 23 : 219-225 (PMID : 4318150) (D-001123)
- 18) 石山陽事, 他 : 臨床脳波. 1973 ; 15 : 625-632 (D-001124)
- 19) 長谷川護, 他 : 薬理と治療. 1973 ; 1 (3) : 56-64 (D-001125)
- 20) Eckert, M., et al. : Drugs Exptl. Clin. Res. 1983 ; 9 (1) : 77-84 (D-001126)
- 21) 西川隆, 他 : 薬学雑誌. 1973 ; 93 (2) : 226-231 (D-001127)
- 22) 小山薫, 他 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (12) : 2820-2845 (D-001129)
- 23) 社内資料 : 薬物依存性試験 (D-001130)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、梶じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内にカプセル剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ダルメートカプセル15：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし