

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

不眠症治療薬

フルニトラゼパム錠

フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」 フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」

Flunitrazepam Tablets「AMEL」

剤形	割線入りフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	向精神薬（第二種） 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	フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」： 1 錠中、日局フルニトラゼパム 1mg を含有する。 フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」： 1 錠中、日局フルニトラゼパム 2mg を含有する。
一般名	和名：フルニトラゼパム（JAN） 洋名：Flunitrazepam（JAN、INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」：1999 年 9 月 7 日 フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」：2002 年 2 月 20 日 薬価基準収載年月日： フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」：2000 年 7 月 7 日 フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」：2002 年 7 月 5 日 販売開始年月日： フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」：2000 年 7 月 7 日 フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」：2002 年 7 月 5 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 2023 年 11 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	15
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	15
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	15
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	17
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	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	17
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	17
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	18
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	20
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	20
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	21
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	21
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	10. 特定の背景を有する患者	21
IV. 製剤に関する項目	7	11. その他	21
1. 剤形	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 禁忌内容とその理由	22
4. 力価	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	22
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	22
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 重要な基本的注意とその理由	22
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
10. 容器・包装	13	7. 相互作用	24
11. 別途提供される資材類	14	8. 副作用	25
12. その他	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
V. 治療に関する項目	15	10. 過量投与	26
1. 効能又は効果	15	11. 適用上の注意	27
2. 効能又は効果に関連する注意	15	12. その他の注意	27

IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	29
1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
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	30
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	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30
X I. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
X II. 参考資料	32
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32
X III. 備考	33
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	33
2. その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルニトラゼパムは、アメリカ Hoffmann-La Roche 社が 1960 年代に合成した一連のベンゾジアゼピン系化合物について構造活性相関の研究を行い、強力な催眠・鎮静作用を有する本品を開発した。¹⁾

フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和 55 年 5 月 30 日 薬発第 698 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 11 年 9 月に承認を取得して翌年 7 月に上市した。

フルニトラゼパム錠 2mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 11 年 4 月 8 日 医薬発第 481 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 14 年 2 月に承認を取得して同年 7 月に上市した。

フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」、錠 2mg 「アメル」は、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 12 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 中枢における抑制性伝達物質 GABA の受容体には、GABA_A 受容体と GABA_B 受容体があるが、GABA_A 受容体は、GABA 結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、バルビツール酸誘導体結合部位、などからなる複合体を形成し、中央に Cl⁻を通す陰イオンチャネル(Cl⁻チャネル)が存在する。GABA がその結合部位に結合すると Cl⁻チャネルが開口し、それにより神経細胞は過分極し、神経機能の全般的な抑制がもたらされる。ベンゾジアゼピン系薬物がこの複合体の結合部位に結合すると、GABA による過分極誘起作用すなわち神経機能抑制作用を促進する¹⁾。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 重大な副作用として、依存性、刺激興奮、錯乱、呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、悪性症候群(Syndrome malin)、意識障害、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

フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」

フルニトラゼパム錠 2mg 「アメル」

(2) 洋名

Flunitrazepam Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「フルニトラゼパム」、共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フルニトラゼパム(JAN)

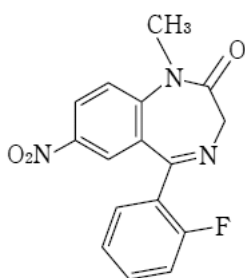
(2) 洋名(命名法)

Flunitrazepam(JAN,INN)

(3) ステム(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：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-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one(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～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局表現
酢酸(100)	溶けやすい
無水酢酸 アセトン	やや溶けやすい
エタノール(99.5) ジエチルエーテル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

溶解度(37℃)²⁾ : pH4.0 : 0.05 mg/mL、pH6.8 : 0.05 mg/mL、水 : 0.05 mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 168 ~ 172℃

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa : 2.23

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

pH2.6 から pH8.2 の範囲で安定である。強酸性及びアルカリ領域で分解する。
pH1.2 で分解する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「フルニトラゼパム」による

(1) 紫外可視吸光度測定法(極大吸収波長：253 nm 及び 309 nm 付近)

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

定量法：日本薬局方「フルニトラゼパム」による

電位差滴定法(0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 31.33 mg $C_{16}H_{12}FN_3O_3$)



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠		KW565 /1
	帯青白色	直径：約 7.1mm 厚さ：約 2.7mm 質量：約 104mg	
フルニトラゼパム錠 2mg 「アメル」	割線入りフィルムコーティング錠		KW566 /2
	帯青白色	直径：約 8.1mm 厚さ：約 4.0mm 質量：約 206mg	

※フィルムコーティング内部(素錠)は青色

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体、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	フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」	フルニトラゼパム錠 2mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局フルニトラゼパム 1mg を含有する。	1錠中、日局フルニトラゼパム 2mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、青色 1 号、含水二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、青色 1 号、含水二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(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

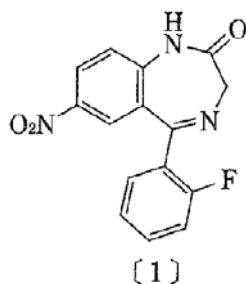
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

[1]を始めとしたいくつかの合成中間体や分解産物がある。



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性³⁾

フルニトラゼパム錠「アメル」(1mg、2mg)

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃、 75±5%RH	PTP包装、 バラ包装	6ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、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、アルミニウム袋
バラ包装：ポリエチレン瓶

(2) 無包装下での安定性⁴⁾

フルニトラゼパム錠「アメル」(1mg、2mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
温湿度なりゆき、 60万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

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

(1) 溶出挙動における類似性⁵⁾

フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」

医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付 医薬発審第634号)に基づき、フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」(試験製剤)及びサイレース錠 1mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法溶出試験法パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	75回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
75	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH4.0 pH6.8 水	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean±S.D.)

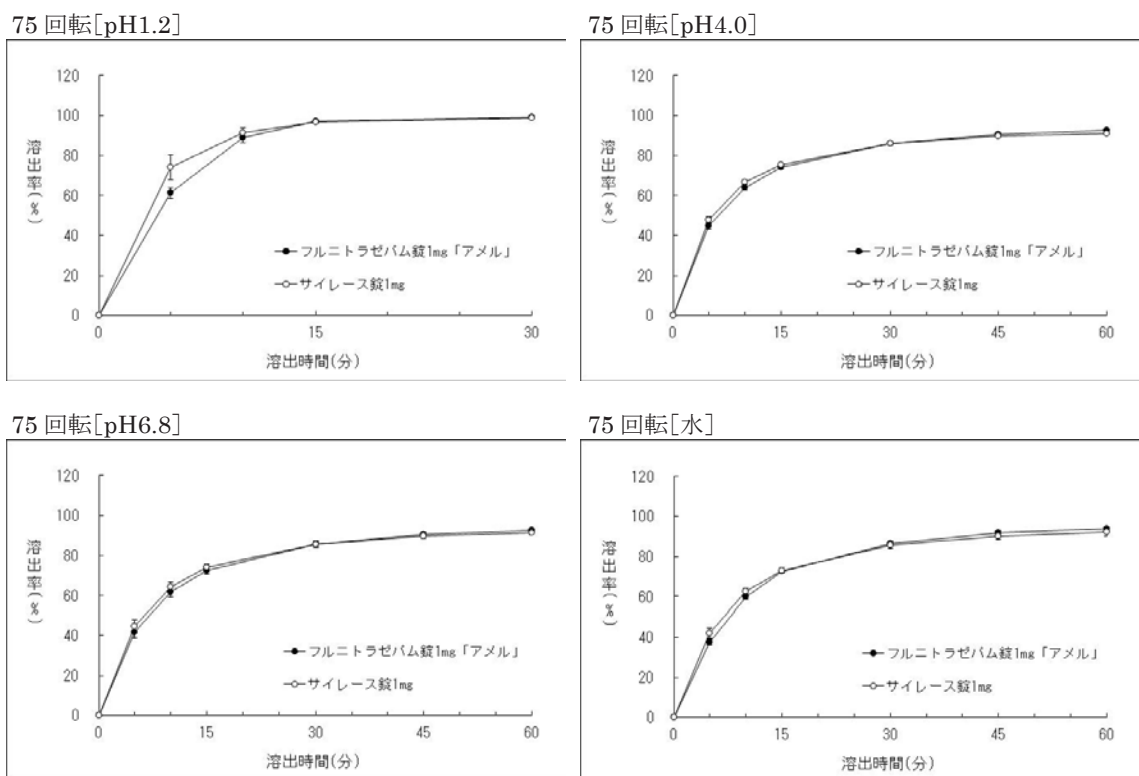


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	75	pH1.2	85%以上	15分	96.8	97.1	適合
		pH4.0	60%付近	10分	66.6	63.8	適合
			85%付近	30分	86.1	86.2	適合
		pH6.8	60%付近	10分	64.4	61.6	適合
			85%付近	30分	85.5	85.7	適合
		水	60%付近	10分	62.7	59.9	適合
			85%付近	30分	85.8	86.6	適合

フルニトラゼパム錠 2mg 「アメル」

医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付医薬発審第634号)に基づき、フルニトラゼパム錠 2mg 「アメル」(試験製剤)及びサイレース錠 2mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法溶出試験法パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	75回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

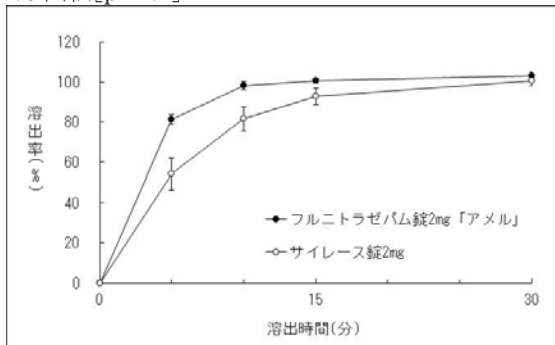
判定基準：

回転数	試験液	判定
75	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

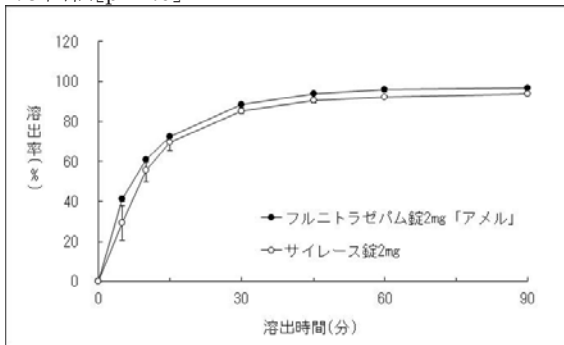
下記の溶出曲線及び試験結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

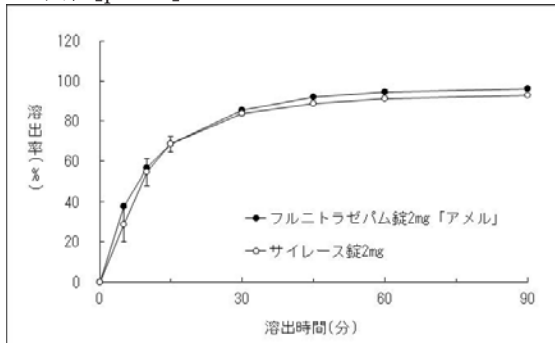
75 回転 [pH1.2]



75 回転 [pH4.0]



75 回転 [pH6.8]



75 回転 [水]

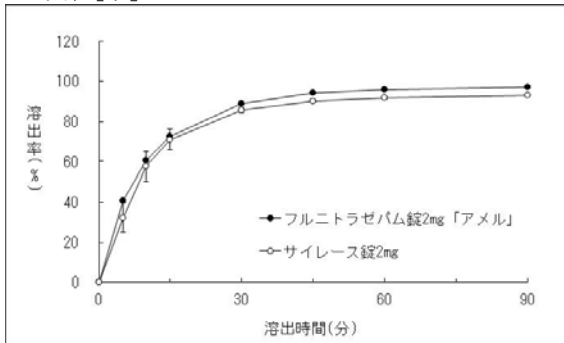


表. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	75	pH1.2	85%以上	15分	92.8	100.6	適合
		pH4.0	60%付近	10分	55.8	60.8	適合
			85%付近	30分	85.4	88.7	適合
		pH6.8	40%付近	5分	28.8	37.9	適合
			85%付近	30分	83.8	85.6	適合
		水	60%付近	10分	57.7	60.6	適合
			85%付近	30分	85.7	88.8	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたフルニトラゼパム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」	1 mg	75 rpm	水	45分	80%以上
フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」	2 mg	75 rpm	水	45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

〈フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

1,000錠[10錠(PTP)×100]

1,000錠[瓶、バラ]

〈フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

1,000錠[10錠(PTP)×100]

1,000錠[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+アルミニウム箔、アルミニウム袋

バラ包装 : ポリエチレン瓶(ポリエチレンキャップ)

PTP サイズ : 34×85.3 (mm)

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、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。

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

該当資料なし

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

該当しない

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

該当資料なし

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 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

中枢における抑制性伝達物質 GABA の受容体には、GABA_A 受容体と GABA_B 受容体があるが、GABA_A 受容体は、GABA 結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、バルビツール酸誘導体結合部位、などからなる複合体を形成し、中央に Cl⁻を通す陰イオンチャンネル (Cl⁻チャンネル) が存在する。GABA がその結合部位に結合すると Cl⁻チャンネルが開口し、それにより神経細胞は過分極し、神経機能の全般的な抑制がもたらされる。ベンゾジアゼピン系薬物がこの複合体の結合部位に結合すると、GABA による過分極誘起作用すなわち神経機能抑制作用を促進する¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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⁶⁾

フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」又はサイレース錠 1mg を健康成人男子 16 例(1 群 8 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 14 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にフルニトラゼパムとして 1 mg 含有するフルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」 2 錠又はサイレース錠 1mg 2 錠を、180 mL の水とともに単回経口投与した。 投与後 4 時間までは、絶食とし、また投薬より投薬後 10 時間目の採血までは横臥を禁じた。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、24、32 及び 48 時間後の 13 時点とした。 採血量は 1 回につき 7 mL とした。
分析法	ECD-GC 法

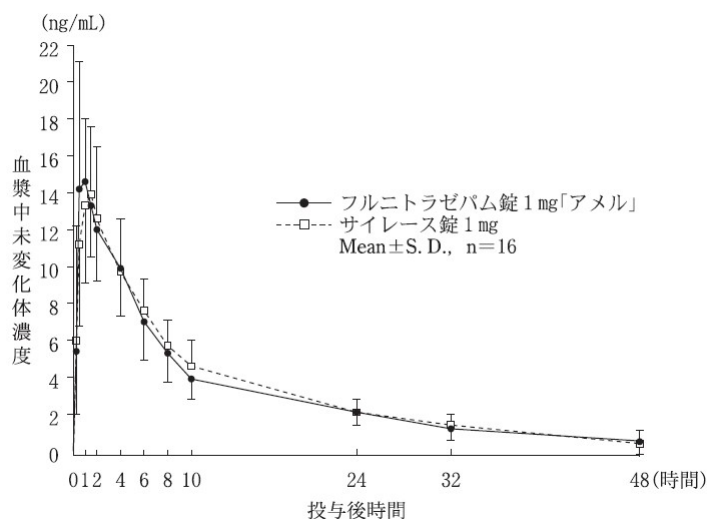
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→48) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」	151.8±33.7	17.0±5.7	1.34±1.11	α相：4.5±1.5 β相：19.3±14.5
サイレース錠 1mg	160.4±37.6	16.0±4.0	1.08±0.60	α相：5.0±1.7 β相：15.3±7.1

(Mean±S.D.,n=16)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC_(0→48)、Cmax とともに標準製剤の平均値の±20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→48)	Cmax
2 製剤間の平均値の差(%)	5.34	6.45
95%信頼区間(%)	$-13.21 \leq \delta \leq 13.21$	$-17.78 \leq \delta \leq 17.78$



なお、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。

(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⁾

3.5 mL/min/kg

(5) 分布容積¹⁾

3.3 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

バイオアベイラビリティ：約 85%¹⁾

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(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。

2) 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。

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化合物で報告されている。

〈参考：ラット〉

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

(3) 乳汁への移行性

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。

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。

(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

(6) 血漿蛋白結合率¹⁾

約 80%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

desmethyl 体：活性あり¹⁾

7. 排泄

経口投与後、未変化体は投与量の 1%以下しか尿中に排泄されず、大部分は 1-desmethyl 体、7-amino 体、3-hydroxy 体などの代謝物の形で排泄される。¹⁾

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。]

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

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。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。

(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。

(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。

(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 妊娠動物(ラット)に投与した実験で、50 mg/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。

(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]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の中樞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 一過性前向き健忘、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

	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、頭がボーっとする、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。

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。

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。

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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：向精神薬(第二種)
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：フルニトラゼパム 向精神薬

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

設定されていない

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
その他の患者向け資材：フルニトラゼパム錠「アメル」を服用される方へ
(参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者向けホームページ
<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：サイレース錠 1mg・2mg
同効薬 : エスタゾラム、ニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ジアゼパム
等

7. 国際誕生年月日

不明

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
フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」	1999年9月7日	21100AMZ00611	2000年7月7日	2000年7月7日
フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」	2002年2月20日	21400AMZ00103	2002年7月5日	2002年7月5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

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

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
フルニトラゼパム錠 1mg「アメル」	1124008F1016	1124008F1067	112089901	610444126
フルニトラゼパム錠 2mg「アメル」	1124008F2012	1124008F2047	114656101	610463174

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

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-4894
- 2) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集, 薬事日報社.
- 3) 社内資料：安定性試験(加速試験)
- 4) 社内資料：安定性試験(無包装)
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 6) 社内資料：生物学的同等性試験[錠 1mg]

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) 粉砕

フルニトラゼパム錠 1mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、28日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
性状	帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠	青色の粉末	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	93.0～107.0%	98.3	98.4	97.7

※1.3回の平均値(%)

フルニトラゼパム錠 2mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、28日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	28日目
性状	帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠	青色の粉末	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	93.0～107.0%	99.2	99.3	98.9

※1.3回の平均値(%)

(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4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

経管栄養用カテーテル(8 Fr.チューブ)

ガストロボタンフィーディングチューブ(18 Fr.チューブ)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま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：

フルニトラゼパム錠1mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8Fr.チューブ及び18Fr.ガストロボタンフィーディングチューブを通過した。

フルニトラゼパム錠2mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8Fr.チューブ及び18Fr.ガストロボタンフィーディングチューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし