2017年９月改訂（第６版）　　日本標準商品分類番号　871124

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

消化管機能安定剤

コレミナール®錠4mg
コレミナール®細粒1%

COREMINAL®

フルタゾラム製剤

剤形	錠４mg：フィルムコート錠 細粒１％：細粒剤
製剤の規制区分	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４mg：１錠中フルタゾラム４mg含有 細粒１％：１g中フルタゾラム10mg含有
一般名	和名：フルタゾラム 洋名：Flutazolam
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：2008年　3月13日（販売名変更） 薬価基準収載年月日：2008年　6月20日（販売名変更） 発売年月日：1988年　1月20日（錠４mg） 1987年11月18日（細粒１％）
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社　医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ：http://med.sawai.co.jp

本IFは2017年３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http://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。この変更にあわせて、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があり、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 1
　１．開発の経緯 1
　２．製品の治療学的・製剤学的特性..... 1

Ⅱ．名称に関する項目..... 2
　１．販売名 2
　２．一般名 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)..... 2
　６．慣用名、別名、略号、記号番号..... 3
　７．ＣＡＳ登録番号..... 3

Ⅲ．有効成分に関する項目..... 4
　１．物理化学的性質..... 4
　２．有効成分の各種条件下における安定性..... 5
　３．有効成分の確認試験法..... 5
　４．有効成分の定量法..... 5

Ⅳ．製剤に関する項目..... 6
　１．剤形 6
　２．製剤の組成 6
　３．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 7
　４．製剤の各種条件下における安定性..... 7
　５．調製法及び溶解後の安定性..... 8
　６．他剤との配合変化(物理化学的変化)..... 8
　７．溶出性 8
　８．生物学的試験法..... 10
　９．製剤中の有効成分の確認試験法..... 10
　10．製剤中の有効成分の定量法..... 10
　11．力価 10
　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

Ⅴ．治療に関する項目..... 11
　１．効能又は効果 11
　２．用法及び用量 11
　３．臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目..... 14
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 14
　２．薬理作用 14

Ⅶ．薬物動態に関する項目..... 17
　１．血中濃度の推移・測定法..... 17
　２．薬物速度論的パラメータ..... 17
　３．吸収 18
　４．分布 18
　５．代謝 19
　６．排泄 20
　７．トランスポーターに関する情報..... 20
　８．透析等による除去率..... 20

Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目 21
　１．警告内容とその理由 21
　２．禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 21
　３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 21
　４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 21
　５．慎重投与内容とその理由 21
　６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ... 22
　７．相互作用 22
　８．副作用 23
　９．高齢者への投与 26
　10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 26
　11．小児等への投与 26
　12．臨床検査結果に及ぼす影響 26
　13．過量投与 27
　14．適用上の注意 27
　15．その他の注意 27
　16．その他 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 30
　１．規制区分 30
　２．有効期間又は使用期限 30
　３．貯法・保存条件 30
　４．薬剤取扱い上の注意点 30
　５．承認条件等 30
　６．包装 30
　７．容器の材質 31
　８．同一成分・同効薬 31
　９．国際誕生年月日 31
　10．製造販売承認年月日及び承認番号 31
　11．薬価基準収載年月日 31
　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 31
　13．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 31
　14．再審査期間 32
　15．投薬期間制限医薬品に関する情報 32
　16．各種コード 32
　17．保険給付上の注意 32

XI．文献..... 33
　１．引用文献 33
　２．その他の参考文献 33

XII．参考資料..... 34
　１．主な外国での発売状況 34
　２．海外における臨床支援情報 34

XIII．備考 34
　その他の関連資料 34

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

コレミナール錠４mg/細粒１％は、フルタゾラムを含有する消化管機能安定剤である。

スイス国 F.Hoffmann-La Roche & Co.が1959年に1,4-ベンゾジアゼピン骨格を有するクロルジアゼポキシドを抗不安剤として開発して以来、世界各国で新規な置換基を有する誘導体あるいはその母核に異項環を縮合させた化合物が合成され、すでにジアゼパムを初めとして多数の1,4-ベンゾジアゼピン誘導体がそれぞれの特徴に基づいて臨床で使用されている。

三井製薬工業(株)(現：バイエル薬品株式会社)は、F.Hoffmann-La Roche & Co.が1970～71年に合成および抗不安剤としてのスクリーニングを行った一連の新規のオキサゾロ-1,4-ベンゾジアゼピン誘導体について研究していることを知り、同社にデータの開示を申し入れるとともに、1971年10月より同社との間でフルタゾラムの導入交渉を行い、1972年９月に技術導入契約を締結した。これにより、三井製薬工業(株)が我が国においてフルタゾラムの研究開発を進めるに至った。

発売後、10,024例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1992年６月に薬事法第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。

コレミナール錠４mg/細粒１％は、2005年10月１日に日本シエーリング(株)(現：バイエル薬品株式会社)より承継し、同日より当社にて販売を開始した。

また、本剤は、1987年５月に「コレミナール錠」、「コレミナール細粒」として承認され、「コレミナール錠」は1988年１月、「コレミナール細粒」は1987年11月に上市に至った。その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年９月19日付医薬発第935号)に基づき、2008年６月に「コレミナール錠４mg」及び「コレミナール細粒１％」に販売名を変更した。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

１)ベンゾジアゼピン系消化管機能安定剤である。

２)過敏性腸症候群、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍などの消化器系心身症に対して優れた効果がある。精神症状とともに消化器症状を改善する。(Ⅴ．-３．参照)

３)承認時及び市販後使用成績調査において11,011例中、副作用が報告されたのは179例(1.63%)で、主な副作用は眠気88件(0.80%)、口渇31件(0.28%)、めまい・ふらつき・たちくらみ18件(0.16%)等であった(再審査終了時)。

なお、重大な副作用として、依存症が報告されている。また、類薬の重大な副作用として、刺激興奮・錯乱が報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

1)和名

コレミナール錠４mg

コレミナール細粒１％

2)洋名

COREMINAL

3)名称の由来

胃腸症状を調整(CORRECT)するminor tranquilizerであることから命名した。

２．一般名

1)和名(命名法)

フルタゾラム(JAN)

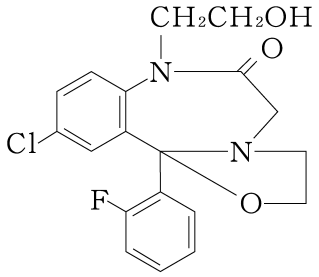
2)洋名(命名法)

Flutazolam(JAN、INN)

3)ステム

－azepam：diazepam系のトランキライザー、催眠鎮静剤

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{19}H_{18}ClFN_2O_3$

分子量：376.81

５．化学名(命名法)

10-Chloro-11b-(*o*-fluorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro-7-(2-hydroxyethyl)-oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-one

６．慣用名、別名、略号、記号番号

MPI-126

７．CAS登録番号

27060-91-9

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

1)外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

2)溶解性

酢酸(100)、エタノール(95)又はクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

溶媒	溶解度(mg/mL)	溶解性
クロロホルム	152	溶けやすい
エタノール(95)	137	〃
酢酸エチル	53	やや溶けやすい
アセトン	52	〃
ベンゼン	51	〃
メタノール	47	〃
0.1mol/L塩酸試液	15	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10	〃
石油エーテル	0.14	きわめて溶けにくい
希水酸化ナトリウム試液	0.08	ほとんど溶けない
水	0.07	〃

3)吸湿性

本品を温度30±２℃で湿度57%RH、75%RH及び100%RHの条件で240時間まで保存して吸湿率を測定したが、いずれの条件でも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：148～152℃

5)酸塩基解離定数

pKa＝5.40(22℃)(分光光度法)

6)分配係数

該当資料なし

7)その他の主な示性値

旋光度：11-b位に不斉炭素を持つが、クロロホルム、ジオキサン、ジメチルホルムアミド及びメタノール溶液はいずれも旋光性を示さないことから、本品はラセミ体と考えられる。

pH：7.56

吸光度：E(246nm)：295～315〔乾燥後、２mg、メタノール100mL〕

溶媒	吸収極大波長(nm)	比吸光度$E^{1\%}_{1cm}$	モル吸光係数 ε
メタノール	246	310	1.17×10^4
エタノール	247	305	1.15×10^4
クロロホルム	251	319	1.20×10^4

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温、遮光 室温、遮光	27ヵ月 〃	褐色ガラス瓶、密栓 褐色ガラス瓶、開放	変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	40℃・遮光 50℃・遮光 60℃・遮光	6ヵ月 〃 〃	褐色ガラス瓶、密栓 〃 〃	変化は認められなかった。
	湿度	30℃・75%RH 40℃・75%RH	6ヵ月 〃	ペトリ皿、開放 〃	変化は認められなかった。
	光	室内散乱光下	27ヵ月	無色透明ガラス瓶、開放	６ヵ月後に外観が微黄白色に変化したが、他の試験項目は変化なし。

試験項目：性状、確認試験、示性値、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量

３．有効成分の確認試験法

１)紫外線照射による蛍光の確認
２)ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応
３)フッ化物の定性反応
４)紫外可視吸光度測定法
５)赤外吸収スペクトル測定法

４．有効成分の定量法

電位差滴定法

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

1）剤形の区別、外観及び性状

販売名	コレミナール錠４mg	コレミナール細粒１％
成分・含量	１錠中 フルタゾラム ４mg	１g 中 フルタゾラム 10mg
色・剤形	黄色のフィルムコート錠	黄色の細粒剤
外形		
大きさ・重量	直径：7.0mm、厚さ：3.2mm、重さ：約 133mg	

2）製剤の物性

●コレミナール錠４mg

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第３部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。（水、30分：80％以上）

●コレミナール細粒１％

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第３部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。（水、30分：75％以上）

粒度試験：日局一般試験法 製剤の粒度の試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。（18号全通、30号残留５％以下、200号通過10％以下）

3）識別コード

●コレミナール錠４mg：SW COM

●コレミナール細粒１％：なし

4）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

２．製剤の組成

1）有効成分（活性成分）の含量

●コレミナール錠４mg：１錠中にフルタゾラム４mgを含有する。

●コレミナール細粒１％：１g中にフルタゾラム10mgを含有する。

2)添加物

●コレミナール錠４mg

添加物として、乳糖、ヒドロキシプロピルスターチ、リボフラビン、ヒプロメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、マクロゴール6000、カルナウバロウを含有する。

●コレミナール細粒１％

添加物として、乳糖、ヒドロキシプロピルスターチ、リボフラビン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートを含有する。

3)その他

該当資料なし

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

●コレミナール錠４mg

１)PTP包装品の安定性(長期保存試験)

コレミナール錠４mgをPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 ４年
性状	黄色のフィルムコート錠であった	同左
溶出試験	規格未設定のためデータなし	規格に適合
定量試験※	99.4	100.7

※：表示量に対する含有率(%)

２)無包装下の安定性

コレミナール錠４mgの無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	温度 (40℃３ヵ月)	湿度 (25℃75%RH ３ヵ月)	光 (総照射量 60万lx･hr)	なりゆき (室温散光下 25日)
性状	黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	8	7	7	8	8
崩壊試験	問題なし	問題なし	－	問題なし	問題なし
溶出試験	－	－	問題なし	－	－
定量試験※	100.0	100.4	101.5	100.5	100.0

日本病院薬剤師会編「錠剤･カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●コレミナール細粒１％

１）バラ包装品の安定性（長期保存試験）

コレミナール細粒１％をバラ包装（ポリエチレン瓶）したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 ４年
性状	黄色の細粒剤であった	同左
溶出試験	規格未設定のためデータなし	規格に適合
定量試験※	100.4	97.0

※：表示量に対する含有率（%）

２）無包装下の安定性

コレミナール細粒１％の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で含量低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 （40℃３ヵ月）	湿度 （25℃75%RH ３ヵ月）	光	
				総照射量 30万lx･hr	総照射量 60万lx･hr
性状	黄色の細粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	－	－	問題なし	問題なし	－
定量試験※	100.0	99.4	98.1	91.9	87.6

日本病院薬剤師会編「錠剤･カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率（%）

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（物理化学的変化）

該当資料なし

７．溶出性

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第３部に定められた規格に適合していることが確認されている。

●コレミナール錠４mg

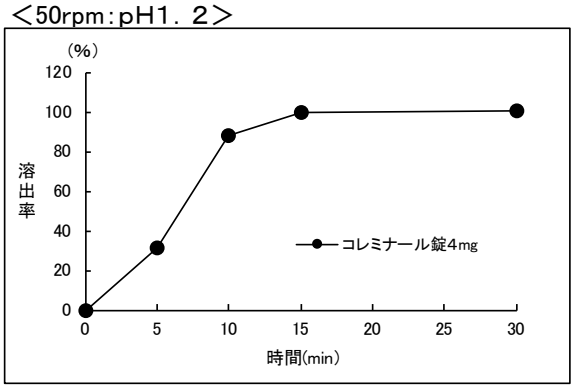
通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について」：平成16年４月12日 薬食審査発第0412007号	
試験条件	パドル法	50rpm（pH1.2、4.0、6.8、水）
試験回数	６ベッセル	

【結果及び考察】

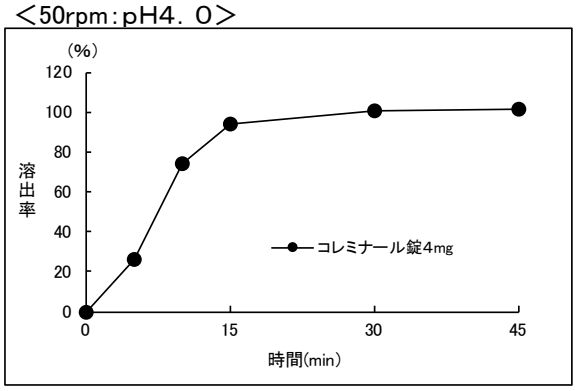
本剤は品質再評価時の標準製剤に指定されている。

（溶出曲線）

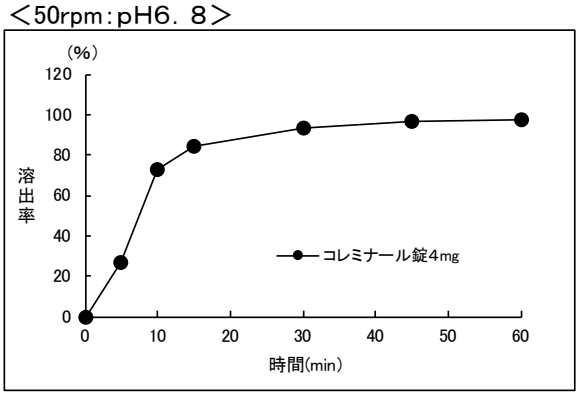
＜50rpm：pH1．2＞



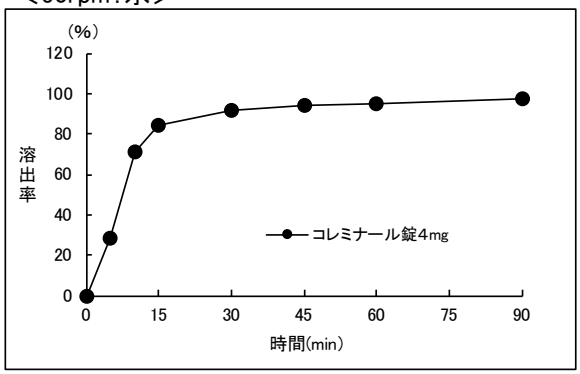
＜50rpm：pH4．0＞



＜50rpm：pH6．8＞



＜50rpm：水＞



●コレミナール細粒１％

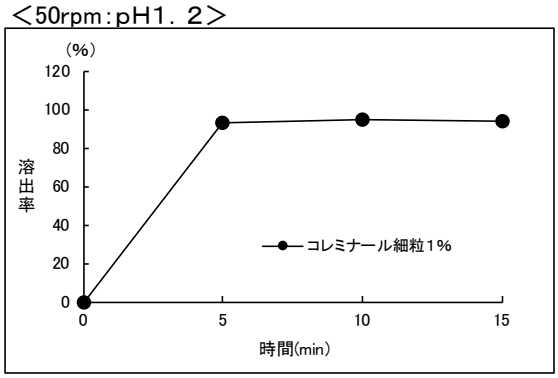
通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成13年12月13日　医薬審発第1642号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	６ベッセル	

【結果及び考察】

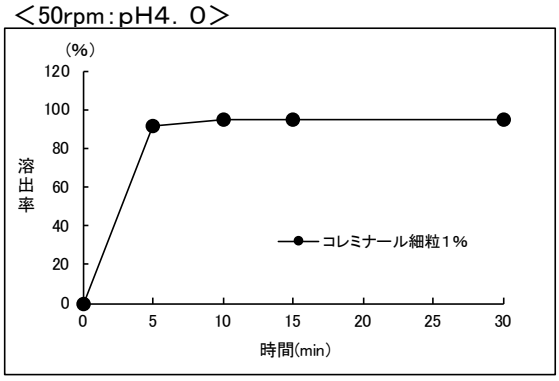
本剤は品質再評価時の標準製剤に指定されている。

（溶出曲線）

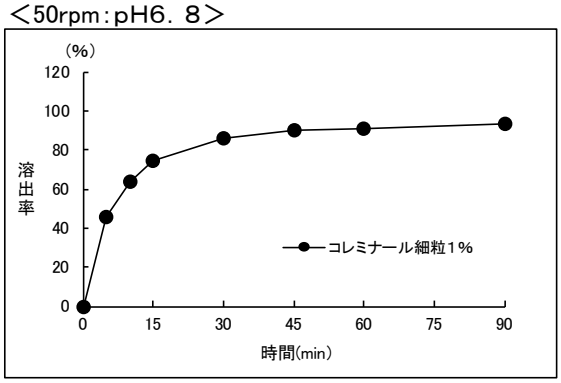
＜50rpm：pH1．2＞



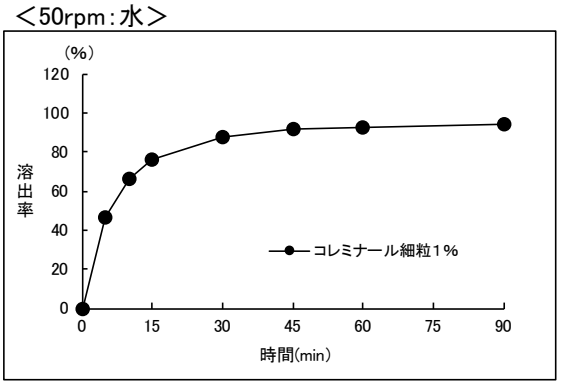
＜50rpm：pH4．0＞



＜50rpm：pH6．8＞



＜50rpm：水＞



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）紫外線照射による蛍光の確認

2）ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応

3）紫外可視吸光度測定法

10．製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11．力価

該当しない

12．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14．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

心身症(過敏性腸症候群、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ

２．用法及び用量

通常、成人にはフルタゾラムとして１日12mgを３回に分割経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

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

消化器系心身症618例についてカプセル剤で実施された二重盲検比較試験を含む16種の臨床試験の概要は次のとおりである。[1～6)]

１)消化器系の心身症

過敏性腸症候群、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍の消化器系心身症に対する有効率は有効以上62.9%(389/618)であった。

症状別には便通異常、腹痛、腹部膨満感・不快感、悪心・嘔吐等の消化器症状に効果を示した。

２)その他

呼吸・循環器系の心身症、自律神経失調症、神経症等に対しては、ジアゼパムに比し特に優れた特徴はみられなかった。

3)臨床薬理試験

該当資料なし

4)探索的試験

該当資料なし

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

不安・緊張・抑うつを伴う過敏性腸症候群及びその他の消化管の機能性疾患の患者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認められた。[1)]

また、過敏性腸症候群の患者を対象とした対照薬２剤との比較試験では各群間に有意な差は認められなかった。[2)]

(3) 安全性試験

該当資料なし

(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）

市販後の使用成績調査は過敏性腸症候群、慢性胃炎、その他の患者を対象に実施され、1984年２月15日から1990年２月14日までの６年間に10,495例が収集された。そのうち、同一症例及び記載不備の計471例を除く10,024例を有効性の解析対象とした。

使用理由別の最終全般改善度は以下のとおりで、改善以上の比率は、過敏性腸症候群58.1％、慢性胃炎58.6％、胃・十二指腸潰瘍69.0％、前記３疾患の組合せ疾患67.8％、その他使用理由51.6％であった。

使用理由間の改善率は胃・十二指腸潰瘍群と３疾患の組合せ疾患群で、やや高い傾向であった。また全症例での改善以上の比率は、59.6％であり、本剤承認時の成績（988例中改善以上580例、改善率58.7％）と同等であった。なお、最終全般改善度は著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の５段階で判定されたが、効果判定基準は特に定めず、担当医師の判断にゆだねた。

使用理由別最終全般改善度

判定／使用理由	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	未記載	改善以上（%）
過敏性腸症候群（IBS）	2,649	350	1,187	899	206	4	1	2	1,537 (58.1)
慢性胃炎	3,698	391	1,774	1,329	194	8	1	1	2,165 (58.6)
胃・十二指腸潰瘍	1,818	292	963	495	68	0	0	0	1,255 (69.0)
IBS＋慢性胃炎	182	22	99	50	10	1	0	0	121 (66.5)
IBS＋胃･十二指腸潰瘍	51	7	26	9	9	0	0	0	33 (64.7)
慢性胃炎＋胃・十二指腸潰瘍	65	15	32	12	6	0	0	0	47 (72.3)
IBS＋慢性胃炎＋胃・十二指腸潰瘍	6	2	3	1	0	0	0	0	5 (83.3)
その他使用理由※	1,555	178	616	557	183	5	15	1	794 (51.6)
合計	10,024	1,257	4,700	3,352	676	18	17	4	5,957 (59.6)

IBS：過敏性腸症候群

※：効能・効果外疾患

(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. 薬理学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(ジアゼパム，オキサゾラム等)

2. 薬理作用

1)作用部位・作用機序

フルタゾラムは、自律神経系の高位中枢であり、また、情動の中枢である中脳網様体、視床下部及び大脳辺縁系(特に扁桃核、海馬)の経路、又はこれらの部位に抑制的に作用して、ストレスによる自律神経系のアンバランスを正常化し、また、抗不安・緊張・抑うつ作用をあらわすと考えられる。[7)]

2)薬効を裏付ける試験成績

1)中枢作用

(1)大脳辺縁系及び中脳網様体に対する作用(ネコ)

フルタゾラム２mg/kg(i.p.)は、後肢皮膚刺激による大脳辺縁系(扁桃核、海馬)の誘発電位の振幅を減少させた。また、フルタゾラム１mg/kg(i.p.)は、脛骨神経刺激による中脳網様体の誘発電位の振幅を減少させたが、大脳皮質及び視床の誘発電位に作用しなかったことから、情動系を選択的に抑制しているものと考えられる。[7)]

(2)視床下部に対する作用(ネコ)

フルタゾラム２mg/kg(i.p.)は、視床下部の電気刺激によるsham rage response(頭のぴくつき、頭をふる、口を大きくあけて威嚇するなど)を抑制した。[7)]

(3)筋弛緩作用(マウス)

傾斜板法によって測定したフルタゾラムの筋弛緩作用はジアゼパムの約1/2～1/3であった。[8)]

(4)脊髄反射機能に対する作用(ネコ)

屈曲反射に対して溶媒0.1mL/kg(i.v.)でも一過性に約25%の抑制を示したが、フルタゾラム0.5mg/kg(i.v.)は約45%の抑制を示した。また、脊髄反射電位に対して、単シナプス反射電位(MSR)、多シナプス反射電位(PSR)及び後根反射電位(DRR)は、フルタゾラム0.5mg/kg(i.v.)では変化なく、1.0mg/kg以上(i.v.)ではMSR、PSRの軽減の抑制、DSRの振幅の増大が認められた。脊髄反射機能に対するフルタゾラムの作用は、ジアゼパムの1/10以下であった。[9)]

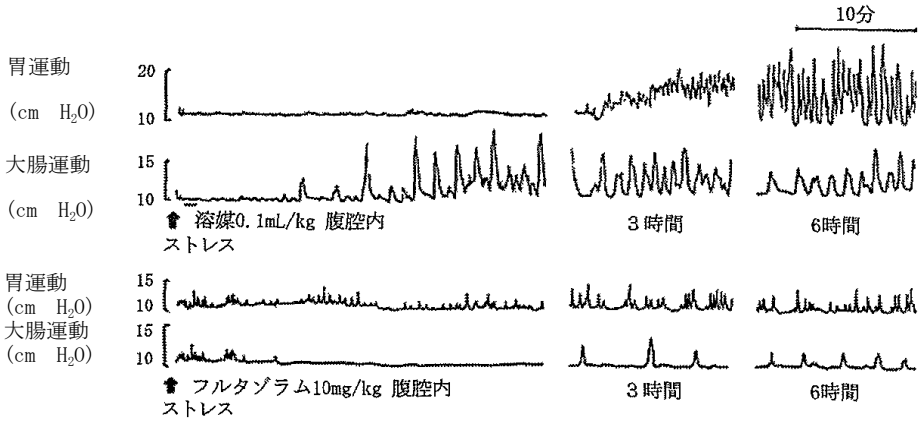
(5)抗痙攣作用(マウス)

フルタゾラムの抗痙攣作用は、ペンテトラゾール痙攣ではジアゼパムとほぼ同等であった。[8)]

2）胃及び大腸運動抑制作用

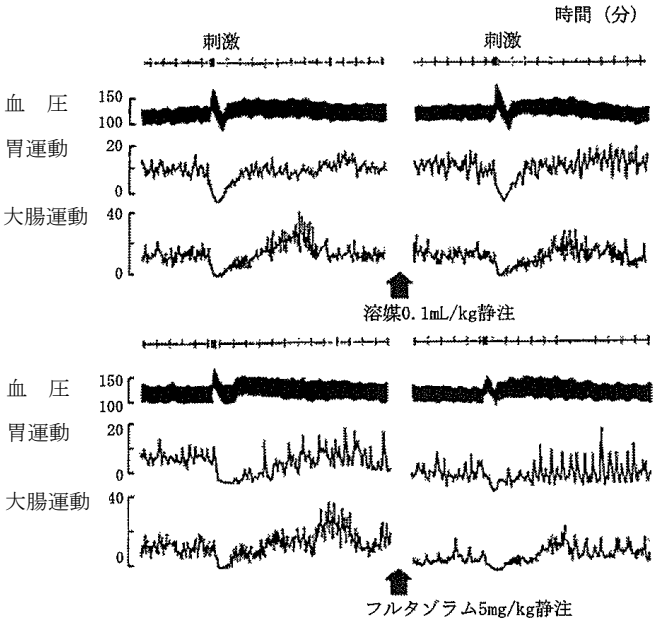
(1)ストレス負荷による胃及び大腸運動亢進に対する抑制作用(ラット)

ラットに水浸拘束ストレスを負荷すると、大腸及び胃の特徴的なトーヌスの上昇を伴った運動の振幅の増大を示す。フルタゾラム10mg/kg(i.p.)は、ストレス負荷による運動亢進出現時間を著明に遅延させ、胃、大腸とも運動パターンの頻度を低下させ、振幅も減少させた。[8)]



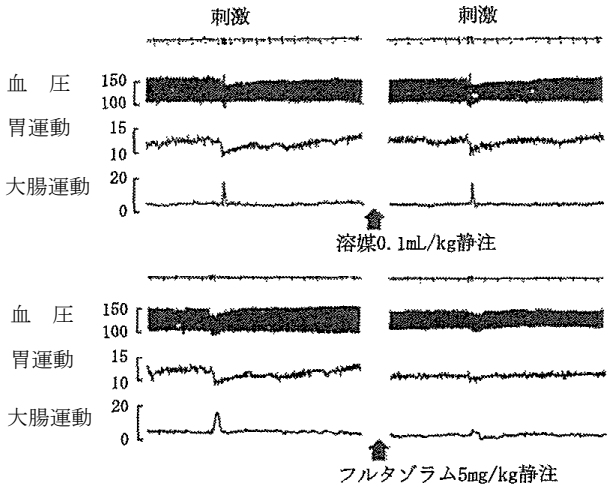
(2)後部視床下部刺激による胃及び大腸運動に対する作用(ネコ)

麻酔ネコの後部視床下部の腹側部を電気刺激すると、血圧は上昇し、胃及び大腸運動はトーヌスの低下を伴った運動の振幅の消失または減弱を示す。フルタゾラム５mg/kg(i.v.)はこれらの反応を減弱させ、その作用は約90分持続した。[8)]



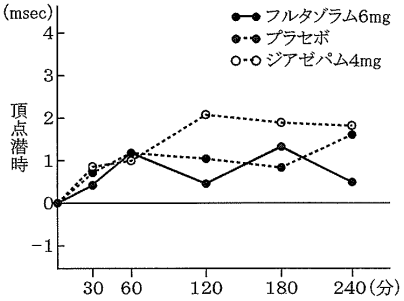
(3)扁桃核刺激による胃及び大腸運動に対する作用(ネコ)

麻酔ネコの扁桃核を電気刺激すると、胃運動は軽度に抑制され､大腸は一過性の収縮を示す。フルタゾラム５mg/kg(i.v.)は、この誘発反応を著しく抑制し、その作用は90分以上持続した。[8)]

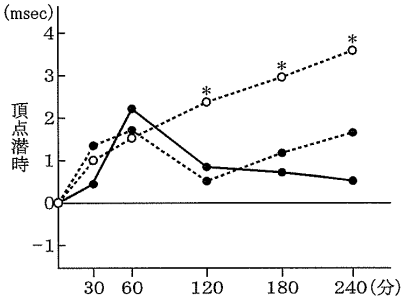


(4)光眼輪筋反射に対する影響(ヒト)

健常人の光眼輪筋反射試験において、フルタゾラム(6 mg/body)はプラセボと同様の結果を示し、眠気や倦怠感などの副作用は軽微であることが示唆された。[10)]



P_1潜時への影響(7人の平均値)



P_2潜時への影響(7人の平均値)

(＊:p＜0.05)

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

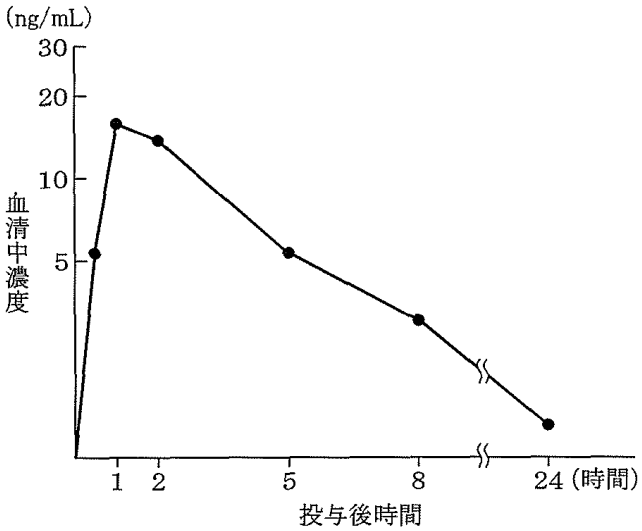
該当資料なし

2）最高血中濃度到達時間

約１時間（12mg投与時）[12)]

3）臨床試験で確認された血中濃度

健康男子５名に、コレミナール錠４mg（フルタゾラムとして12mg）を経口投与後、血清中の濃度を測定し、その血中濃度の経時変化を平均値として示した。最高血中濃度は約１時間後で16ng/mL、半減期は3.5時間であった。[12)]



経口投与（12mg）後のヒト血清中の
フルタゾラム濃度（５名の平均値）

4）中毒域

該当資料なし

5）食事・併用薬の影響

Ⅷ．－７．参照

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

フルタゾラムとして：Ka＝6.7h^{-1}

3)バイオアベイラビリティ

フルタゾラム12mgを投与したとき

AUC：0.068μg・h/mL

Cmax：0.014μg/mL

4)消失速度定数

フルタゾラムとして0.30h^{-1}

5)クリアランス

フルタゾラムとして204L/h(Cl/F)

6)分布容積

フルタゾラムとして690L(Vd/F)

7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

３．吸収

吸収部位：上部消化管

４．分布

1)血液－脳関門通過性

＜参考＞

ラットに５mg/kgを経口投与すると、0.5時間後に血中濃度の約40%が大脳に認められ、24時間後には血中濃度の約20%が認められた。[a)]

2)血液－胎盤関門通過性

＜参考＞

ラットに５mg/kgを経口投与すると、胎児への移行は投与後１～６時間で血中濃度の約30%が認められた。全身オートラジオグラフィーでは、胎児への移行はほとんどなく、１時間後に胎盤にわずかに認められたにすぎなかった。[a)]

3)乳汁への移行性

＜参考＞

授乳中のラットに５mg/kgを経口投与すると、投与後６時間まで乳汁中の放射能濃度は血漿中の放射能濃度の約２倍を示した。

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

＜参考＞

イヌに^{14}C-フルタゾラムを経口投与した時の12時間までの血中濃度の約40％が大脳に認められ、24時間後に血中濃度の約20％が認められた。

5．代謝

1)代謝部位及び代謝経路

ヒトに１回12mg経口投与したとき、ピーク時に遊離体と抱合体を合わせて最も多く血清中に存在したのは代謝物Ⅱでピーク時の濃度は遊離体が８ng/mL、抱合体が73ng/mLであった。ついで、フルタゾラム＞Ⅴ＞Ⅳ＞Ⅲ＞Ⅸの順で存在した。また、フルタゾラム、Ⅱ、Ⅳ及びⅤはグルクロン酸抱合された。

よってヒトの代謝経路は以下のように考えられる。[12)]

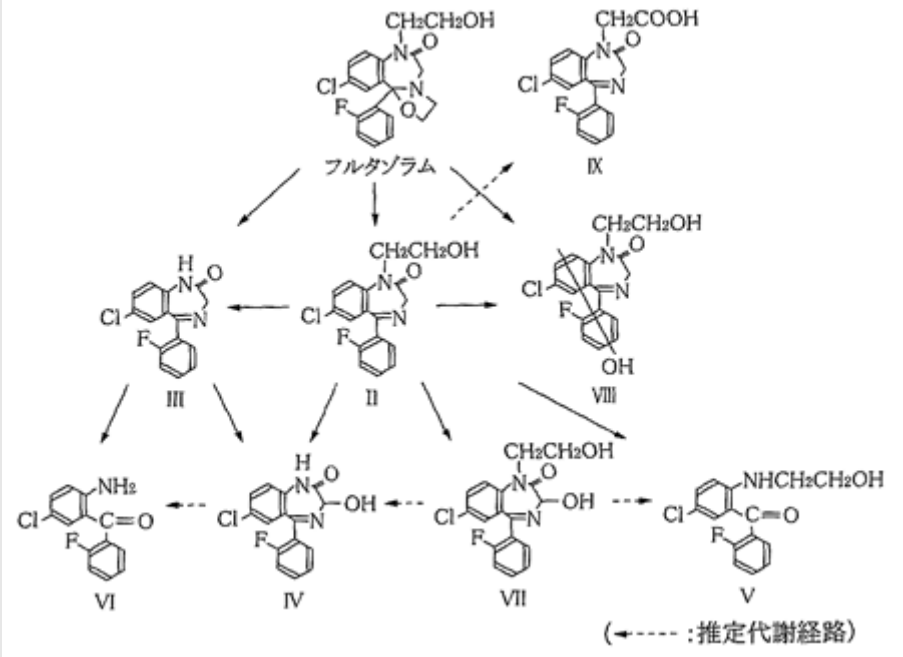
１)オキサゾリジン環の開環脱離反応によるⅡ

２)N-脱アルキル化反応によるⅢ、Ⅳ

３)ジアゼピン環の３位水酸化反応によるⅣ

４)ジアゼピン開環反応によるⅤ

５)側鎖の酸化反応によるⅨ



＜参考＞

ラット、ウサギ、イヌに^{14}C-フルタゾラムを経口投与後48時間までに排泄された尿中及び糞中代謝物をみると、ラットでは尿、糞中あわせて最も多く排泄されたのはⅡであり、ついでⅨ、Ⅷ、Ⅶが多く、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵは少なかった。ウサギでは、Ⅸが最も多く、Ⅱ、Ⅶ、Ⅷの順で多かった。

イヌでは経口投与、静脈内投与いずれの投与法でも、Ⅱ、Ⅸが多く、Ⅳ、Ⅶも比較的多く検出されたが、ラット、ウサギでは主代謝物の１つであった芳香環の水酸化された代謝物は検出されなかった。[b,c)]

2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

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比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

６．排泄

1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中

2) 排泄率

健康成人５名にコレミナール12mgを経口投与したとき、24時間までに尿中総排泄率は20～37%であった。コレミナールはその分子量376からみて、ヒトでは胆汁排泄が低く、尿中排泄が多かったものと考えられる。[12)]

＜参考＞

ラット、ウサギ、イヌに経口投与した場合の、未変化体の排泄率はラットにおいては、尿中で投与量の0.4%、糞中で3.7%であった。ウサギでは尿中に1.8%、糞中への排泄は１%であった。イヌでは経口、静脈内投与いずれの場合も、未変化体は尿中（経口0.6%、静脈内1.2%）より糞中（経口21%、静脈内10%）に多かった。ラットに^{14}C-コレミナールを経口投与したとき、24時間後までに尿中に７%、糞中に76%排泄され、72時間後までに尿中に９%、糞中に82%排泄された。[b,c)]

3) 排泄速度

該当資料なし

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

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

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)急性狭隅角緑内障のある患者〔眼圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。〕
2)重症筋無力症のある患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕

＜解説＞

1)一般に閉塞隅角緑内障の患者では抗コリン作用を有する薬剤の投与により眼圧を上昇させるおそれがある。本剤は弱いながら抗コリン作用を有していることから、ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。

2)本剤は弱いながら抗コリン作用と筋弛緩作用を有しており、投与により重症筋無力症の症状を悪化させるおそれのあることから、ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1)心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
2)肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
3)腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
4)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
5)小児(「小児等への投与」の項参照)
6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
7)衰弱患者〔薬剤に対する感受性が高く、傾眠や運動失調が起こりやすい。〕
8)中等度又は重篤な呼吸障害(呼吸不全)のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

＜解説＞

1)血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがあるため、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。

2)本剤は肝臓で代謝・排泄され、肝障害のある患者では薬物の排泄が遅延する可能性がある。

3)本剤は腎臓で排泄され、腎障害のある患者では薬物の排泄が遅延する可能性がある。

4)脳血管障害、脳腫瘍、頭部外傷など脳に基質的障害がある患者に対して本剤を投与した場合、作用が強くあらわれるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
5)「小児等への投与」の項参照
6)高齢者ではベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、運動や認知に関する能力が低下するとの報告があることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
7)衰弱患者では嗜眠状態や運動失調を来しやすいことから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
8)ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸不全を起こし炭酸ガスナルコーシスを来したとする症例が報告されていることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意
1)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、本剤投与中の患者には**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**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)。

＜解説＞
1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
2)依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起するため設定した。

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

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
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	相互に作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
モノアミン酸化酵素阻害剤	相互に作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	不明
アルコール (飲酒)	相互に作用が増強されることがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩等	併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こるおそれがある。	本剤の抗痙攣作用が、四環系抗うつ剤による痙攣発作の発現を抑えている可能性がある。

＜解説＞

・中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコール：
ベンゾジアゼピン系薬剤では、中枢神経系の抑制作用を有する中枢神経抑制剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコールとの併用により、相加的な中枢神経系の抑制作用が増強されることがあるので注意を要する。

・四環系抗うつ剤：
本剤の抗痙攣作用が、四環系抗うつ剤による痙攣発作の発現を抑えている可能性があり、急速に本剤を減量又は中止すると、痙攣発作が起こるおそれがある。

8. 副作用

1)副作用の概要

承認時及び市販後使用成績調査において11,011例中、副作用が報告されたのは179例(1.63%)で、主な副作用は眠気88件(0.80%)、口渇31件(0.28%)、めまい・ふらつき・たちくらみ18件(0.16%)等であった。(再審査終了時)

2)重大な副作用と初期症状

1)重大な副作用

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の中止により、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。

2)重大な副作用(類薬)

刺激興奮・錯乱

刺激興奮、錯乱等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。

＜解説＞

1)ベンゾジアゼピン系薬剤の大量長期服用後の離脱性痙攣は、投与中止後１～３日後に起こるが、１週間から数週間後に起きた例も報告されている。禁断症状の成因として、アセチルコリンの亢進によりせん妄が、ドパミンの亢進により精神症状が、GABAの急激な減少により痙攣発作が起こるといわれている。

2)ベンゾジアゼピン系薬剤を統合失調症等の精神障害者に投与した結果、刺激興奮、錯乱等の症状が発現したとの報告がある。

3)その他の副作用

３)その他の副作用

	0.1～５%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気、めまい・ふらつき・たちくらみ	眼症状(調節障害、複視、羞明)、頭痛、頭重感、焦躁感、振戦、夜間せん妄
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
循環器		血圧低下、動悸
消化器	口渇、胃腸障害(便秘、下痢)	食欲不振、嘔気・嘔吐、胃部不快感、膨満感、胃のもたれ、胸やけ、異和感、のどがつかえる
過敏症注)		発疹、皮膚そう痒感
骨格筋	易疲労感・倦怠感	筋弛緩、脱力感
その他		排尿困難、発汗、性欲減退

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計(昭和59年2月15日～平成2年2月14日)	計
調査症例数	987	10,024	11,011
副作用発現症例数	106	73	179
副作用発現件数	154	85	239
副作用発現症例率	10.74%	0.73%	1.63%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚付属器障害	1(0.10)	4(0.04)	5(0.05)
そう痒感	1(0.10)	—	1(0.01)
発疹	—	4(0.04)	4(0.04)
中枢・末梢神経系障害	12(1.22)	7(0.07)	19(0.17)
めまい・ふらつき	12(1.22)	6(0.06)	18(0.16)
舌のもつれ	—	1(0.01)	1(0.01)
自律神経系障害	3(0.30)	—	3(0.03)
調節障害	1(0.10)	—	1(0.01)
発汗	1(0.10)	—	1(0.01)
複視	1(0.10)	—	1(0.01)
精神障害	56(5.67)	32(0.32)	88(0.80)
眠気	56(5.67)	32(0.32)	88(0.80)

	承認時迄の調　　査	使用成績調査の累計(昭和59年2月15日～平成2年2月14日)	計
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
消化器障害	53(5.37)	21(0.21)	74(0.67)
胃のもたれ	1(0.10)	3(0.03)	4(0.04)
腹痛	2(0.20)	3(0.03)	5(0.05)
異和感	1(0.10)	—	1(0.01)
嘔気・嘔吐	2(0.20)	4(0.04)	6(0.05)
下痢	1(0.10)	2(0.02)	3(0.03)
のどがつかえる	1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
便秘	13(1.32)	1(0.01)	14(0.13)
膨満感	2(0.20)	2(0.02)	4(0.04)
胸やけ	1(0.10)	—	1(0.01)
舌炎	—	1(0.01)	1(0.01)
口渇	28(2.84)	3(0.03)	31(0.28)
口内不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
食欲不振	1(0.10)	—	1(0.01)
肝臓・胆管系障害	—	8(0.08)	8(0.07)
AST(GOT)･ALT(GPT)上昇	—	8(0.08)	8(0.07)
代謝・栄養障害	—	3(0.03)	3(0.03)
Al-P上昇	—	2(0.02)	2(0.02)
BUN上昇	—	1(0.01)	1(0.01)
心拍数・心リズム障害	1(0.10)	1(0.01)	2(0.02)
動悸	1(0.10)	—	1(0.01)
頻脈	—	1(0.01)	1(0.01)
白血球・網内系障害	—	1(0.01)	1(0.01)
白血球増多	—	1(0.01)	1(0.01)
女性生殖器障害	—	2(0.02)	2(0.02)
乳汁分泌	—	1(0.01)	1(0.01)
乳房腫大	—	1(0.01)	1(0.01)
一般的全身障害	28(2.82)	6(0.06)	34(0.32)
胸部不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
易疲労感	15(1.52)	—	15(0.14)
倦怠感	11(1,11)	2(0.02)	13(0.12)
脱力感	2(0.20)	2(0.02)	4(0.04)
頭重感	—	1(0.01)	1(0.01)

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

該当資料なし

6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用

3)その他の副作用

	0.1～５%未満	0.1%未満
過　敏　症注)		発疹、皮膚そう痒感

注)このような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、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔運動失調等の副作用が発現しやすい。〕

10. 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(ジアゼパム)の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)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)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。〔動物実験(ラット)で母乳中へ移行すること及び他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)では、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報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。〕

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。

＜参考＞

小児等に対する臨床試験を実施しておらず、安全性について確認できていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

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＞

ベンゾジゼピン系薬剤の記載を参考に設定した。

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)

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。

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

１)循環器系及び呼吸器系に対する作用

浅麻酔のイヌにおいて、フルタゾラム５mg/kg(i.v.)は、呼吸運動、血圧及び心拍数にほとんど影響を与えなかった。[13)]

２)消化器系に対する作用

ウサギの腸の自動運動、マウスの炭末輸送能には、ほとんど影響を与えなかった。[13)]

３)脳、心臓及び副腎のカテコールアミン量

脳、心臓及び副腎のカテコールアミン量には有意な変動を与えなかった。[13)]

４)その他

子宮、気管支、神経筋接合部、体温に対してほとんど作用しなかった。また、抗炎症作用、利尿作用、胆汁排泄作用をほとんど示さなかった。[10,14)]

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

LD_{50}(mg/kg)[14)]

動物種	性	経口	皮下	腹腔内
マウス(ddy系)	雄	2,620	＞5,000	1,680
	雌	2,770	＞5,000	1,800
ラット(Wistar系)	雄	＞6,000	＞6,000	4,050
	雌	＞6,000	＞6,000	4,090

2)反復投与毒性試験

１)亜急性毒性試験

ラット(50～1,000mg/kg/日、経口)、ウサギ(25～1,200mg/kg/日、経口)に１ヵ月間投与したとき、ラットでは、50mg/kg以上の投与群で筋弛緩作用が投与量相関をもってあらわれ、500mg/kg以上の群では体重増加抑制ならびに血液、血清生化学検査、臓器重量への影響が認められた以外、特記すべき異常は観察されなかった。またウサギでは、1,200mg/kg投与群の雌雄および400mg/kg以上の投与群にみられた。その減少は投与１週目に最も強く、投与経過とともに軽減した。ラット及びウサギに１ヵ月投与したときの最大無作用量は、それぞれ200mg/kg/日及び100mg/kg/日である。[15)]

２）慢性毒性試験

ラット(50～600mg/kg/日、経口)、イヌ(10～80mg/kg/日、経口)に６ヵ月間投与したとき、ラットでは、50mg/kg以上の全投与群に自発運動の低下が投与量に応じて認められた。600mg/kg投与によって体重増加抑制が継続して発現した。イヌにおいては、体重、餌料摂取量及び尿検査に著変を認めなかった。一般症状において、ふらつき、睡眠および渇望などが投与量増加とともにみられたが、これらの症状は投与経過とともに軽減し最後には消失した。ラット及びイヌに６ヵ月投与したときの最大無作用量はそれぞれ50mg/kg/日及び10mg/kg/日である。高用量(ラット:600mg/日、イヌ：50mg/kg/日)の投与では、貧血傾向、肝臓の肥大及び胸腺の退縮傾向がみられている。[16)]

3)生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット器官形成期投与試験ならびにウサギ器官形成期投与試験において催奇形性は認められていない。また、ラット周産期及び授乳期投与試験において出生児の生後発育、行動、学習及び生殖能力に対する影響も認められなかった。[17～19)]

4)その他の特殊毒性

１）依存性試験

アカゲザルにおけるバルビタール依存状態による交差身体依存性試験、身体依存形成試験及び胃内連続自由摂取試験で他のベンゾジアゼピン系化合物よりも弱いことが認められている。

２）抗原性試験

コレミナールの抗原性及び光過敏性は認められなかった。

３）変異原性試験

コレミナールの突然変異原性はほとんど認められなかった。また、ラットの骨髄細胞に対して染色体異常を誘発しなかった。[20)]

Ｘ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品[注)]
有効成分	該当しない

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

２．有効期間又は使用期限

使用期限：４年

３．貯法・保存条件

遮光室温保存(気密容器)

４．薬剤取扱い上の注意点

1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

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．及びⅧ．-14．参照

・取扱い上の注意

小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること

3)調剤時の留意点について

該当しない

５．承認条件等

該当しない

６．包装

●コレミナール錠４mg

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

●コレミナール細粒１％

バラ：500g

7．容器の材質

●コレミナール錠４mg

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

●コレミナール細粒１％

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリエチレン

8．同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ジアゼパム、オキサゾラム、クロチアゼパム

9．国際誕生年月日

不明

10．製造販売承認年月日及び承認番号

●コレミナール錠４mg

製造販売承認年月日：2008年3月13日(販売名変更)、承認番号：22000AMX00880000

コレミナール錠(旧販売名)

製造販売承認年月日：1987年5月19日、承認番号：(62AM)0722

●コレミナール細粒１％

製造販売承認年月日：2008年3月13日(販売名変更)、承認番号：22000AMX00818000

コレミナール細粒(旧販売名)

製造販売承認年月日：1987年5月19日、承認番号：(62AM)0723

11．薬価基準収載年月日

●コレミナール錠４mg：2008年6月20日(販売名変更)

コレミナール錠(旧販売名)：1987年10月1日　経過措置期間終了：2009年３月31日

●コレミナール細粒１％：2008年6月20日(販売名変更)

コレミナール細粒(旧販売名)：1987年10月1日　経過措置期間終了：2009年３月31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

●コレミナール錠(旧販売名)：1992年6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。

●**コレミナール細粒（旧販売名）**：1992年6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。

14. 再審査期間

●**コレミナール錠（旧販売名）**　：1984年2月15日～1990年2月14日（終了）
●**コレミナール細粒（旧販売名）**：1984年2月15日～1990年2月14日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品　名	HOT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
コレミナール錠４mg	100503505	1124024F1031	620006912
コレミナール細粒１％	100502805	1124024C1035	620006911

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

１）三好秋馬他：医学のあゆみ, 119(2), 106(1981)
２）川上　澄他：薬理と治療, 6(6), 1740(1978)
３）三好秋馬他：薬理と治療, 6(5), 1378(1978)
４）河野友信他：薬理と治療, 6(6), 1769(1978)
５）川上　澄他：薬理と治療, 5(12), 3546(1977)
６）西田昂平他：薬理と治療, 5(9), 2515(1977)
７）姉崎　健他：日薬理, 72, 627(1976)
８）満島　隆他：日薬理, 74, 959(1978)
９）神谷譲二他：薬理と治療, 6(6), 1637(1978)
10）満島　隆他：薬理と治療, 6(8), 2335(1978)
11）佐藤襄一他：臨床精神医学, 4(9), 1105(1975)
12）小針孝司他：薬理と治療, 6(6), 1679(1978)
13）満島　隆他：薬理と治療, 6(8), 2361(1978)
14）川面　博他：薬理と治療, 6(7), 1997(1978)
15）石村勝正他：応用薬理, 16(4), 693(1978)
16）石村勝正他：応用薬理, 15(6), 1081(1978)
17）佐藤隆一他：薬理と治療, 6(6), 1692(1978)
18）石村勝正他：応用薬理, 16(4), 709(1978)
19）石村勝正他：応用薬理, 16(3), 395(1978)
20）根田公一他：日薬理, 73, 651(1977)

２．その他の参考文献

a）山本　宏他：薬理と治療, 6(6), 1649(1978)
b）小針孝司他：薬理と治療, 6(6), 1657(1978)
c）譚　健栄他：薬理と治療, 6(6), 1667(1978)

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況 ･･

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･･