

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



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 ・発売年月日	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 発売年月日 : 1984年3月17日
開発・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 FAX : 03-5229-0720 https://www.eisai.co.jp

本IFは2019年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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
<https://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。

- ② IF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〕

- ① IF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。
- ② IF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もあり、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. 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

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)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS登録番号…………… 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…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 5
 - (2) 製剤の物性…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 5
 - (3) その他…………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 7

7. 溶出性…………… 7
8. 生物学的試験法…………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力価…………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床効果…………… 9
 - (3) 臨床薬理試験…………… 9
 - (4) 探索的試験…………… 9
 - (5) 検証的試験…………… 9
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 9
 - 2) 比較試験…………… 10
 - 3) 安全性試験…………… 10
 - 4) 患者・病態別試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 10
 - 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)…………… 10
 - 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…………… 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・測定法…………… 12
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 12
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 12
 - (3) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 12
 - (4) 中毒域…………… 12
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 12
 - (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…………… 12
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 13

(1) 解析方法	13
(2) 吸収速度定数	13
(3) バイオアベイラビリティ	13
(4) 消失速度定数	13
(5) クリアランス	13
(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	13
4. 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
5. 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（CYP450等）の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	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（原則禁忌を含む）	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
(2) 重大な副作用と初期症状	20
(3) その他の副作用	21

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22
(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	23
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	25
16. その他	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
(1) 薬効薬理試験	26
(2) 副次的薬理試験	26
(3) 安全性薬理試験	26
(4) その他の薬理試験	26
2. 毒性試験	26
(1) 単回投与毒性試験	26
(2) 反復投与毒性試験	26
(3) 生殖発生毒性試験	26
(4) その他の特殊毒性	27

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	28
(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）	28
(3) 調剤時の留意点について	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
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	29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29

14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

XII. 参考資料

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

XIII. 備考

その他の関連資料	33
----------	----

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・製剤学的特性

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。

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）

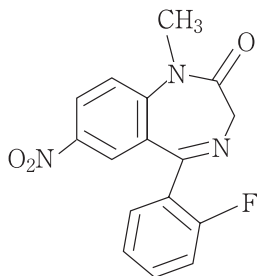
(2) 洋名（命名法）

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）

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

7. CAS登録番号

1622-62-4

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。

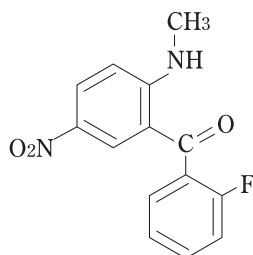
従って本品は直射日光を避けて保存すれば安定である。

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

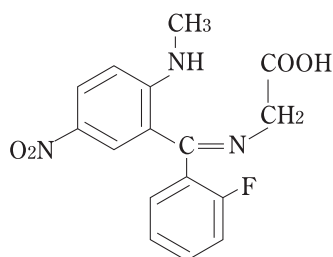
(1) 酸加水分解 (1mol/L HClを加え、水溶液中で1時間加熱)

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

日本薬局方フルニトラゼパムの確認試験法による。







4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
サイレース錠 1mg	フィルム コーティング 錠				淡青色* 割線入り
	€ 201	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 107.0 2.7			
サイレース錠 2mg	フィルム コーティング 錠				淡青色* 割線入り
	€ 202	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 9.1 211.5 3.4			

※フィルムコーティング内部（素錠）は青色

(2) 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

(3) 識別コード

サイレース錠 1mg：€ 201

サイレース錠 2mg：€ 202

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

サイレース錠 1mg：1錠中フルニトラゼパム 1mgを含有する。

サイレース錠 2mg：1錠中フルニトラゼパム 2mgを含有する。

(2) 添加物

サイレース錠 1mg：添加物として青色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、ヒプロメロースを含有する。

サイレース錠 2mg：添加物として青色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、ヒプロメロースを含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 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	試験項目	結果 ¹⁾
加速	40℃/75%RH	PTP + 紙箱	6 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
		ポリエチレン容器 + 紙箱	6 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
無包装	温度	40℃/75%RH	ポリエチレン容器 (密栓)	外観 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)		いずれの試験項目においても変化なし。
	光	20,000lx	シャーレ (蓋)		60 時間 ²⁾
	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	外観
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	いずれの試験項目においても変化なし。
	光	20,000lx	シャーレ (蓋)		60 時間 ²⁾

1) 規格値内の変化は、「変化なし」と判断した。

2) 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	試験項目	結果 ¹⁾
加速		40℃/75%RH	PTP + 紙箱	6 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
			ポリエチレン容器 + 紙箱	6 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
無包装	温度	40℃/75%RH	ポリエチレン容器 (密栓)	3 カ月	外観 総類縁物質 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)	3 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
	光	20,000lx	シャーレ (蓋)	60 時間 ²⁾		いずれの試験項目においても変化なし。
	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	外観	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。
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	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、変化が認められた。また、30 日後では、湿度 80%RH 以上においても変化が認められた。
			ポリセロ分包			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、変化が認められた。15 日後では、湿度 85%RH 以上で、30 日後では、湿度 80%RH 以上においても変化が認められた。
	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	いずれの試験項目においても変化なし。
	光	20,000lx	シャーレ (蓋)	60 時間 ²⁾	いずれの試験項目においても変化なし。	

1) 規格値内の変化は、「変化なし」と判断した。

2) 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。

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 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

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. 紫外可視吸光度測定法
 2. 薄層クロマトグラフィー

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
「Ⅲ.-2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. 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. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

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) 用法及び用量に関連する使用上の注意

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

(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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 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)

(3) 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) 承認用法・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。」である。

(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

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)

V. 治療に関する項目

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) 承認用法・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。」である。

2) 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験試験が行われた。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験試験においては、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)

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)

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試験の概要

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・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

0.75 時間

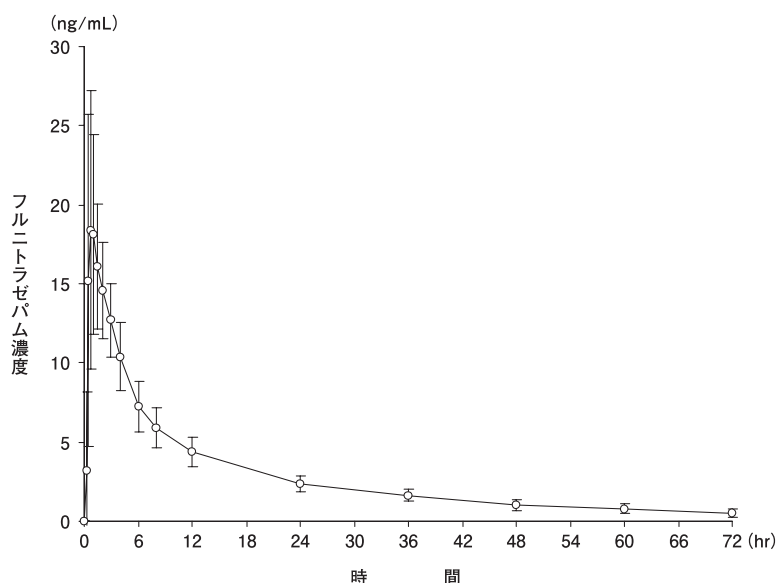
(25)

(3) 臨床成績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)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

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_{0-72hr} は $203 \pm 34.0ng \cdot hr/mL$ であった。 (25)

(4) 消失速度定数

健康成人男子に 2mg 経口投与

$K_{el} = 0.0345/hr$ (25)

(5) クリアランス

健康成人男子に 2mg 経口投与

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

(6) 分布容積

健康成人男子に 2mg 経口投与

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

(7) 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 1~20ng/mL におけるヒト血漿蛋白との結合型の割合は 77.6~79.6% であった。

3. 吸収

〈参考〉

1. 吸収部位・経路

ラットに ^{14}C -フルニトラゼパムを 1mg/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 1mg/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

4. 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。

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

(28)

(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)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

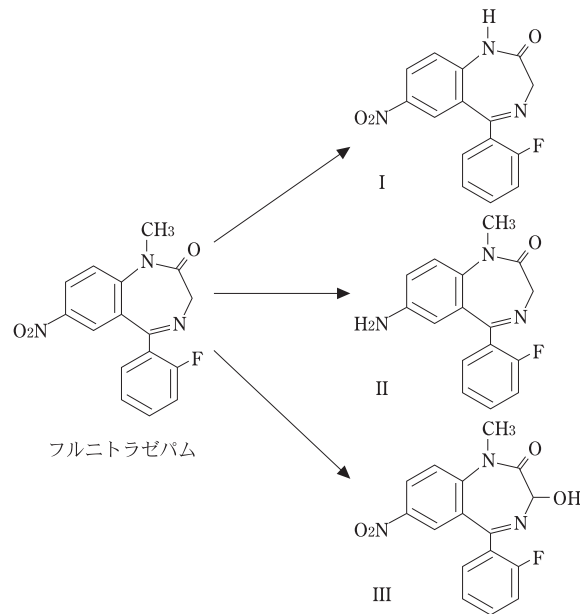
5. 代謝

(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。

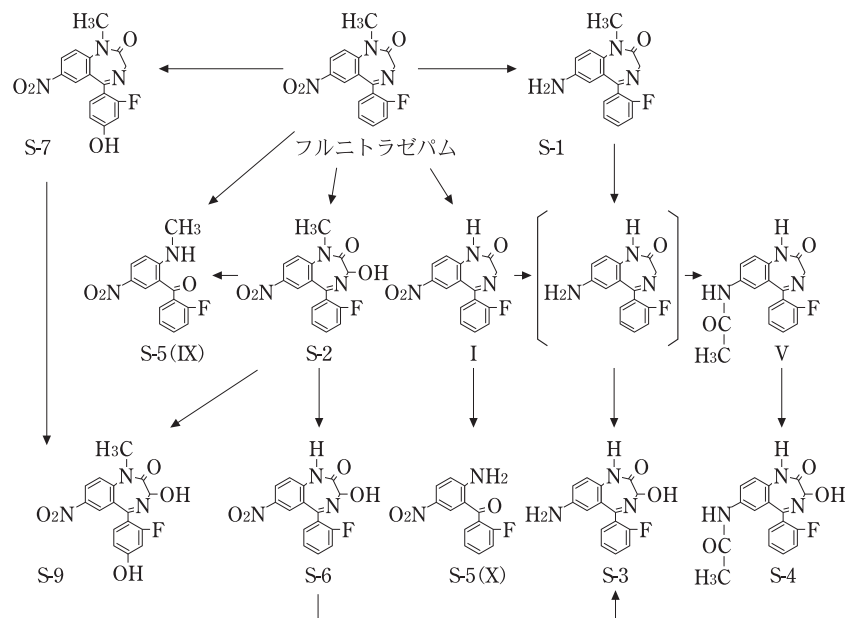
(26)



〈参考〉

ラットに ^{14}C -フルニトラゼパム $1\text{mg}/\text{kg}$ 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 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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

(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

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

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）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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. 急性閉塞隅角緑内障の患者

（解説）

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ため、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。

3. 重症筋無力症の患者

（解説）

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ため、禁忌としている。

原則禁忌内容とその理由

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

（解説）

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。

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

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

次の患者には少量から投与を開始するなど注意すること。

(1) 衰弱患者

（解説）

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。

(2) 高齢者

（解説）

「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照

(3) 心障害のある患者

（解説）

呼吸抑制があらわれやすい。

(4) 肝障害又は腎障害のある患者

（解説）

肝障害や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。

(5) 脳に器質的障害のある患者

（解説）

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。

(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

（解説）

「VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(7) 小児等

（解説）

「VIII.-11. 小児等への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

(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。

（解説）

「VIII.-8. -(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

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

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。	機序不明
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

(1) 副作用の概要

総症例 13,205 例中、792 例（6.00%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

2) 刺激興奮、錯乱（頻度不明）

刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。

3) 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス

呼吸抑制（0.1%未満）があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシス（頻度不明）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。

4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST(GOT)、ALT(GPT)、 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ので、患者の状態を十分に観察し、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。

5) 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（「V.-2. 用法及び用量」の項を参照）。

8) 一過性前向性健忘、もうろう状態（頻度不明）

一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

(3) 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 (GOT)、ALT (GPT) 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 ^{注)}			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) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 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〕	――	〔精神障害〕	――
蕁麻疹	2 (0.02)	あ　　く　　び	1 (0.01)
発疹	6 (0.05)	眠気	239 (1.81)
〔中枢・末梢神経系障害〕	――	健忘（症）	1 (0.01)
動作緩慢	2 (0.02)	幻聴	1 (0.01)
失調	3 (0.02)	記憶力低下	1 (0.01)
構音障害	1 (0.01)	焦燥感	4 (0.03)
意識障害	2 (0.02)	いらいら感	2 (0.02)
覚醒困難	1 (0.01)	興奮感	1 (0.01)
酩酊感	2 (0.02)	不安	4 (0.03)
振戦	2 (0.02)	悪夢	2 (0.02)
頭痛	68 (0.51)	気分高揚	1 (0.01)
頭痛重	19 (0.14)	多夢	1 (0.01)
頭部圧迫感	1 (0.01)	夢（幻）譫妄	1 (0.01)
頭がボーッとす	26 (0.20)	〔消化管障害〕	――
舌のしびれ	1 (0.01)	嘔気	11 (0.08)
舌のもつれ	2 (0.02)	悪心	1 (0.01)
しびれ感	3 (0.02)	嘔吐	2 (0.02)
筋弛緩	2 (0.02)	下痢	4 (0.03)
失調性歩行	9 (0.07)	口渴	26 (0.20)
めままい	46 (0.35)	しゃっくり	1 (0.01)
ふらつき（感）	250 (1.89)	胸やけ	1 (0.01)
運動失調	20 (0.15)	食欲不振	7 (0.05)
下肢神経痛	1 (0.01)	舌荒れ	2 (0.02)
〔自律神経系障害〕	――	流涎	1 (0.01)
寝汗	1 (0.01)	胃痛	3 (0.02)
発汗	5 (0.04)	胃不快感	6 (0.05)
〔視覚障害〕	――	便秘	4 (0.03)
目のちらつき	1 (0.01)	心窩部痛	1 (0.01)
（光ってまぶしく見える）		〔肝臓・胆管系障害〕	――
〔聴覚・前庭障害〕	――	A S T (G O T) 上昇	26 (0.20)
耳鳴	2 (0.02)	A L T (G P T) 上昇	40 (0.30)
〔その他の特殊感覚障害〕	――	ビリルビン値上昇	1 (0.01)
苦味	1 (0.01)	ウロビリノーゲン陽性	2 (0.02)
〔代謝・栄養障害〕	――	〔白血球・網内系障害〕	――
A l - P 上昇	10 (0.08)	白血球減少（症）	9 (0.07)
L D H 上昇	1 (0.01)	白血球増多（症）	11 (0.08)
尿糖陽性	1 (0.01)	〔血小板・出血凝血障害〕	――
〔心・血管障害（一般）〕	――	血小板減少（症）	3 (0.02)
血圧低下	3 (0.02)	〔泌尿器系障害〕	――
〔心拍数・心リズム障害〕	――	尿失禁	14 (0.11)
動悸	10 (0.08)	尿閉	1 (0.01)
心悸亢進	1 (0.01)	排尿困難	1 (0.01)
〔呼吸器系障害〕	――	頻尿	2 (0.02)
呼吸抑制	1 (0.01)	B U N 上昇	8 (0.06)
いびき	4 (0.03)		

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
[赤血球障害]	—
赤血球増多症	1 (0.01)
貧血	1 (0.01)
赤血球減少	6 (0.05)
ヘマトクリット値減少	3 (0.02)
ヘモグロビン減少	5 (0.04)

副作用の種類	発現件数
[一般的全身障害]	—
顔面浮腫	2 (0.02)
眼瞼浮腫	1 (0.01)
倦怠感	168 (1.27)
易疲労感	1 (0.01)
気分不良	4 (0.03)
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)

(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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

過敏症^{注)}: (0.1%未満) 発疹

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

高齢者へ投与する場合には、慎重に投与すること。

(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.-2. 用法及び用量」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。
 - 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る。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。
 - 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。

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。

（解説）

使用経験が少ない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

- (1) 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。
- (2) 症状
うとうと状態から昏睡等の中樞神経抑制作用に基づく症状
- (3) 処置
胃洗浄、活性炭による吸着、フルマゼニルの投与

（解説）

（症状）

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

（処置）

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、アスペンジャパン）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。

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に刺入し、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）

（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。

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

該当資料なし

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

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)

(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

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) 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)

(4) 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か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、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、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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

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）

- ・「Ⅷ.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照
- ・本剤は、噛みくだくと色素により口腔内が青色に着色するので、噛まずにすみやかに服用させるように指導すること。
- ・本剤および本剤の半割錠は高湿下で保存することにより、錠剤の青みが増すことが確認されている。一包化後、高湿下で保管することにより他剤への色移りが起こる可能性があるため、湿度の影響を避けて保管するように指導すること。
- ・くすりのしおり：有り

(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

サイレース錠 1mg……………100錠（PTP）・500錠（バラ）・1,000錠（PTP）

サイレース錠 2mg……………100錠（PTP）・500錠（バラ）・1,000錠（PTP）

X. 管理的事項に関する項目

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商品名	会社名
サイレース静注 2mg	エーザイ

同効薬

一般名	商品名	会社名
エスタゾラム	ユーロジン錠・散	武田テバ－武田
フルラゼパム塩酸塩	ダルメートカプセル	共和薬品
ジアゼパム	セルシン錠・散・シロップ・注射液	武田テバ－武田
〃	ホリゾン錠・散・注射液	丸石製薬
トリアゾラム	ハルシオン錠	ファイザー
ニトラゼパム	ネルボン錠・散	アルフレッサファーマ
〃	ベンザリン錠・細粒	塩野義－共和薬品 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1983年9月21日

承認番号：サイレース錠 1mg 15800AMZ00620000

サイレース錠 2mg 15800AMZ00621000

11. 薬価基準収載年月日

1984年3月17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

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。

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間

6年間（1983年9月21日～1989年9月20日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

包 装	基準番号 (HOT番号)	薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
サイレース錠 1mg			
PTP 100T	1003826 01 0301	1124 008F 1024	611120087
PTP 1,000T	1003826 01 0302		
バラ 500T	1003826 01 0401		
サイレース錠 2mg			
PTP 100T	1003857 01 0301	1124 008F 2020	611120088
PTP 1,000T	1003857 01 0302		
バラ 500T	1003857 01 0401		

17. 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，	16, 1987 (1979)	SIL-0077
② 石川幹雄ら：診療と新薬，	17, 1945 (1980)	SIL-0078
③ 福島 裕ら：診療と新薬，	17, 3149 (1980)	SIL-0079
④ 森 則夫ら：診療と新薬，	17, 2487 (1980)	SIL-0080
⑤ 伊藤 斉ら：診療と新薬，	18, 943 (1981)	SIL-0081
⑥ 藤波茂忠ら：診療と新薬，	17, 1955 (1980)	SIL-0082
⑦ 東本 務ら：診療と新薬，	18, 462 (1981)	SIL-0083
⑧ 佐藤寛一ら：臨床と研究，	58, 3021 (1981)	SIL-0084
⑨ 伊藤達彦ら：診療と新薬，	17, 2777 (1980)	SIL-0085
⑩ 工藤義雄ら：診療と新薬，	17, 3463 (1980)	SIL-0086
⑪ 中野良平ら：診療と新薬，	18, 746 (1981)	SIL-0087
⑫ 山下元司ら：診療と新薬，	18, 453 (1981)	SIL-0088
⑬ 伊藤正敏ら：薬理と治療，	8, 4233 (1980)	SIL-0089
⑭ 西園昌久ら：臨床と研究，	58, 1901 (1981)	SIL-0090
⑮ 斉藤敏二ら：診療と新薬，	17, 3347 (1980)	SIL-0091
⑯ 木村政資ら：診療と新薬，	20, 2233 (1983)	SIL-0092
⑰ 村田忠良ら：臨床精神医学，	10, 767 (1981)	SIL-0093
⑱ 伊藤 斉ら：臨床評価，	9, 733 (1981)	SIL-0094
⑲ 工藤義雄ら：医学のあゆみ，	119, 892 (1981)	SIL-0095
⑳ 木村政資ら：医学のあゆみ，	120, 702 (1982)	SIL-0096
㉑ 山村秀夫ら：臨床と研究，	58, 2677 (1981)	SIL-0097
㉒ 岡田敏一：神経精神薬理，	2, 5 (1980)	LEX-0159
㉓ 矢島 孝ら：応用薬理，	21, 123 (1981)	SIL-0054
㉔ 小鳥居湛ら：臨床精神医学，	9, 621 (1980)	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：臨床薬理，	9, 251 (1978)	SIL-0070
㉗ Kangas, L., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.,	20, 585 (1982)	SIL-0212
㉘ 立石 満ら：応用薬理，	19, 223 (1980)	SIL-0068
㉙ 立石 満ら：応用薬理，	19, 201 (1980)	SIL-0066
㉚ 立石 満ら：応用薬理，	19, 191 (1980)	SIL-0065
㉛ 石原高文ら：応用薬理，	19, 715 (1980)	SIL-0060
㉜ 宮川英一ら：基礎と臨床，	19, 1277 (1985)	SIL-0023
㉝ 渡辺武仁ら：基礎と臨床，	19, 1313 (1985)	SIL-0031
㉞ Suzuki, Y., et al. : 基礎と臨床，	17, 2585 (1983)	SIL-0237
㉟ 柳田知司ら：実中研・前臨床研究報，	7, 37 (1981)	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

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の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。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

- 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る。
- 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。
- 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。
- 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。

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。

- 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。

	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

その他の関連資料

該当資料なし

