

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

不眠症治療剤

ダルメート[®]カプセル15

DALMATE[®] Cap.15

剤形	硬カプセル剤
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	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 洋名：Flurazepam Hydrochloride
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：1975年4月25日 薬価基準収載年月日：1975年9月22日 発売年月日：2002年2月18日
開発・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 http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2019年8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
<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。この変更に合わせて、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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	11
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 一般名	2	2. 薬理作用	13
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	14
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	15
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	15
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	15
		5. 代謝	17
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	18
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	18
3. 有効成分の確認試験法	5		
4. 有効成分の定量法	5	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	19
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
1. 剤形	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 製剤の組成	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	5. 慎重投与内容とその理由	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	20
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	8. 副作用	21
7. 溶出性	10	9. 高齢者への投与	23
8. 生物学的試験法	10	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	11. 小児等への投与	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
11. 力価	10	13. 過量投与	24
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	14. 適用上の注意	24
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		

15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	29

X I. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

X II. 参考資料

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

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルラゼパム塩酸塩は、昭和 37 年に Hoffmann-La Roche 社によって合成されたベンゾジアゼピン化合物の一つであるが昭和 46 年住友化学(株)ではインドール誘導体の環拡大による合成法を開発した。本剤は REM 睡眠への影響が少なく、筋弛緩作用が弱い。¹⁾

本邦においては、昭和 50 年に日本ロシュ株式会社(現 中外製薬株式会社)がダルメートの商品名で発売した。共和薬品工業株式会社は平成 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・製剤学的特性

- (1) 長時間作用型のベンゾジアゼピン系睡眠薬である。²⁾
- (2) 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⁾
- (3) ベンゾジアゼピン系薬物としての共通の作用機序により鎮静、抗不安、催眠、などの作用を現す。¹⁾
- (4) 副作用として、昼間の眠気、ふらつき、倦怠感、頭重、口渇等が報告されている。
- (5) 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が、また、類薬で一過性前向き健忘、もうろう状態があらわれることがある。

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® Cap.15

(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

(2) 洋名(命名法):

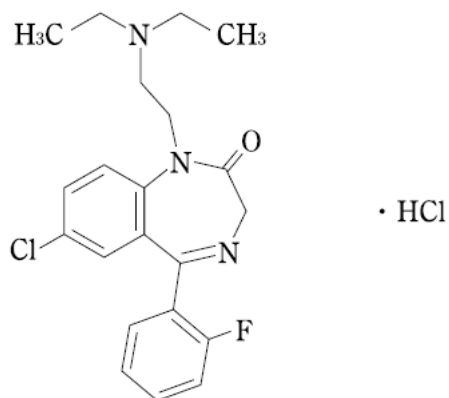
Flurazepam Hydrochloride(USP)

Flurazepam(INN)

(3) ステム:

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: $C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot HCl$

分子量: 424.34

5. 化学名(命名法)

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

7. CAS 登録番号

Flurazepam Hydrochloride:36105-20-1

Flurazepam:17617-23-1

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。

(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℃)⁴⁾：pH1.2：1.0g/mL以上、pH4.0：1.0g/mL以上、pH6.8：1.0g/mL以上、
水：1.0g/mL以上

(3) 吸湿性¹⁾：

乾燥減量：0.5%以下(1g、105℃、4時間)。

(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⁴⁾：

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 1.0g を水 20mL 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⁵⁾

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

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

4. 有効成分の定量法


日本薬局方「フルラゼパム塩酸塩」による

電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 21.22mg $C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot HCl$)

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	色	外形・大きさ等	識別コード
ダルメート カプセル15	硬カプセル剤	キャップ : 濃青色 ボディ : 白色	 4号カプセル A : 約14.6mm B : 約5.3mm 質量 : 約190mg	KW323

カプセルの内容物は、白色～帯微黄白色の粉末である。

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

カプセル剤本体、PTP包装資材に表示。

(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 :

1カプセル中、日局フルラゼパム塩酸塩 15mg を含有する。

(2) 添加物 :

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

(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

(1) 長期保存試験での安定性⁶⁾ :

ダルメートカプセル 15 で実施した長期保存試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	長期保存試験
試験期間	60 ヶ月
試験条件	温度：成り行き、湿度：成り行き
包装形態	PTP 包装、バラ包装

1) PTP 包装品^{*1}(n=1)

試験項目	規 格	開始時	60 ヶ月
性 状	キャップ：濃青色 ボディ：白色 内容物：白色～帯微黄 白色の粉末	キャップ：濃青色 ボディ：白色 内容物：白色～帯微黄 白色の粉末	変化なし
崩壊試験 ^{*2}	水 20 分以内	2 分	2 分
定量試験	93.0 ～ 107.0%	104.0%	105.0%

*1.PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

*2.現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

2) バラ包装品^{*1}(n=1)

試験項目	規 格	開始時	60 ヶ月
性 状	キャップ：濃青色 ボディ：白色 内容物：白色～帯微黄 白色の粉末	キャップ：濃青色 ボディ：白色 内容物：白色～帯微黄 白色の粉末	変化なし
崩壊試験 ^{*2}	水 20 分以内	2 分	2 分
定量試験	93.0 ～ 107.0%	104.0%	105.0%

*1.バラ包装品：未包装バルク製剤を褐色ガラス瓶に入れ、密栓したもの。

*2.現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

(2) 無包装下での安定性⁷⁾ :

ダルメートカプセル 15 で実施した苛酷試験(温度、湿度、光)での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

	試験条件	包装形態	試験期間
温度	40±1℃	ガラス瓶・密栓	180 日間
湿度	①25±1℃、50%RH ②25±1℃、80±3%RH ③40±1℃、50%RH	ガラス瓶・開放	①360 日間 ②180 日間 ③180 日間
光	①太陽光線 ②室内散乱光：室温、1000lux	①ガラス瓶・密栓 ②PTP 包装	①30 日間 ②90 日間

1)温度(ガラス瓶・密栓)

試験項目	規 格	開始時	30 日目	90 日目	180 日目
性 状	白色～帯微黄白色の粉末	白色	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験*	30 分以内	10 分	10 分	10 分	10～15 分
定量試験	93.0～107.0%	100.2%	100.4%	100.5%	101.6%

*.現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

2)湿度(ガラス瓶・開放)

①25±1℃・50%RH^{*1}

試験項目	規 格	開始時	30 日目	90 日目	180 日目	360 日目
性 状	白色～帯微黄白色の粉末	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験* ²	30 分以内	10 分	5～10 分	5～10 分	5～15 分	5～10 分
定量試験	93.0～107.0%	100.2%	99.1%	99.3%	99.1%	101.2%

*1. 25±1℃・50%RH に設定した硝酸カルシウム・4 水塩の飽和水溶液を入れた恒温槽内に保存。

*2. 現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

②25±1℃・80±3%RH^{*1}

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目	180 日目
性 状	白色～帯微黄白色の粉末	白色	変化なし	変化なし	わずかに黄色	黄白色～淡黄色
崩壊試験* ²	30 分以内	10 分	10 分	10～15 分	5～10 分	10 分
定量試験	93.0～107.0%	100.2%	100.3%	99.6%	99.5%	98.6%

*1. 25±1℃・80±3%RH に設定した恒温恒湿器内に保存。

*2. 現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

③40±1℃・50%RH*¹

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目	180 日目
性 状	白色～帯微黄白色の粉末	白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験* ²	30 分以内	10 分	10 分	10～15 分	10 分	10 分
定量試験	93.0～107.0%	100.2%	100.0%	101.4%	100.3%	99.9%

*1. 40±1℃・50%RH に設定した硝酸マグネシウム・6 水塩の飽和水溶液を入れた恒温槽内に保存。

*2. 現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

3)光

①太陽光線(ガラス瓶・密栓)

試験項目	規 格	開始時	10 日目	20 日目	30 日目
性 状	白色～帯微黄白色の粉末	白色	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験*	30 分以内	10 分	10～20 分	10～15 分	10～15 分
定量試験	93.0～107.0%	100.2%	102.1%	104.0%	99.5%
確認試験	薄層クロマトグラフ法	適	分解物のスポットをわずかに認めた(規格内)	分解物のスポットを認めた(規格外)	

*.現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

②室内散乱光(1000Lux、室温・PTP 包装品)

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色～帯微黄白色の粉末	白色	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験*	30 分以内	10 分	5～10 分	10 分	5～10 分
定量試験	93.0～107.0%	100.2%	99.8%	102.9%	101.3%

*.現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)

(3) その他の安定性 :

該当資料なし

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)

該当しない

7. 溶出性⁸⁾

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
15mg	50rpm	水	30分	80%以上

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) クエン酸・酢酸試液による呈色反応(暗赤色)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

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

1. 不眠症
2. 麻酔前投薬

2. 用法及び用量

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。

〈用法・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。

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^{9～11)}：

1) 不眠症

561 例の臨床試験(二重盲検比較試験を含む)における有効率は 54.9% (308 例)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

2) 麻酔前投薬

手術前夜の前投薬を対象とした 285 例の臨床試験(二重盲検比較試験を含む)における有効率は 57.5% (164 例)であった。

また、手術前夜の前投薬及び当日の鎮静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。

(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：

該当資料なし

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睡眠薬：クアゼパム、ハロキサゾラム 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{12, 13)}：

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 睡眠作用^{14, 15)}

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。

2) ヒト終夜脳波試験^{16, 17)}

健常成人男女に本薬 15mg 又は 30mg 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。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度³⁾ :

血清濃度 : 0.3 ~ 1.7ng/mL

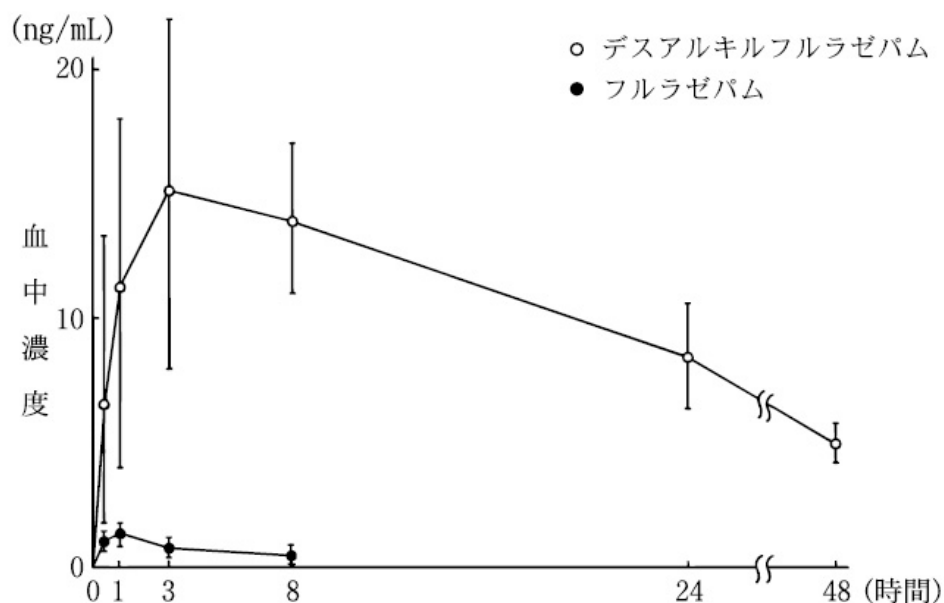
(2) 最高血中濃度到達時間¹⁸⁾ :

約 1 時間 (健康成人男子にフルラゼパム塩酸塩 30mg を投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁸⁾ :

健康成人男子 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 ~ 1.7ng/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 ~ 25ng/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。

図. 未変化体及び活性代謝物の血中濃度



〈参考：外国人によるデータ〉¹⁹⁾

健康成人 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。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」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：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス¹⁾：

全身クリアランスは 4.5mL/min/kg である。

(6) 分布容積¹⁾：

22L/kg

(7) 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⁾

3. 吸収¹⁾

胃腸管

4. 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

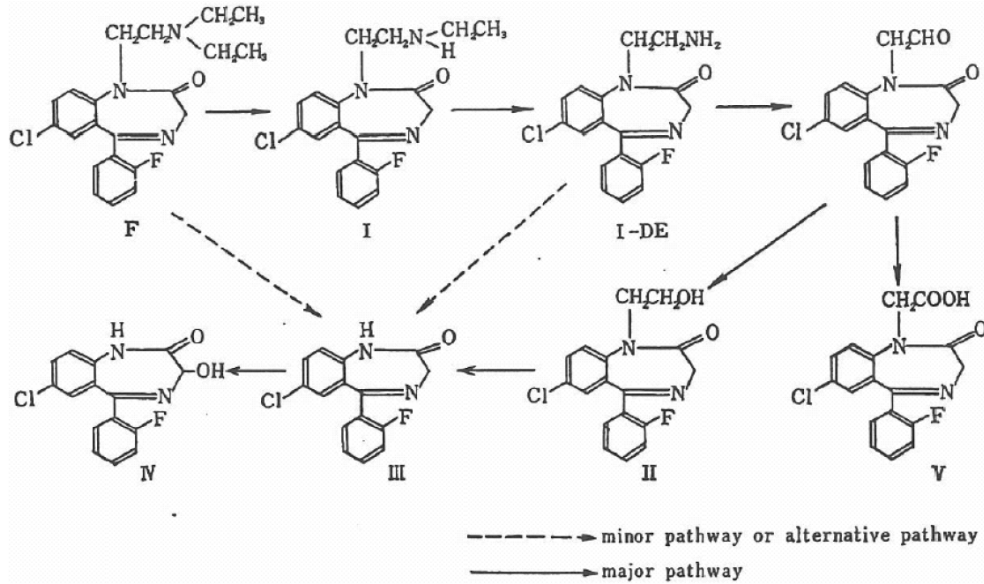
〈参考：ラット〉²⁰⁾

ラットに 5-¹⁴C-flurazepam hydrochloride 5mg/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、睪丸、筋肉、骨と骨髄、血液、脳の順に濃度が高い傾向を示した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝経路¹⁸⁾：



F：フルラゼパム、 I：モノ脱エチル体、 I-DE：脱エチル体、 II：エタノール体、 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(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：

VII-1-(3)参照

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路²⁰⁾ :

尿及び糞便中

(2) 排泄率 :

Schwartz らは、2名の女性に 5-¹⁴C-flurazepam hydrochloride を 28mg 投与し、18日間にわたって検討した結果、第1日目に投与量の 50%以上が排泄され、観察期間中に、尿中に 81%、糞中に 8～9%が排泄されることを確認した。²¹⁾

長谷川らは、6名の男性にダルメートカプセル 15×2 カプセルを経口投与して、2日間で投与量の 32～59% (平均 43.8%)が尿中に排泄されることを確認した。¹⁸⁾

(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) 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) 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。〕
- (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。〕
- (4) リトナビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

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〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

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

<用法・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。

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)

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
- (2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3) 心障害のある患者〔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。〕
- (4) 肝障害又は腎障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5) 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。〕
- (6) 小児等(「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

重要な基本的注意

- (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（「重大な副作用」の項参照）。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

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)	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：

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可能性がある)。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。
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。
	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
シメチジン	本剤の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

(1) 副作用の概要：

承認時迄の調査及び承認時以降の調査 9,391 例において、副作用は 561 例(6.0%)に認められた。主な副作用は昼間の眠気 199 件(2.1%)、ふらつき 168 件(1.8%)、倦怠感 107 件(1.1%)、頭重 61 件(0.7%)、口渇 54 件(0.6%)等であった。(副作用調査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1)重大な副作用(頻度不明)

1)依存性：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)呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス：呼吸抑制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。

(2)重大な副作用(類薬)(頻度不明)

一過性前向性健忘、もうろう状態：類薬(他の不眠症治療薬)において、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、類薬において、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：

その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなど症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.5%以上又は 頻度不明*	0.1～0.5%未満	0.1%未満
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(GOT)、 ALT(GPT)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 ^{注)}			発疹
骨格筋	倦怠感(1.1%)		
その他			発汗

注)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し、適切な処置を行うこと。

(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)
焦燥感(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)
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)

(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 :

- 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には投与しないこと。
- 2) 過敏症(発疹)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。

9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、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、クロルジアゼポキンド等)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) 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。〔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。〕

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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。

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)

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 :

該当資料なし

(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 :

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	66.9
	♀	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髄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) 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 100mg/kg を経口投与した結果、ラットの 100mg/kg 投与群にのみ妊娠中の母体体重増加抑制、生胎仔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。

(4) 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

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

PTP100 カプセル(10 カプセル×10)、バラ 1,000 カプセル

7. 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)

8. 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

9. 国際誕生年月日

1962年

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：1975年4月25日

承認番号：15000AMZ00211

11. 薬価基準収載年月日

1975年9月22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

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。

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

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(2008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

販売名	HOT (9桁)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
ダルメートカプセル15	100332102	1124002M2022	611120015

17. 保険給付上の注意

本剤は先発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方 解説書,フルラゼパム,廣川書店(2016)
- 2) 勝岡宏之 他 : 医薬ジャーナル,医薬ジャーナル社,37,2359 (2001)
- 3) 堀岡正義 他 : 新開発医薬品便覧第3版,じほう社,25 (1983)
- 4) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集,薬事日報社
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(塩酸フルラゼパム)
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(長期保存試験)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 溶出試験
- 9) 木村政資 他 : 医学のあゆみ,89 卷,3 号,118 (1974)
- 10) 橘直矢 他 : 医学のあゆみ,87 卷,12 号,640 (1973)
- 11) 伊東和人 他 : 薬理と治療,1 卷,3 号,217, (1973)
- 12) 中村圭二 他 : ファルマシアレビュー,10 号,85 (1983)
- 13) Möhler, H. et al. : The Benzodiazepines(Ed. by Costa, E.),Raven Press,93 (1983)
- 14) 君島健次郎 他 : 米子医学雑誌,23 卷,1 号,63 (1972)
- 15) 橋本惟 他 : 応用薬理,7 卷,3 号,381 (1973)
- 16) Kales, A. et al. : Arch. Gen. Psychiat.,23,219 (1970)
- 17) 石山陽事 他 : 臨床脳波,15 卷,10 号,625 (1973)
- 18) 長谷川護 他 : 薬理と治療,1 卷,3 号,56 (1973)
- 19) Eckert, M. et al. : Drugs Exptl. Clin. Res.,9(1),77 (1983)
- 20) 西川隆 他 : 薬学雑誌,93 卷,2 号,226 (1973)
- 21) Schwartz, M.A. et al. : J. Pharm. Sci.,59,1800 (1970)
- 22) 小山薫 他 : 基礎と臨床,7 卷,2820 (1973)
- 23) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 薬物依存性試験

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

その他の関連資料

該当資料なし