

# 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

## 不眠症治療薬

# フルニトラゼパム錠 1mg「JG」 フルニトラゼパム錠 2mg「JG」

## Flunitrazepam Tablets

剤形	錠剤（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 日局フルニトラゼパム 1.0mg 含有 錠 2mg：1 錠中 日局フルニトラゼパム 2.0mg 含有
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・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2011年7月15日 薬価基準収載年月日：2011年11月28日 発売年月日：2011年11月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： <a href="http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html">http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html</a>

本 IF は 2019 年 7 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)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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 PMDA 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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	11. 力価	20
1. 開発の経緯	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	20
II. 名称に関する項目	2	14. その他	20
1. 販売名	2	V. 治療に関する項目	21
(1)和名	2	1. 効能又は効果	21
(2)洋名	2	2. 用法及び用量	21
(3)名称の由来	2	3. 臨床成績	21
2. 一般名	2	(1)臨床データパッケージ	21
(1)和名(命名法)	2	(2)臨床効果	21
(2)洋名(命名法)	2	(3)臨床薬理試験	21
(3)ステム	2	(4)探索的試験	21
3. 構造式又は示性式	2	(5)検証的試験	21
4. 分子式及び分子量	2	1)無作為化並行用量反応試験	21
5. 化学名(命名法)	2	2)比較試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3)安全性試験	21
7. CAS登録番号	3	4)患者・病態別試験	21
III. 有効成分に関する項目	4	(6)治療の使用	21
1. 物理化学的性質	4	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)	21
(1)外観・性状	4	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	21
(2)溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(3)吸湿性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2. 薬理作用	22
(5)酸塩基解離定数	4	(1)作用部位・作用機序	22
(6)分配係数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	22
(7)その他の主な示性値	4	(3)作用発現時間・持続時間	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
3. 有効成分の確認試験法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	23
4. 有効成分の定量法	4	(1)治療上有効な血中濃度	23
IV. 製剤に関する項目	5	(2)最高血中濃度到達時間	23
1. 剤形	5	(3)臨床試験で確認された血中濃度	23
(1)剤形の区別、外観及び性状	5	(4)中毒域	24
(2)製剤の物性	5	(5)食事・併用薬の影響	24
(3)識別コード	5	(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	24
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5	2. 薬物速度論的パラメータ	24
2. 製剤の組成	5	(1)解析方法	24
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	(2)吸収速度定数	24
(2)添加物	5	(3)バイオアベイラビリティ	24
(3)その他	5	(4)消失速度定数	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(5)クリアランス	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(6)分布容積	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(7)血漿蛋白結合率	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9	3. 吸収	24
7. 溶出性	9		
8. 生物学的試験法	19		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19		
10. 製剤中の有効成分の定量法	19		

4. 分布	24	IX. 非臨床試験に関する項目	31
(1)血液-脳関門通過性	24	1. 薬理試験	31
(2)血液-胎盤関門通過性	25	(1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	31
(3)乳汁への移行性	25	(2)副次的薬理試験	31
(4)髄液への移行性	25	(3)安全性薬理試験	31
(5)その他の組織への移行性	25	(4)その他の薬理試験	31
5. 代謝	25	2. 毒性試験	31
(1)代謝部位及び代謝経路	25	(1)単回投与と毒性試験	31
(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	25	(2)反復投与と毒性試験	31
(3)初回通過効果の有無及びその割合	25	(3)生殖発生毒性試験	31
(4)代謝物の活性の有無及び比率	25	(4)その他の特殊毒性	31
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	25	X. 管理的事項に関する項目	32
6. 排泄	25	1. 規制区分	32
(1)排泄部位及び経路	25	2. 有効期間又は使用期限	32
(2)排泄率	25	3. 貯法・保存条件	32
(3)排泄速度	25	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
7. トランスポーターに関する情報	25	(1)薬局での取扱い上の留意点について	32
8. 透析等による除去率	25	(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）	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26	(3)調剤時の留意点について	32
1. 警告内容とその理由	26	5. 承認条件等	32
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26	6. 包装	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26	7. 容器の材質	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26	8. 同一成分・同効薬	33
5. 慎重投与内容とその理由	26	9. 国際誕生年月日	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
7. 相互作用	27	11. 薬価基準収載年月日	33
(1)併用禁忌とその理由	27	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	33
(2)併用注意とその理由	27	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
8. 副作用	27	14. 再審査期間	33
(1)副作用の概要	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
(2)重大な副作用と初期症状	27	16. 各種コード	34
(3)その他の副作用	28	17. 保険給付上の注意	34
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29	XI. 文献	35
(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	29	1. 引用文献	35
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	29	2. その他の参考文献	35
9. 高齢者への投与	29	XII. 参考資料	36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29	1. 主な外国での発売状況	36
11. 小児等への投与	29	2. 海外における臨床支援情報	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29	XIII. 備考	37
13. 過量投与	30	その他の関連資料	37
14. 適用上の注意	30		
15. その他の注意	30		
16. その他	30		

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」及びフルニトラゼパム錠 2mg「JG」は、フルニトラゼパムを含有する不眠症治療薬である。

フルニトラゼパムは、アメリカで 1960 年代に合成され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開発され、強力な催眠・鎮静作用を有する。<sup>1)</sup>

本邦では 1984 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 7 月に製造販売承認を得て、2011 年 11 月に販売開始した。

2015 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製造販売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・製剤学的特性

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、もうろう状態が報告されている (全て頻度不明)。

## 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 「JG」
- ・フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」

#### (2) 洋名

- ・ Flunitrazepam Tablets 1mg “JG”
- ・ Flunitrazepam Tablets 2mg “JG”

#### (3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

フルニトラゼパム（JAN）

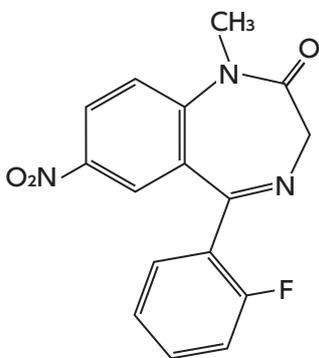
#### (2) 洋名（命名法）

Flunitrazepam（JAN、INN、EP）

#### (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：C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

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)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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

白色～微黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

溶解度 (37°C) <sup>2)</sup>	pH4.0	: 0.05mg/mL
	pH6.8	: 0.05mg/mL
	水	: 0.05mg/mL

##### (3) 吸湿性

25°C、80%RH 及び 30°C・90%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。<sup>3)</sup>

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：168～172°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：2.23<sup>2)</sup>

##### (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

液性 (pH) <sup>2)</sup>	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

日局「フルニトラゼパム」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

#### 4. 有効成分の定量法

日局「フルニトラゼパム」の定量法による。

電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 31.33mg C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>）

## 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	フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」	フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」
色 ・ 剤 形	帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠※	
外 形		
大きさ (mm)	直径：7.1 厚さ：2.7	直径：8.1 厚さ：4.0
重 量 (mg)	104.0	206.0

※フィルムコーティング内部（素錠）は青色

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

- ・フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」  
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG C32
- ・フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」  
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG C33

#### (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

- ・フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」  
1 錠中 日局フルニトラゼパム 1.0mg 含有
- ・フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」  
1 錠中 日局フルニトラゼパム 2.0mg 含有

#### (2) 添加物

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

#### (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

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」

###### ◎ 加速試験<sup>4)</sup>

包装形態：① PTP 包装 (PTP/アルミピロー)

② バラ包装 (ポリエチレンボトル)

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

###### ① PTP 包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)			
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	99	99.9
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	98	100.4
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	98	99.9
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	98	100.5

###### ② バラ包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)			
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	99	99.9
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	98	100.7
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	98	100.0
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	98	100.2

(1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 251～255nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示す。

(3) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液から得られたスポットの Rf 値は等しい。

(4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(5) 45 分間、80%以上 (水 900mL、パドル法、75rpm)

(6) 表示量の 93.0～107.0%

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ 無包装状態での安定性試験<sup>5)</sup>

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr（気密容器（無色））

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	硬度 (kg)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	98	98.3	5.3
①温度	1ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	2ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	3ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	1ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (2.6)
	2ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (2.9)
	3ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (2.7)
③光	60 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

(2) 45 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）

(3) 表示量の 93.0～107.0%

(4) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」

◎ 加速試験<sup>6)</sup>

包装形態：①PTP 包装（PTP/アルミピロー）

②バラ包装（ポリエチレンボトル）

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6ヵ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

① PTP 包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性 試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)			
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	100	100.8
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	99	100.1
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	99	101.1
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	98	100.0

② バラ包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性 試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)			
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	100	100.8
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	100	101.1
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	99	100.9
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	99	99.9

- (1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。
- (2) 紫外可視吸光度測定法：波長 251～255nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示す。
- (3) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液から得られたスポットの Rf 値は等しい。
- (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (5) 45 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）
- (6) 表示量の 93.0～107.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ 無包装状態での安定性試験<sup>7)</sup>

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr（気密容器（無色））

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験 (%)	定量試験 (%)	硬度 (kg)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	98	99.2	6.6
①温度	1ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	2ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	3ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	1ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (3.7)
	2ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (3.4)
	3ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (3.6)
③光	60 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

(2) 45 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）

(3) 表示量の 93.0～107.0%

(4) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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

【溶出挙動の同等性又は類似性】

フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」<sup>8)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

- ・ 標準製剤：フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」（旧処方製剤）
- ・ 処方変更水準：B 水準

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (パドル法)			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH4.0	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH6.8	
100	水	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
	pH6.8	

・ 試験結果

<p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)</p>	<p>(50rpm、pH4.0)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)</p>
<p>判定時点である 15 分において試験製剤は平均 85%以上溶出し、判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 <math>\pm 10\%</math> の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>
<p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)</p>	<p>(50rpm、水)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)</p>
<p>判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 <math>\pm 10\%</math> の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 <math>\pm 10\%</math> の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>
<p>(100rpm、pH6.8)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)</p>	
<p>判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 <math>\pm 10\%</math> の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>	

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (フルニトラゼパム 錠 1mg「JG」 (旧処方製剤))	試験製剤 (フルニトラゼパム 錠 1mg「JG」 (新処方製剤))	
50	pH1.2	15	99.9	92.5	適合
		10	58.9	50.7	適合
	30	87.6	81.2		
	pH6.8	10	56.0	47.4	適合
		30	85.6	77.1	
	水	10	61.3	52.5	適合
30		89.4	81.5		
100	pH6.8	10	67.1	64.0	適合
		30	91.5	89.7	

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差	判定
			最小値～最大値		
50	pH1.2	15	90.0～98.0	±15%超：0個 ±25%超：0個	適合
			77.0～86.5	±15%超：0個 ±25%超：0個	適合
	pH6.8	30	73.0～81.2	±15%超：0個 ±25%超：0個	適合
			77.1～85.8	±15%超：0個 ±25%超：0個	適合
100	pH6.8	30	88.2～91.0	±12%超：0個 ±20%超：0個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

## フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」<sup>9)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に従う。

- 標準製剤：フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」 (旧処方製剤)
- 処方変更水準：B 水準

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (パドル法)			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

### ・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
50	pH5.0	(1) 平均溶出率 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が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

・試験結果

<p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)</p>	<p>(50rpm、pH5.0)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)</p>
<p>判定時点である15分において試験製剤は平均85%以上溶出し、判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である5分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>
<p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)</p>	<p>(50rpm、水)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)</p>
<p>判定時点である5分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である5分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>
<p>(100rpm、pH6.8)</p> <p>○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)</p>	
<p>判定時点である5分及び15分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>	

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (フルニトラゼパム 錠 2mg「JG」 (旧処方製剤))	試験製剤 (フルニトラゼパム 錠 2mg「JG」 (新処方製剤))	
50	pH1.2	15	94.6	89.7	適合
	pH5.0	5	38.1	33.0	適合
		30	83.1	78.0	
	pH6.8	5	37.0	33.5	適合
		30	82.1	78.3	
	水	5	41.6	37.2	適合
30		84.9	81.3		
100	pH6.8	5	54.0	53.8	適合
		15	80.6	79.2	

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差	判定
			最小値～最大値		
50	pH1.2	15	84.3～92.5	±15%超：0個 ±25%超：0個	適合
	pH5.0	30	75.0～81.1	±12%超：0個 ±20%超：0個	適合
	pH6.8	30	74.7～89.1	±12%超：0個 ±20%超：0個	適合
	水	30	77.6～83.2	±12%超：0個 ±20%超：0個	適合
100	pH6.8	15	77.5～81.4	±12%超：0個 ±20%超：0個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

【公的溶出規格への適合性】

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」及びフルニトラゼパム錠 2mg「JG」は、日本薬局方外医薬品規格第 3 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。

試験方法	日局 一般試験法溶出試験法（パドル法）
試験条件	回転数：75rpm 試験液：水 試験液量：900mL
分析法	液体クロマトグラフィー
溶出規格	45 分間、80%以上

＜参考 1＞フルニトラゼパム錠 1mg「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較

【溶出挙動における類似性】<sup>10)</sup>

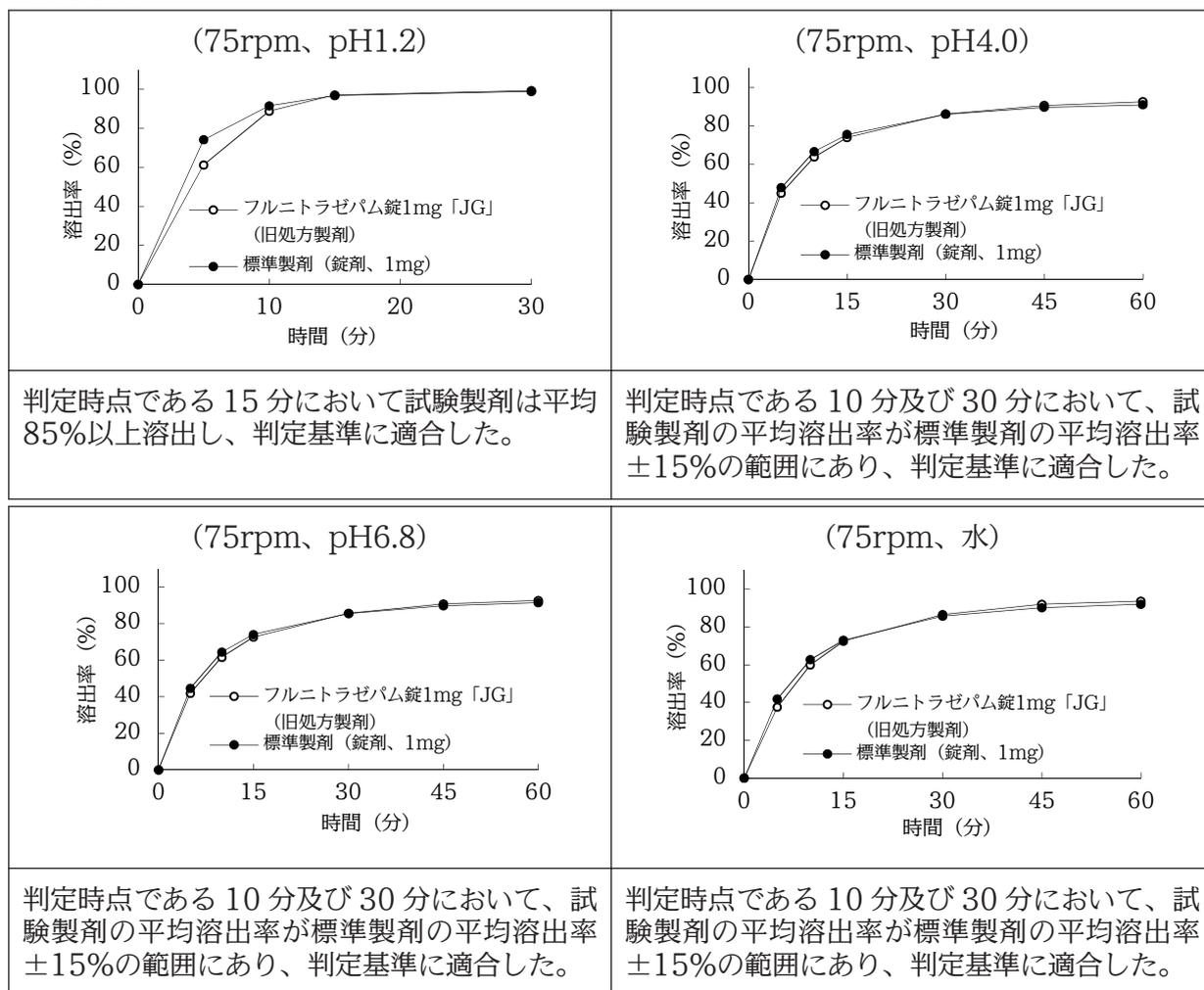
「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について（平成 10 年 7 月 15 日 医薬発第 634 号）及び医療用医薬品の品質再評価（第 31 次）に関し予試験の資料提出を必要とする医薬品の範囲等について（平成 17 年 2 月 2 日 薬食審査発第 0202001 号）」に従う。

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	75rpm	pH1.2	日本薬局方 崩壊試験第 1 液
			pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)
			pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸緩衝液 (1→2)
			水	日本薬局方 精製水
試験液量：900mL 試験回数：6 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
75	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	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	
	水	

・試験結果



溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (錠剤、1mg)	試験製剤 (フルニトラゼパム 錠1mg「JG」 (旧処方製剤))	
75	pH1.2	15	96.8	97.1	適合
		pH4.0	10	66.6	
	30		86.1	86.2	
	pH6.8	10	64.4	61.6	適合
		30	85.5	85.7	
	水	10	62.7	59.9	適合
30		85.8	86.6		

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

<参考 2>フルニトラゼパム錠 2mg「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較

【溶出挙動における類似性】<sup>11)</sup>

「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 医薬発第 634 号）及び医療用医薬品の品質再評価（第 31 次）に関し予試験の資料提出を必要とする医薬品の範囲等について（平成 17 年 2 月 2 日 薬食審査発第 0202001 号）」に従う。

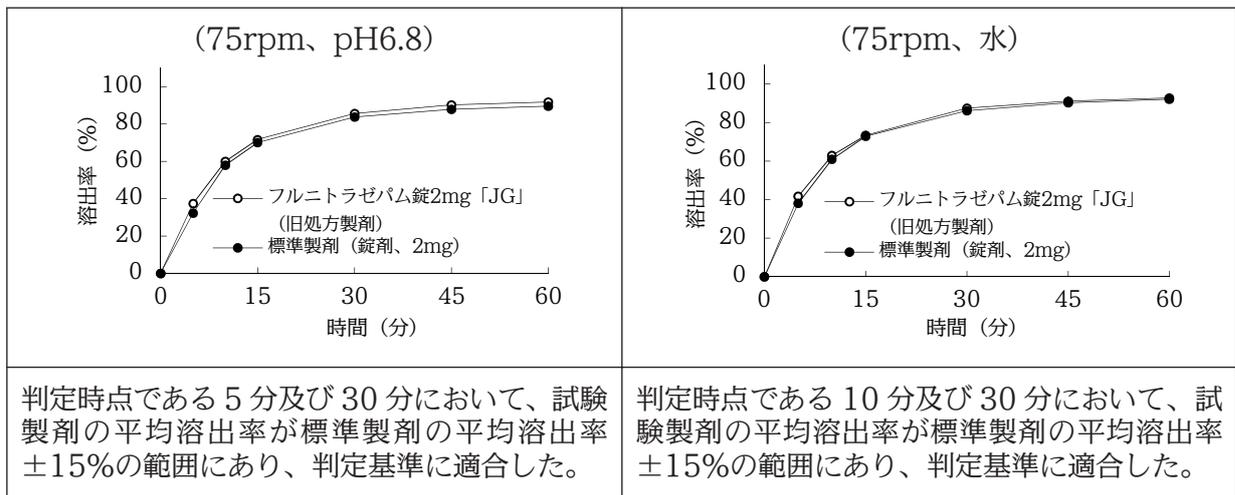
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	75rpm	pH1.2	日本薬局方 崩壊試験第 1 液
			pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)
			pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸緩衝液 (1→2)
			水	日本薬局方 精製水
試験液量：900mL 試験回数：6 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
75	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 40%及 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	
	水	標準製剤の平均溶出率が 60%及 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。

・試験結果

<p>(75rpm、pH1.2)</p>	<p>(75rpm、pH4.0)</p>
<p>判定時点である 15 分において試験製剤は平均 85%以上溶出し、判定基準に適合した。</p>	<p>判定時点である 5 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±15%の範囲にあり、判定基準に適合した。</p>



溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (錠剤、2mg)	試験製剤 (フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」 (旧処方製剤))	
75	pH1.2	15	92.2	95.6	適合
		5	38.9	41.9	適合
	pH4.0	30	83.6	86.2	
		5	32.2	37.4	適合
	pH6.8	30	83.8	85.6	
		水	10	61.0	62.9
30	86.1		87.5		

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

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

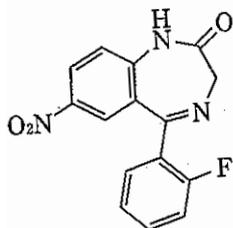
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質<sup>1)</sup>



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

通常成人 1 回、フルニトラゼパムとして 0.5～2mg を就寝前また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。

#### 〈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

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (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（エスタゾラム、ニトラゼパム、クアゼパム 等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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、などの作用を示す。すなわち、GABA<sub>A</sub>受容体のサブユニットに存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質 GABA の受容体親和性を高め、Cl<sup>-</sup>チャンネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する。<sup>12)</sup>

#### (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・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

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法	Tmax (hr)
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」	2錠 (フルニトラゼパムとして 2mg)	絶食単回 経口投与	1.34±1.11

(Mean±S.D.,n=16)

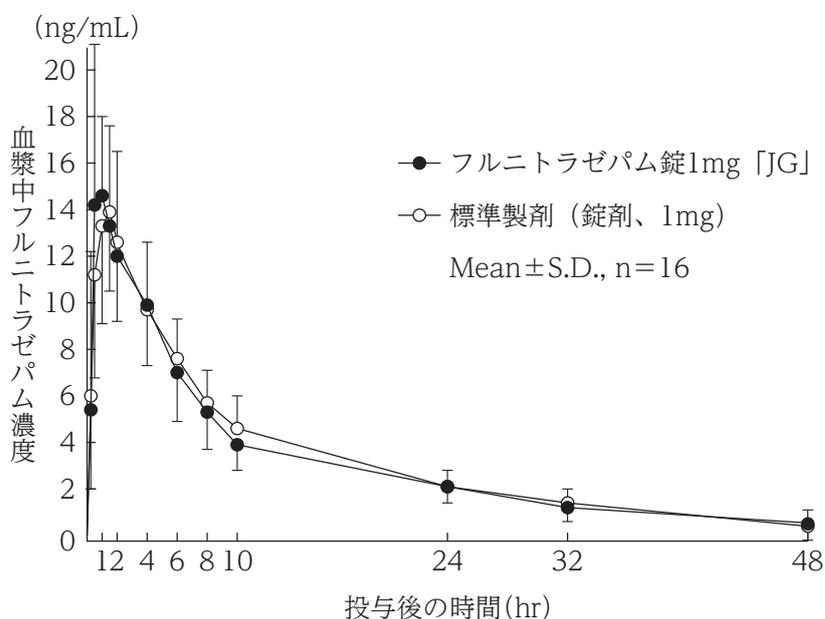
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」<sup>13)</sup>

【生物学的同等性試験】

「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）」に従う。

フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2錠（フルニトラゼパムとして 2mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、±20%の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	
				α相	β相
フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」	151.8±33.7	17.0±5.7	1.34±1.11	4.5±1.5	19.3±14.5
標準製剤 (錠剤、1mg)	160.4±37.6	16.0±4.0	1.08±0.60	5.0±1.7	15.3±7.1

(Mean±S.D.,n=16)

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。

(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」の項参照

(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

約 85%<sup>1)</sup>

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

全身クリアランス：3.5mL/min/kg<sup>1)</sup>

(6) 分布容積

3.3L/kg<sup>1)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率

約 80%<sup>1)</sup>

3. 吸収

該当資料なし

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**

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

**(3) 乳汁への移行性**

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

**(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

**5. 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（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**

デスメチル体は活性を有する<sup>1)</sup>

**(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**

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-デスメチル体、7-アミノ体、3-ヒドロキシ体などの代謝物の形で排泄される。<sup>1)</sup>

**(2) 排泄率**

該当資料なし

**(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]

#### 【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

「V. 治療に関する項目 - 2. 用法及び用量」の項参照

### 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 [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
- (5) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれやすい]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (7) 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

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
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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（以下、全て頻度不明）

#### 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) 刺激興奮、錯乱

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、換気をはかるなど適切な処置を講ずること。

### 4) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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

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)

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。

### 7) 意識障害

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。(「用法・用量」の項参照)

### 8) 一過性前向性健忘、もうろう状態

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

		頻 度 不 明
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)、ALP、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。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）、  
- 8. 副作用（3）その他の副作用「過敏症」の項参照

### 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。（「用法・用量」の項参照）[運動失調、意識障害等の中樞神経抑制症状があらわれやすい]

### 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。

### 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枢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

### 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

該当しない

## 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」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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「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」の項参照

(4) 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	フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」 フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」	向精神薬、習慣性医薬品※、処方箋医薬品※※
有効成分	フルニトラゼパム	向精神薬、習慣性医薬品※

※注意－習慣性あり

※※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（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

遮光保存、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

本剤は「麻薬及び向精神薬取締法」により向精神薬第2種に指定され、流通管理や取扱いが厳しく規制されています。

< [http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/FLUNI00\\_TEKISEI\\_1601.pdf](http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/FLUNI00_TEKISEI_1601.pdf) にてご確認ください。 >

### (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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法、 - 14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

① 青い斑点が現れることがあるため、高温多湿な場所での保存は避けること。

② 口の中で溶かすと舌が青くなるため、口に含んだらすぐに水で飲みこむよう指導すること。もし舌が着色しても害はありません。

③ 濡れた手で触ったり、長く持っているとう手が青くなること、手についた場合は石鹸等で洗えば落とせることを指導すること。

< [http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/FLUNI00\\_TEKISEI\\_1601.pdf](http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/FLUNI00_TEKISEI_1601.pdf) にてご確認ください。 >

### (3) 調剤時の留意点について

① 粉砕すると青くなります。

② 分割した場合は分包機の汚染や分包内で他剤に色移りすることがあります。

< [http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/FLUNI00\\_TEKISEI\\_1601.pdf](http://www.nihon-generic.co.jp/medical/search/files/FLUNI00_TEKISEI_1601.pdf) にてご確認ください。 >

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

- ・フルニトラゼパム錠 1mg「JG」  
PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）  
バラ：500錠
- ・フルニトラゼパム錠 2mg「JG」  
PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）  
バラ：500錠

## 7. 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（PTP）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）、紙箱  
バラ包装：茶褐色ポリエチレン（ボトル）、茶褐色ポリエチレン（キャップ）、紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：サイレース<sup>®</sup>錠 1mg/2mg（エーザイ）  
同効薬：フルラゼパム、エスタゾラム、ニトラゼパム、トリアゾラム 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」	2011年7月15日	22300AMX00850000
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」	2011年7月15日	22300AMX00851000

## 11. 薬価基準収載年月日

2011年11月28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

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75号（平成24年3月5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
フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」	121091001	1124008F1075	622109101
フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」	121092701	1124008F2071	622109201

## 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# X I . 文献

---

## 1. 引用文献

- 1)第十七改正日本薬局方解説書、C-4660 (2016)、廣川書店
- 2)日本版オレンジブック研究会；オレンジブック総合版 <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html> (アクセス 2019/06/18)
- 3)公益財団法人 日本薬剤師研修センター編集；第十七改正日本薬局方 医薬品情報 JPDI2016、637 (2016) じほう
- 4)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」の加速試験 (2015)
- 5)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」の無包装状態の安定性試験 (2016)
- 6)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」の加速試験 (2015)
- 7)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」の無包装状態の安定性試験 (2016)
- 8)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」の溶出試験 (2015)
- 9)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」の溶出試験 (2015)
- 10)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」の溶出試験 (2011)
- 11)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」の溶出試験 (2011)
- 12)第十六改正日本薬局方解説書、C-4135 (2011)、廣川書店
- 13)日本ジェネリック株式会社 社内資料；  
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」の生物学的同等性試験 (2011)

## 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

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

#### ○妊婦に関する海外情報

本邦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。

#### 《オーストラリア分類》

	分類
ADEC : Pregnancy Category (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C

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.

< <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> >  
(2019/06/16 アクセス)

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

*Memo*



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号