

# 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

## 持続性心身安定剤

# 日本薬局方 フルトプラゼパム錠

# レスタス<sup>®</sup>錠2mg

## RESTAS<sup>®</sup> Tablets 2mg

剤形	素錠
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	1錠中 フルトプラゼパム 2.0mg 含有
一般名	和名：フルトプラゼパム（JAN） 洋名：Flutoprazepam（JAN）
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：2007年3月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1986年6月19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 お客様相談室 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	7
1. 開発の経緯	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
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	8
II. 名称に関する項目	2	14. その他	8
1. 販売名	2	V. 治療に関する項目	9
(1)和名	2	1. 効能又は効果	9
(2)洋名	2	2. 用法及び用量	9
(3)名称の由来	2	3. 臨床成績	9
2. 一般名	2	(1)臨床データパッケージ	9
(1)和名(命名法)	2	(2)臨床効果	9
(2)洋名(命名法)	2	(3)臨床薬理試験	9
(3)ステム	2	(4)探索的試験	10
3. 構造式又は示性式	2	(5)検証的試験	10
4. 分子式及び分子量	2	1)無作為化並行用量反応試験	10
5. 化学名(命名法)	2	2)比較試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3)安全性試験	12
7. CAS登録番号	2	4)患者・病態別試験	12
III. 有効成分に関する項目	3	(6)治療の使用	12
1. 物理化学的性質	3	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)	12
(1)外観・性状	3	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	12
(2)溶解性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(3)吸湿性	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2. 薬理作用	13
(5)酸塩基解離定数	3	(1)作用部位・作用機序	13
(6)分配係数	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	13
(7)その他の主な示性値	3	(3)作用発現時間・持続時間	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
3. 有効成分の確認試験法	3	1. 血中濃度の推移・測定法	14
4. 有効成分の定量法	4	(1)治療上有効な血中濃度	14
IV. 製剤に関する項目	5	(2)最高血中濃度到達時間	14
1. 剤形	5	(3)臨床試験で確認された血中濃度	14
(1)剤形の区別、外観及び性状	5	(4)中毒域	14
(2)製剤の物性	5	(5)食事・併用薬の影響	14
(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	14
(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	15
2. 製剤の組成	5	(1)解析方法	15
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	(2)吸収速度定数	15
(2)添加物	5	(3)バイオアベイラビリティ	15
(3)その他	5	(4)消失速度定数	15
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(5)クリアランス	15
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(6)分布容積	15
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(7)血漿蛋白結合率	15
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	3. 吸収	15
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	7		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		
10. 製剤中の有効成分の定量法	7		

4. 分布	15	IX. 非臨床試験に関する項目	25
(1)血液－脳関門通過性	15	1. 薬理試験	25
(2)血液－胎盤関門通過性	15	(1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	25
(3)乳汁への移行性	15	(2)副次的薬理試験	25
(4)髄液への移行性	16	(3)安全性薬理試験	25
(5)その他の組織への移行性	16	(4)その他の薬理試験	25
5. 代謝	16	2. 毒性試験	25
(1)代謝部位及び代謝経路	16	(1)単回投与毒性試験	25
(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	16	(2)反復投与毒性試験	25
(3)初回通過効果の有無及びその割合	16	(3)生殖発生毒性試験	26
(4)代謝物の活性の有無及び比率	17	(4)その他の特殊毒性	26
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	17	X. 管理的事項に関する項目	27
6. 排泄	17	1. 規制区分	27
(1)排泄部位及び経路	17	2. 有効期間又は使用期限	27
(2)排泄率	17	3. 貯法・保存条件	27
(3)排泄速度	17	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
7. トランスポーターに関する情報	17	(1)薬局での取扱い上の留意点について	27
8. 透析等による除去率	17	(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）	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18	(3)調剤時の留意点について	27
1. 警告内容とその理由	18	5. 承認条件等	27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18	6. 包装	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18	7. 容器の材質	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18	8. 同一成分・同効薬	27
5. 慎重投与内容とその理由	18	9. 国際誕生年月日	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
7. 相互作用	18	11. 薬価基準収載年月日	28
(1)併用禁忌とその理由	18	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
(2)併用注意とその理由	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
8. 副作用	19	14. 再審査期間	28
(1)副作用の概要	19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
(2)重大な副作用と初期症状	19	16. 各種コード	29
(3)その他の副作用	20	17. 保険給付上の注意	29
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21	XI. 文献	30
(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	22	1. 引用文献	30
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22	2. その他の参考文献	31
9. 高齢者への投与	23	XII. 参考資料	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23	1. 主な外国での発売状況	32
11. 小児等への投与	23	2. 海外における臨床支援情報	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23	XIII. 備考	33
13. 過量投与	23	その他の関連資料	33
14. 適用上の注意	23		
15. その他の注意	24		
16. その他	24		

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

フルトプラゼパムは鐘紡株式会社(現 クラシエ製薬株式会社)により開発された持続性心身安定剤である。本剤は従来のベンゾジアゼピン系化合物の中でも強い抗不安作用と作用持続性を有しており、神経症、心身症における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害等に対して改善効果を示す。

医療事故防止を目的として、「レスタス錠」から「レスタス錠 2mg」へ販売名変更の申請を行い、2007年3月1日に承認を受け、2007年6月15日に薬価基準収載された。

2016年10月にMSD株式会社より製造販売承認を承継し、販売を移管した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 神経症、心身症における不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害に対し、ジアゼパムより優れた症状改善効果を示す。(「V.治療に関する項目 - 3.臨床成績」の項参照)
- (2) 消化管からの吸収は極めて良好であり、組織への移行および代謝は速やかで、尿中および腸肝循環を経て糞中へ排泄される(動物データ)。ヒトにおける代謝物のデスアルキル体の血中半減期は約190時間である。(「VII.薬物動態に関する項目」参照)
- (3) 抗不安作用を示唆する作用と、運動機能を抑制する作用との分離が大きく、安全域の広い薬剤である。(「VI.薬効薬理に関する項目 - 2.薬理作用」の項参照)
- (4) 総症例10,794例中558例(5.2%)に副作用が認められた。その主なものは眠気(3.5%)、ふらつき(0.9%)、易疲労感・倦怠感(0.4%)、めまい感(0.3%)等であった。(「VIII.安全性(使用上の注意等に関する項目 - 8.副作用」の項参照)

[再審査終了時]

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レスタス<sup>®</sup>錠 2mg

#### (2) 洋名

Restas<sup>®</sup> Tablets 2mg

#### (3) 名称の由来

休息 (REST) という名の持続性心身安定剤として RESTAS と名付けた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フルトプラゼパム (JAN)

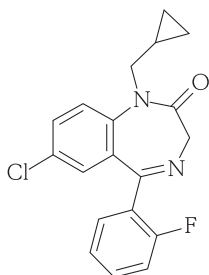
#### (2) 洋名 (命名法)

Flutoprazepam (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：C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>2</sub>O

分子量：342.79

### 5. 化学名 (命名法)

7-Chloro-1-cyclopropylmethyl-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：KB-509

### 7. CAS 登録番号

25967-29-7

### 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～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

酢酸エチルに溶けやすく、エタノール（99.5）又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

溶解度 (37°C) <sup>1)</sup>	pH1.2 : 124 µg/mL pH4.0 : 8 µg/mL pH6.8 : 7 µg/mL 水 : 8 µg/mL
-----------------------------	--

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 : 118～122°C

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_a=2.35$ （室温、ベンゾジアゼピン環、吸光度法）<sup>1)</sup>

##### (6) 分配係数

pH	1.0	3.0	5.0	7.0	9.0
P(n-オクタノール/緩衝液)	3169	26323	27462	33362	31267

##### (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

フルトプラゼパムは室温長期保存（3年間）、加温保存（40°C・6ヵ月、50°C・3ヵ月）、加温加湿保存（40°C・75%RH・6ヵ月、40°C・82%RH・3ヵ月）、光線照射保存（室温室内散光・3ヵ月、室温けい光灯 1,000Lux・30日）ではいずれの試験項目（性状、紫外吸収スペクトル、融点、溶状、乾燥減量、含量、薄層クロマトグラフィー）においても変化は認められなかった。直射日光下での保存（30日）では、性状において、白色結晶性粉末が微黄色に変化し、溶状においても無色澄明から微黄色澄明に変化したが、含量に変化は認めなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「フルトプラゼパム」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法（242nm 付近及び 283nm 付近に吸収の極大を示し、吸光度の比は

$$A_{242\text{nm}}/A_{283\text{nm}} = 2.6 \text{ である。比吸光度 : } E_{1\text{cm}}^{1\%} (242\text{nm}) = 815)$$

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) 炎色反応試験（2）：塩素の定性反応



#### 4. 有効成分の定量法

日局「フルトプラゼパム」の定量法による。

電位差測定法 (0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 34.28mg  $C_{19}H_{16}ClFN_2O$ )

## 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	レスタス®錠 2mg
色 ・ 剤 形	白色素錠
外 形	
大きさ (mm)	直径：6 厚さ：2.3
重 量 (mg)	80

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠剤本体に記載：JG C77

#### (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

1 錠中 フルトプラゼパム 2.0mg 含有

#### (2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

#### (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

保存条件	期間	包装条件 <sup>*1</sup>	試験項目		
			外観	崩壊 (分)	残存率 (%)
開始時			白色の素錠	2.1	100.2
室温 <sup>*2</sup>	36 ヶ月	密栓プラスチック容器	変化なし	2.1	100.6
		PTP 包装	変化なし	2.2	100.3
40℃	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし	2.2	100.3
50℃	3 ヶ月	PTP 包装	変化なし	2.1	99.9
40℃/ 75%RH	6 ヶ月	開栓プラスチック容器	変化なし	2.3	100.3
		PTP 包装	変化なし	2.1	100.3
室内散光	3 ヶ月	PTP 包装	変化なし	2.1	100.4
蛍光灯 1,000Lux	30 日	PTP 包装	変化なし	2.0	100.0

\*1 プラスチック容器：白色不透明ポリエチレン製（キャップ：ポリプロピレン）容器に試料 500 錠を入れ、密栓あるいは開栓とした。

PTP 包装：片面ポリ塩化ビニル、片面アルミニウム箔にて PTP 包装したもの。

\*2 8～30℃の温度変化を示した室内に保存した。

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

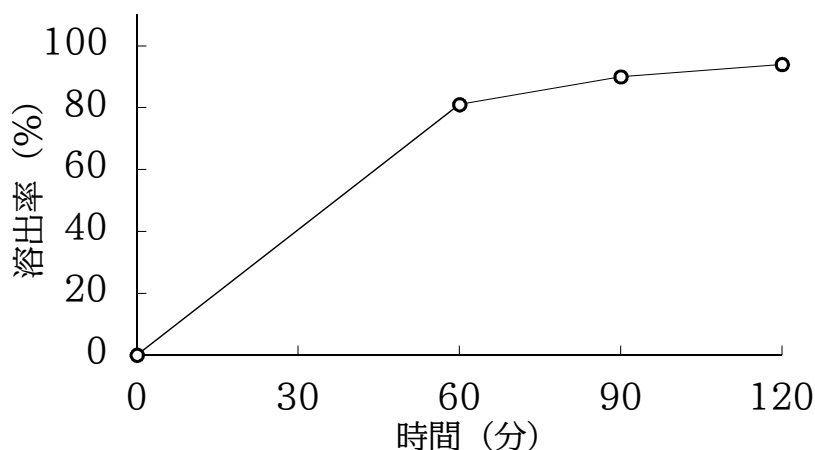
#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

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：50rpm 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	90 分間、75%以上

### ・試験結果



## 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

日局「フルトプラゼパム錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法：波長 240～244nm、279～285nm 及び 369～375nm に吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「フルトプラゼパム錠」の定量法による。

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

### 1) ベンゾフェノン体 (I)

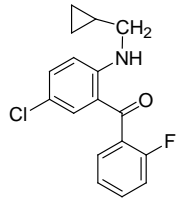
5-クロロ-2-シクロプロピルメチルアミノ-2'-フルオロベンゾフェノン

### 2) 1-無置換フルトプラゼパム (II)

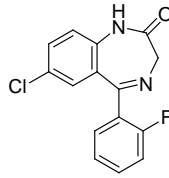
7-クロロ-1,3-ジヒドロ-5-(2-フルオロフェニル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

### 3) アミノメチルインドール体 (III)

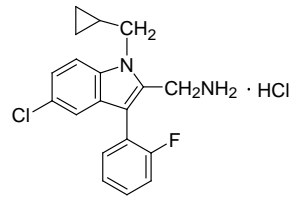
2-アミノメチル-5-クロロ-1-シクロプロピルメチル-3-(*o*-フルオロフェニル)-インドール塩酸塩



(I)



(II)



(III)

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

神経症における不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害

心身症（高血圧症、胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性腸症候群）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはフルトプラゼパムとして1日2～4mgを1～2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が、高齢者には1日4mgまでとする。

### 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

精神科、内科、産婦人科等において1,570例の神経症、心身症等を対象とした28試験が実施された<sup>2～9)</sup>。

##### 1. 神経症

改善率62%（409例/664例）を示し、不安神経症74%、抑うつ神経症59%の改善効果が認められた。

##### 2. 心身症

改善率74%（417例/560例）を示し、高血圧症68%、胃・十二指腸潰瘍92%、慢性胃炎70%、過敏性腸症候群56%の改善効果が認められた。

#### (3) 臨床薬理試験

[第I相試験：1回投与試験]<sup>10)</sup>

健康成人男子15例を対象に、本剤2mg、4mg、8mg、12mg、16mgを1回食間に経口投与したところ、投与1～2時間で各投与群とも眠気、全身倦怠感、脱力感を訴えはじめ、これらの症状は投与量の増加とともにその程度および持続が顕著となった。臨床検査値には特記すべき異常は認められなかった。

[第I相試験：連続投与試験]<sup>11)</sup>

健康成人男子3例を対象に、本剤6mg/日(朝・昼・夕、3分服)を4日間連続経口投与したところ、試験期間を通じていずれの被験者とも動作がやや緩慢となり、自覚的にも眠気、あくび、ふらふら感、倦怠感、脱力感などを訴えた。臨床検査値には本剤によると思われる異常変動はみられなかった。

注) 本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

通常、成人にはフルトプラゼパムとして1日2～4mgを1～2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が、高齢者には1日4mgまでとする。

#### (4) 探索的試験

[用法・用量設定のための一般臨床試験]

不安、焦燥、緊張、不眠、抑うつなどを主症状とする各種神経症患者 118 例に対し本剤 1~2mg/日 から投与を開始し、症状に応じて最大 8mg/日 まで増量した。投与期間は 3 週間以上とした。投与回数は 8 割以上の症例が 1 日 1 回投与であり、治療期間最終時の投与量は 2mg/日 が 48 例と最も多かった。最終全般改善度は中等度改善以上で 58.3% (67 例/115 例) であった。副作用は 118 例中 33 例 (28.0%) に発現し、眠気が最も多く 26 例 (22.0%) であった。投与量別の副作用発現率は、2mg/日 で 27.5%、3mg/日 で 14.3%、4mg/日 で 34.5%、6mg/日 で 35.7% であり、特に 6mg/日 では中等度の副作用症状の発現比率が高かった<sup>12)</sup>。

神経症患者 93 例に対し本剤 2mg/日 (1 日 1 回、夕食後または就寝前) から投与を開始し、最大投与量 6mg/日 として適宜増減した。投与期間は原則として 4 週間とした。最終全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は 59% であった。副作用は 93 例中 26 例 (28%) に発現し、眠気が最も多く (24%) ついでめまい・ふらつき (10%)、易疲労感・倦怠感 (3%) であった。投与量は 2mg/日、4mg/日 投与例が大部分を占め、「中等度改善」以上の改善率はそれぞれ 57%、69% で、副作用発現率はそれぞれ 23%、33% であり、改善率も副作用発現率も投与量とともに増大する結果であった<sup>13)</sup>。

心身症、神経症およびうつ状態の患者 146 例に対して本剤 2mg/日 (原則として 1 日 1 回、夕食後) から投与を開始し適宜増減した。投与期間は原則 2 週間以上とした。最終全般改善度は著明改善 33 例 (23%)、改善 64 例 (44%)、やや改善 26 例 (18%) であった。投与量は 1 例のみで 6mg が投与されたが、残りの症例は 2mg もしくは 4mg が投与されていた。副作用は 146 例中 6 例 (4%) に発現し、4mg 投与例で 4 例、2mg 投与例で 2 例であった<sup>9)</sup>。

心身症、神経症またはうつ状態の患者 88 例を対象に本剤 1mg~6mg/日 を投与し、用量は症状の推移により適宜増減した。投与期間は 2 週間以上とした。その結果、最終全般改善度は、著明改善 36 例 (41%)、中等度改善 28 例 (32%) であった。副作用は 13 例 (15%) に発現し、主な症状はねむけ、ふらつき、易疲労感・倦怠感などであった。また、試験期間を通じて用量を変更しなかった 57 例のうち、2mg/日 投与例が 47 例と最も多く、中等度改善以上の改善率は 79% であった。試験期間を通じて投与時期を変更しなかった 69 例のうち、夕食後のみ投与した 45 例での中等度改善以上の改善率は 73% で、就寝前のみ投与した 22 例での改善率 64% と比べ高かった<sup>14)</sup>。

注) 本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

通常、成人にはフルトプラゼパムとして 1 日 2~4mg を 1~2 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が、高齢者には 1 日 4mg までとする。

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

[用法・用量の設定のための二重盲検試験]<sup>4)</sup>

心身症あるいは神経症と診断された 109 例を対象とした二重盲検比較試験を実施した。投与期間は 2 週間以上 4 週間以内とし、本剤 2mg/日 (1 日 1 回、夕) 投与群 (37 例)、本剤 3mg/日 (1 日 1 回、夕) 投与群 (37 例)、およびジアゼパム 6mg/日 (1 日 3 回、朝昼夕)

投与群（35例）の3群で有効性と安全性を比較した。その結果、最終全般改善度について3群間に有意差は認められなかった。副作用は本剤2mg/日投与群で3例（8%）、3mg/日投与群で3例（8%）発現し、ジアゼパム投与群では全く発現しなかったが、3群間の副作用発現率に有意差は認められなかった。

## 2) 比較試験

### [二重盲検比較試験]

各種神経症（不安神経症、抑うつ神経症、心気症など）と診断された181例を対象とした二重盲検比較試験を実施した。投与期間は4週間として、本剤2～8mg/日（1日1回、夕）投与群（60例）、ジアゼパム4.5～18mg/日（1日3回、朝昼夕）投与群（60例）、およびプラセボ群（61例）の3群で有効性と安全性を比較した。1日平均投与量は、本剤投与群で2.79mg、ジアゼパム投与群で6.74mgであった。最終全般改善度において「やや改善」以上の改善率では本剤投与群、ジアゼパム投与群ともプラセボ群よりも優れていた（ $p < 0.05$ ）。副作用の症状項目、発現率、臨床検査値の異常においては3群間に有意差はなく、臨床とくに問題となるものはなかった<sup>8)</sup>。

各種神経症（不安神経症、抑うつ神経症など）と診断された202例を対象とした二重盲検比較試験を実施した。初回投与量は本剤2mg/日（1日1回、夕）あるいはジアゼパム6mg/日（1日3回、朝昼夕）とし、4週間の治療期間中はその3倍量まで増減可能とした。最終全般改善度は本剤投与群（103例）が「中等度改善」以上の改善率58%で、ジアゼパム投与群（99例）の改善率42%と比べ有意に優れていた。副作用発現率は本剤投与群で17%（17/103）、ジアゼパム投与群で30%（30/99）であり、本剤投与群に対してジアゼパム投与群で有意に高かった（ $p < 0.05$ ）<sup>5)</sup>。

注) 本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

通常、成人にはフルトプラゼパムとして1日2～4mgを1～2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が、高齢者には1日4mgまでとする。

心身症、神経症およびうつ病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤2mg/日（1日1回、夕）あるいはジアゼパム6mg/日（1日3回、朝昼夕）を初期投与量とし、本剤は2～4mg、ジアゼパムは6～12mgの範囲で増減し、投与期間は2週間以上4週間以内とした。最終全般改善度において、「改善」以上の改善率は本剤投与群（100例）68.0%、ジアゼパム投与群（105例）51.4%で、本剤投与群が優位に優れていた。副作用発現率は本剤投与群で12%（12例）、ジアゼパム投与群で12.4%（13例）であり、両群間に有意差は認められなかった<sup>15)</sup>。

本態性高血圧症と診断され、情動反応の緩和によって降圧効果および自覚症状の軽減が期待できる患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤2mg/日（1日1回、夕）（69例）もしくはプラセボ（70例）を4週間投与した。最終自覚症状改善度は、「やや改善」以上で本剤がプラセボに比して有意に優れており（ $p < 0.001$ ）、各自覚症状では「不安感」、「緊張感」、「焦燥感」、「頭痛・頭重」で本剤投与群が優れていた。安静時座位血圧では、4週後で両群間に差はみられなかったが、自覚症状改善例で、2週目の降圧度が本剤投与群で有意に大きかった。また、心理ストレス負荷（数字列逆唱）テストによる血圧の上昇率は、プラセボ群に比し



て本剤投与群で収縮期、拡張期ともに有意に抑制効果を示した。副作用症状は本剤投与群、プラセボ投与群ともに9例ずつ発現し、両群間に有意差はみられなかった<sup>6)</sup>。

内視鏡的に活動期の単発性慢性胃潰瘍を認め、かつ不安・緊張・焦燥・抑うつ・不眠などの症状を伴う心身症的色彩の強い患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤2mg/日(1日1回、夕)(48例)もしくはプラセボ(50例)を原則8週間投与した。なお、基礎治療薬として両群ともにシメチジン(1日2回、朝夕投与)800mg/日を併用投与した。最終内視鏡判定(潰瘍改善度)、最終自覚症状改善度、最終全般改善度、有用度で本剤投与群がプラセボ投与群よりも優れ、潰瘍治癒の内視鏡的ステージの推移では、試験終了時での評価において本剤投与群が有意に優れていた。副作用は本剤投与群48例中3例(6.3%)に認められた<sup>7)</sup>。

### 3) 安全性試験

[長期投与による一般臨床試験]<sup>16)</sup>

不安や不眠などを主訴とし精神神経科外来を受診した30例に本剤1~8mg/日を投与した。28例(86.7%)が1日1回投与であり、投与期間は1ヵ月から26ヵ月にわたり、平均は6.9ヵ月、投与総量の平均は615.5mgであった。全症例30例中著明改善は12例(40%)であり、やや改善以上の改善率は90.0%であった。副作用は10例(33.3%)に認められたが、本剤の投与を中止された症例はなかった。薬物依存性について観察した結果、本剤に起因するような身体的または精神的依存を訴えた症例はなかった。

注) 本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

通常、成人にはフルトプラゼパムとして1日2~4mgを1~2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が、高齢者には1日4mgまでとする。

### 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)

[使用成績調査]

昭和61年4月30日の承認から平成4年4月29日までの6年間で、全国587施設より9,224例の症例を収集した。

**有効性**：神経症および心身症に対する有効性について自覚症状の改善度の評価により判定した。有効率は適応疾患の全般改善度は判定不能を除き、「改善」以上を有効として算出した。有効率は神経症が65.1%(2,343/3,598)、心身症が76.8%(2,125/2,768)であった。心身症の内訳は、高血圧症77.5%(1,017/1,312)、胃・十二指腸潰瘍82.8%(362/437)、慢性胃炎73.0%(531/727)、過敏性腸症候群73.6%(215/292)であった。これらを承認時までの調査と比較すると、いずれも同等の成績であった。

**安全性**：使用成績調査での副作用発現症例率は3.08%(284/9,224)で、承認時までの調査の発現率17.5%(274/1,570)と比べ大きく低下した。主な副作用は眠気、ふらつき(感)、易疲労感・倦怠(感)、めまい(感)、立ちくらみで承認時までの調査と同様であった。

### 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（メキサゾラム、ロフラゼパ酸エチル 等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

フルトプラゼパムの中樞薬理作用は他のベンゾジアゼピン系薬剤と類似しているが、その作用強度はジアゼパムよりも強く、作用持続も長い。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### (1) 馴化作用

マウスでの電撃誘発闘争行動に対してジアゼパムの約 6 倍の著明な抑制作用を示した。<sup>17)</sup> 嗅球摘出ラットでの muricide 抑制作用はジアゼパムの約 1/2 の強さであったが、抗不安薬にとって特異的と考えられる情動過多に対してはジアゼパムの約 2 倍の強さで、持続的な抑制作用を示した。<sup>18)</sup>

##### (2) 抗痙攣作用<sup>17)</sup>

マウスにおけるペンテトラゾール、ベメグリド、ストリキニーネ痙攣抑制作用はジアゼパムよりも強かった。

##### (3) 抗コンフリクト作用<sup>18,19)</sup>

ラットおよびサルでのコンフリクト状態下の反応に対する作用では、ジアゼパムとほぼ同程度の効果を示した。

##### (4) 正向反射抑制作用<sup>17)</sup>

マウスにおける正向反射抑制作用はジアゼパムの約 0.15 倍と弱かった。

##### (5) 筋弛緩作用<sup>17)</sup>

マウスでの回転棒法による協調運動抑制作用はジアゼパムの 1.4 倍、懸垂法では約 1.8 倍であった。

##### (6) 脳波に対する作用<sup>17)</sup>

ウサギでの脳波試験ではジアゼパムと同様、大脳皮質および扁桃核の自発脳波の徐波化ならびに海馬覚醒波の不規則化、扁桃核後発射の抑制がみられ、情動の形成、情動行動の発現に関与している大脳辺縁系や視床下部に対して抑制的に作用し、情動を安定化すると考えられる。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

「V.治療に関する項目 - 3.臨床成績 (3) 臨床薬理試験 [第 I 相試験：1 回投与試験] 及び (5) 検証的試験 2) 比較試験、VII.薬物動態に関する項目-1. 血中濃度の推移・測定法」の項を参照

## 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

4～8 時間<sup>10)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健常人 15 名にフルトプラゼパム 2～16mg を経口投与（食後 2 時間）したところ、血漿中には未変化体はほとんど認められず、主として活性代謝物である N<sup>1</sup> 位のデスアルキル体が存在し、その濃度は投与 4～8 時間後に最高値に達し、以後約 190 時間の半減期にて漸減した<sup>10)</sup>。

投与量(mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
2	3～8	38.7±3.8	186.7±90.6
4	3～24	93.3±37.4	132.9±25.1
8	4～8	163.3±35.6	215.5±32.6
12	8～24	273.0±25.9	134.2±22.3
16	8～24	370.3±69.6	243.6±127.5

注) 本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

通常、成人にはフルトプラゼパムとして 1 日 2～4mg を 1～2 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が、高齢者には 1 日 4mg までとする。

##### 2) 連続経口投与

健常人 6 名にフルトプラゼパム 2mg を夕食後 1 回 14 日間連続経口投与したところ、血漿中の N<sup>1</sup>-デスアルキル体濃度は投与開始 10 日目ごろより恒常状態に達し、投薬を中止するまで約 150ng/mL の濃度で推移した。投薬終了後は緩やかに減衰し、35 日目には約 10ng/mL まで低下した。

神経症、心身症の患者 5 名にフルトプラゼパム 2mg 夕食後 1 回の長期連続投与し、約 2 年後（447 日～751 日、平均 685 日）の血漿中濃度は 156（76～196）ng/mL であり、蓄積性は認められなかった<sup>20)</sup>。

#### (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（未変化体として存在しないため）

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし（未変化体として存在しないため）

### (4) 消失速度定数

該当資料なし（未変化体として存在しないため）

### (5) クリアランス

該当資料なし（未変化体として存在しないため）

### (6) 分布容積

該当資料なし（未変化体として存在しないため）

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし（未変化体として存在しないため）

## 3. 吸収

該当資料なし

<参考> 動物データ（ラット、マウス）

経口投与により主として小腸から吸収され、胃での吸収はほとんどみられなかった<sup>21)</sup>。

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考> 動物データ（マウス、サル）

マウス<sup>21)</sup> およびサル<sup>22)</sup> の組織内分布からみて、脳に比較的高い分布を認めるので、血液脳関門は通過するものと思われる。

### (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

<参考> 動物データ（ラット、マウス）

妊娠末期ラット及びマウスにフルトプラゼパムを経口投与した時、ともに胎仔への移行がみられた。胎仔中濃度はラットで母体血漿中濃度の約 1/3、マウスでは母体血漿中濃度と同等のレベルで推移した。最高血中濃度を示した時間における胎仔 1 匹当たりの分布量は、ラットで投与量の 0.03%、マウスで投与量の 0.3%であった<sup>21, 23)</sup>。

### (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

<参考> 動物データ（ラット）

授乳期ラットにフルトプラゼパムを経口投与した時、投与 30 分後及び 1 時間後に乳汁中への移行がみられた。それらの濃度は血漿中濃度と同等か若干高い値を示したが、投与 6 時間後には乳汁中には認められなかった。<sup>21)</sup>

#### (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> 動物データ (マウス)

マウスに本剤を単回経口投与した場合、投与 30 分後には全身へ分布し、胃内に最も高濃度、次いで小腸内、肝、唾液腺及び腎に分布が認められた。2 時間後には、さらに心、脳、褐色脂肪にも比較的高濃度で分布し、その後は時間経過とともに分布濃度は漸減した<sup>21)</sup>。

### 5. 代謝

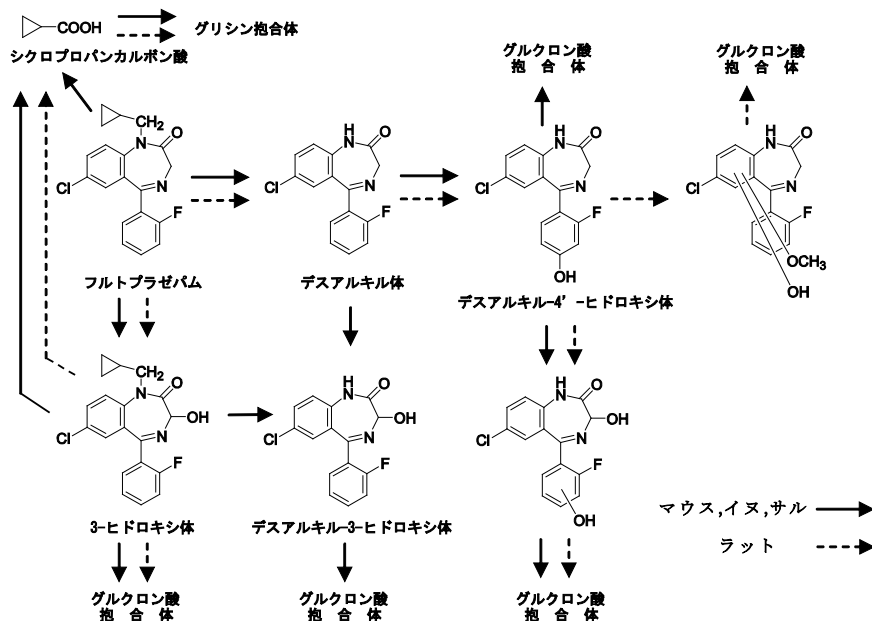
#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

#### <参考> 動物データ (マウス、ラット、イヌ、サル)<sup>22, 24)</sup>

フルトプラゼパムは吸収された後、主に肝での脱アルキル化、3 位水酸化、5 位フェニル基の水酸化等の代謝を経て、尿中および胆汁中に主として脱アルキル-3-ヒドロキシ体、脱アルキル-4'-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体として排泄された (マウス)。

推定代謝経路を下図に示した。



#### (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

有 (約 100%)

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物：デスアルキルフルトプラゼパム

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

フルトプラゼパム投与時のデスアルキルフルトプラゼパムについてのパラメータ

1) 2mg 単回経口投与<sup>10)</sup>

最高血中濃度(C<sub>max</sub>) : 38.7ng/mL

血中半減期(t<sub>1/2</sub>) : 186.7 時間

2) 2mg/日、14 日間経口投与<sup>20)</sup>

定常状態における血漿中濃度 : 約 150ng/mL

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿糞中、胆汁中

#### (2) 排泄率

フルトプラゼパム (2~16mg) を単回投与した時、尿中には未変化およびデスアルキル体は検出されなかった。

3-ヒドロキシ体は投与直後より尿中に排泄されはじめ、投与後 4~48 時間に最も多く排泄された。投与後 72 時間までの尿中への総排泄量は 3.2~7.8%程度であった。

デスアルキル-3-ヒドロキシ体の尿中排泄は 3-ヒドロキシ体の排泄より少し遅れ、8~72 時間で最も多く排泄された。投与後 72 時間までの尿中への総排泄量は 0.3~3.5%であった。なお、2mg 投与では痕跡程度であった。<sup>10)</sup>

注) 本剤の承認用法・用量は下記の通りである。

通常、成人にはフルトプラゼパムとして 1 日 2~4mg を 1~2 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が、高齢者には 1 日 4mg までとする。

<参考> 動物データ (マウス、ラット、イヌ、サル)

##### 1. 尿糞中排泄

ラット、マウス、イヌでは投与後 5 日間で尿中に 22~37%が、糞中に 55~75%が排泄され、投与後 5 日間での総排泄率はラットで 97%、マウスで 94%、イヌで 92%であった<sup>21)</sup>。

サルでは尿中への排泄が多く、5 日間の尿中排泄は 67%、糞中は 16%であった<sup>22)</sup>。

##### 2. 胆汁中排泄

ラットで投与後 24 時間までに 76%が排泄され、その一部は再吸収され腸肝循環するが、主に未吸収のまま糞中に排泄された<sup>21)</sup>。

#### (3) 排泄速度

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 6. 排泄 (2) 排泄率」の項参照

### 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) 急性閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある]
- (2) 重症筋無力症の患者 [筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある]

### 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

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、腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある]
- (3) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれる]
- (4) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 衰弱患者 [作用が強くあらわれる]
- (7) 中等度呼吸障害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]

### 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
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 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられる。
シメチジン	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤の血漿中濃度曲線下面積及び消失半減期が、シメチジンとの併用により増大、延長することが報告されている。
オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強するおそれがある。	他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)のクリアランスがオメプラゾールとの併用により減少するとの報告がある。
マプロチリン塩酸塩	(1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強するおそれがある。 (2) 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。	(1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられる。 (2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強するおそれがある。	相互に筋弛緩作用が増強することが考えられている。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例 10,794 例中 558 例（5.2%）に副作用が認められた。その主なものは眠気（3.5%）、ふらつき（0.9%）、易疲労感・倦怠感（0.4%）、めまい感（0.3%）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：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、錯乱等：他のベンゾジアゼピン系薬剤で、刺激興奮、錯乱等があらわれることが報告されている。

(3) その他の副作用

	副作用の頻度		
	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気	ふらつき めまい 頭痛・頭重	眼調節障害 振戦 ゆううつ感 不眠 注意集中力困難 もうろう感
肝臓			AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 Al-P 上昇
消化器		口渇 便秘	悪心・嘔吐 胃部不快感 食欲不振 下痢 口中苦味
循環器			立ちくらみ 動悸
過敏症 <sup>注)</sup>			発疹 そう痒
骨格筋		易疲労感・倦怠感 脱力感	
その他			尿失禁 発汗 頻尿 眼瞼浮腫

注) 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

対象	時期 承認時迄の 調査	使用成績の 調査の累計 (昭和61年4月30日～ 平成4年4月29日)	計
調査施設数(1)	114	587	—
調査症例数(2)	1,570	9,224	10,794
副作用発現症例数(3)	274	284	558
副作用発現件数(4)	396	344	740
副作用発現症例率 ((3)/(2)×100)(%)	17.45	3.08	5.17
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	4(0.25)	4(0.04)	8(0.07)
瘙  痒  感	1(0.06)	1(0.01)	2(0.02)
皮膚瘙  痒  症	—	1(0.01)	1(0.01)
発  疹	4(0.25)	1(0.01)	5(0.05)
皮  疹	—	1(0.01)	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	57(3.63)	76(0.82)	133(1.23)
言語障害	—	1(0.01)	1(0.01)
構音障害	—	1(0.01)	1(0.01)
意識混濁	—	1(0.01)	1(0.01)
意識障害	—	2(0.02)	2(0.02)
もうろう状態	1(0.06)	1(0.01)	2(0.02)
振  戦	3(0.19)	—	3(0.03)
頭  痛	} 5(0.32)	6(0.07)	} 14(0.13)
頭  重(感)		3(0.03)	
舌のもつれ	—	1(0.01)	1(0.01)
不安定歩行	—	1(0.01)	1(0.01)
歩行障害	—	2(0.02)	2(0.02)
突進歩行	—	2(0.02)	2(0.02)
めまい(感)	31(1.97)	6(0.07)	37(0.34)
立ちくらみ	1(0.06)	4(0.04)	5(0.05)
ふらつき(感)	45(2.87)	52(0.56)	97(0.90)
口周囲不随意運動	—	1(0.01)	1(0.01)
自律神経系障害	2(0.13)	1(0.01)	3(0.03)
射精遅延	—	1(0.01)	1(0.01)
発  汗	2(0.13)	—	2(0.02)
視  覚  障  害	5(0.32)	2(0.02)	7(0.06)
結膜充血	—	1(0.01)	1(0.01)
視調節障害	5(0.32)	1(0.01)	6(0.06)
その他の特殊感覚障害	1(0.06)	—	1(0.01)
苦  味	1(0.06)	—	1(0.01)

時期 対象	承認時迄の 調 査	使用成績の 調査の累計 (昭和61年4月30日～ 平成4年4月29日)	計
<b>精神障害</b>	210(13.4)	193(2.09)	403(3.73)
無気力	—	1(0.01)	1(0.01)
傾眠	—	4(0.04)	4(0.04)
嗜眠傾向	—	2(0.02)	2(0.02)
眠気	198(12.6)	177(1.92)	375(3.47)
朝おきにくい	9(0.57)	2(0.02)	11(0.10)
注意集中力困難	1(0.06)	1(0.01)	2(0.02)
頭がボーッとする	1(0.06)	5(0.05)	6(0.06)
焦燥感	—	2(0.02)	2(0.02)
不眠(症)	2(0.13)	—	2(0.02)
抑うつ状態	1(0.06)	2(0.02)	3(0.03)
浮遊感	—	2(0.02)	2(0.02)
多夢	—	1(0.01)	1(0.01)
<b>消化管障害</b>	31(1.97)	14(0.15)	45(0.42)
嚥下困難	—	1(0.01)	1(0.01)
悪心	6(0.38)	1(0.01)	7(0.06)
嘔吐	—	—	—
下痢	2(0.13)	—	2(0.02)
口渇	10(0.64)	5(0.05)	15(0.14)
しゃっくり	—	1(0.01)	1(0.01)
食欲不振	5(0.32)	1(0.01)	6(0.06)
胃不快感	6(0.38)	—	6(0.06)
心窩部痛	—	1(0.01)	1(0.01)
便秘	8(0.51)	3(0.03)	11(0.10)
胃腸障害	—	1(0.01)	1(0.01)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	—	6(0.07)	6(0.06)
肝機能障害	—	2(0.02)	2(0.02)
AST(GOT)上昇	—	3(0.03)	3(0.03)
ALT(GPT)上昇	—	4(0.04)	4(0.04)
<b>心・血管障害</b>	—	2(0.02)	2(0.02)
起立性低血圧	—	1(0.01)	1(0.01)
低血圧	—	1(0.01)	1(0.01)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	1(0.06)	1(0.01)	2(0.02)
心悸亢進	1(0.06)	—	1(0.01)
頻脈	—	1(0.01)	1(0.01)
<b>泌尿器系障害</b>	2(0.13)	2(0.02)	4(0.04)
尿失禁	1(0.06)	2(0.02)	3(0.03)
頻尿	1(0.06)	—	1(0.01)
<b>女性生殖障害</b>	—	1(0.01)	1(0.01)
乳汁漏出	—	1(0.01)	1(0.01)
<b>一般的全身障害</b>	43(2.74)	24(0.26)	67(0.62)
眼瞼浮腫	1(0.06)	—	1(0.01)
顔面腫脹感	—	1(0.01)	1(0.01)
背部不快感	—	1(0.01)	1(0.01)
易疲労感	30(1.91)	1(0.01)	45(0.42)
□怠(感)	—	14(0.15)	—
脱力感	14(0.89)	8(0.09)	22(0.20)

(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 - 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

高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3 ヶ月以内）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

小児等に対する安全性は確立していない（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

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

フルトプラゼパムを大量に麻酔ネコに静脈内投与した時に、呼吸抑制、血圧降下を生じた。しかし、自律神経系、末梢神経系、平滑筋その他消化器や腎機能に対しては特記する程の作用は認められず、本剤の一般薬理作用に関して質的にも量的にも他のベンゾジアゼピン系薬剤と変わるところはないと考えられる。

(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

動物	性別	急性毒性 <sup>25)</sup> (LD <sub>50</sub> , mg/kg)		
		経口	腹腔内	皮下
マウス	♂	2,640	2,400	> 5,000
	♀	2,430	2,110	> 5,000
ラット	♂	13,760	2,460	> 5,000
	♀	10,060	2,230	> 5,000

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性<sup>26, 27)</sup>

(ラット: 20、120、720、4,000mg/kg/日 3 ヶ月間経口投与、イヌ: 1、5、25、125mg/kg/日 3 ヶ月間経口投与)

ラットの 4,000mg/kg 投与群で散発的な死亡例がみられ、720mg/kg 以上の投与群で肝細胞腫大、胆汁色素沈着、肝小葉周辺性脂肪化等がみられたが、休薬により回復した。イヌでは 125mg/kg 投与群で死亡例がみられ、25mg/kg 以上投与群で肝細胞肥大、胆汁うっ滞、前立腺上皮萎縮等がみられたが、いずれも休薬により回復した。

2) 慢性毒性<sup>26, 28)</sup>

(ラット: 3、20、120、720mg/kg/日 6 ヶ月間経口投与、イヌ: 0.1、1、10mg/kg/日 1 年間経口投与)

ラットの 720mg/kg 投与群で体重増加の抑制がみられ、イヌ 10mg/kg 投与群で肝・副腎重量の軽度増加、初回発情の発来遅延がみられたが、休薬により回復した。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>29)</sup>

(ラット：1、100、700mg/kg/日経口投与)

700mg/kg 投与群の雌で発情回数の減少がみられたが、交尾能、妊娠能には影響はみられず、受精卵の着床阻害、胎仔毒性、催奇形性等の異常も認められなかった。

#### 2) 器官形成期投与試験<sup>30, 31)</sup>

(ラット：1、10、100、1,000mg/kg/日経口投与、ウサギ：1、5、20、50mg/kg/日経口投与)

ラットで胎仔発育抑制、催奇形性等はみられず、新生仔の生後発育、一般機能、情動性、学習能、生殖能にも異常は認められなかった。ウサギでも胎仔に対する影響は認められなかった。

#### 3) 周産期および授乳期投与試験<sup>32)</sup>

(ラット：1、100、700mg/kg/日経口投与)

700mg/kg 投与群で妊娠期間の延長、哺育能の異常が、新生仔では出生時体重の減少、生存率の低下、歯芽萌出の早期完了等がみられたが、新生仔の一般機能、性周期、情動性、学習能には異常は認められず、第2世代の発生も影響は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 変異原性<sup>33)</sup>

微生物を用いた復帰変異試験、マウスを用いた小核試験において変異原性は認められなかった。

#### 2) 薬物依存性<sup>34)</sup>

アカゲザルでのバルビタール交差依存性試験、身体依存形成試験、胃内自由摂取試験において、他のベンゾジアゼピン系化合物と類似の薬物依存性が認められた。

#### 3) 抗原性<sup>35)</sup>

モルモット及びウサギを用いた試験において、抗原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤	レスタス®錠 2mg	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	フルトプラゼパム	該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること（使用期間：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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 14. 適用上の注意」の項参照

・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

PTP：100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

バラ：1,000錠（プラスチック容器）

### 7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔、紙箱

バラ包装：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）、紙箱

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：メキサゾラム 等

### 9. 国際誕生年月日

1986年4月30日



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
レスタス <sup>®</sup> 錠 2mg	2007年3月1日	21900AMX00181000
(旧販売名) レスタス <sup>®</sup> 錠	1986年4月30日	(61AM) 3243

11. 薬価基準収載年月日

2007年6月15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

販売名	内容
(旧販売名) レスタス <sup>®</sup> 錠	承認年月日：1993年9月8日 用法・用量の内容：1日投与回数を1日1回投与から1日1～2回投与に変更した

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1993年9月8日

再審査結果の内容：「抗不安薬の臨床評価に関するガイドライン」を踏まえ、効能・効果の表現を改めた。

また、用法・用量の1日投与回数については、使用成績調査結果において、かなりの割合で1日2回投与で使用されており、有効性、安全性も1日1回投与とほぼ同様の成績であることから、1日1回投与を1日1～2回投与に変更した。

	承認内容	再審査結果
効能・効果	神経症における不安・緊張・抑うつ、易疲労性および睡眠障害。 心身症(高血圧症、胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性大腸症候群における不安・緊張・抑うつ、易疲労性および睡眠障害)。	神経症における不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害 心身症(高血圧症、胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性腸症候群)における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害
用法・用量	通常成人には、フルトプラゼパムとして2～4mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には1日4mgまでとする。	通常、成人にはフルトプラゼパムとして1日2～4mgを1～2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が、高齢者には1日4mgまでとする。

14. 再審査期間

1986年4月30日～1992年4月29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

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
レスタス®錠 2mg	100530105	1124027F1035	620005139

17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) 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> (2019/6/28 アクセス)
- 2) 木村 政資 他：臨床評価, 11, 681-720 (1983)
- 3) 景山 孝正 他：診療と新薬, 17, 2387-2405 (1980)
- 4) 筒井 末春 他：薬理と治療, 10, 6337-6351 (1982)
- 5) 葉田 裕 他：臨床評価, 12, 43-79 (1984)
- 6) 鈴木 仁一 他：臨床と研究, 63, 3071-3088 (1986)
- 7) 並木 正義 他：臨床と研究, 63, 3358-3369 (1986)
- 8) 工藤 義雄 他：医学のあゆみ, 125, 50-69 (1983)
- 9) 並木 正義 他：臨床と研究, 60, 1719-1726 (1983)
- 10) 社内資料 (第 I 相試験)
- 11) 社内資料 (第 I 相試験)
- 12) 工藤 義雄 他：基礎と臨床, 16, 7934-7955 (1982)
- 13) 葉田 裕 他：臨床と研究, 60, 3405-3414 (1983)
- 14) 木村 政資 他：薬理と治療, 10, 6381-6397 (1982)
- 15) 並木 正義 他：臨床と研究, 60, 2352-2366 (1983)
- 16) 斎藤 正己 他：薬理と治療, 10, 6363-6379 (1982)
- 17) 洲加本 孝幸 他：日薬理誌, 76, 447-468 (1980)
- 18) 植木 昭和 他：日薬理誌, 80, 15-30 (1982)
- 19) 高田 孝二 他：実中研・前臨床研究報, 7, 271-278 (1981)
- 20) 並木 正義 他：臨床と研究, 60, 2463-2466 (1983)
- 21) 桜井 修一 他：医薬品研究, 13, 291-308 (1982)
- 22) 社内資料 (薬物動態)
- 23) 社内資料 (薬物動態)
- 24) 翠川 敏文 他：医薬品研究, 13, 309-322 (1982)
- 25) 武部 秀太郎 他：応用薬理, 20, 1055-1059 (1980)
- 26) 荻野 文雄 他：応用薬理, 20, 1061-1104 (1980)
- 27) 海野 隆 他：応用薬理, 20, 1105-1140 (1980)
- 28) 社内資料 (毒性試験)
- 29) 横井 義之 他：応用薬理, 21, 1-11 (1981)
- 30) 吉田 寛 他：応用薬理, 21, 13-26 (1981)
- 31) 福西 克弘 他：基礎と臨床, 16, 658-666 (1982)
- 32) 相良 俊次 他：応用薬理, 21, 27-40 (1981)
- 33) 社内資料 (毒性試験)
- 34) 柳田 知司 他：実中研・前臨床研究報, 7, 231-238 (1981)
- 35) 横井 義之 他：基礎と臨床, 15, 4161-4168 (1981)
- 36) 第十七改正日本薬局方解説書、C-4649 (2016)、廣川書店

## 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

外国では発売されていない。

### 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

*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