

日本標準商品分類番号

872219

2021年9月改訂(第15版)

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

ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤

アネキセート[®]注射液0.5mg

Anexate[®] Injection 0.5mg

剤形	注射液
製剤の規制区分	劇薬、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管(5mL)中に、フルマゼニルを0.5mg含有する。
一般名	和名：フルマゼニル (JAN) 洋名：Flumazenil (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：1992年1月21日 薬価基準収載年月日：1992年4月17日 発売年月日：1992年4月17日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical

本IFは2021年9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「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移・測定法.....	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	18
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収.....	18
1. 販売名.....	2	4. 分布.....	19
2. 一般名.....	2	5. 代謝.....	21
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 排泄.....	22
4. 分子式及び分子量.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	24
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 透析等による除去率.....	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
7. CAS登録番号.....	2	1. 警告内容とその理由.....	25
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	25
1. 物理化学的性質.....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	25
3. 有効成分の確認試験法.....	4	5. 慎重投与内容とその理由.....	25
4. 有効成分の定量法.....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	25
IV. 製剤に関する項目	5	7. 相互作用.....	26
1. 剤形.....	5	8. 副作用.....	26
2. 製剤の組成.....	5	9. 高齢者への投与.....	28
3. 注射剤の調製法.....	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	28
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	11. 小児等への投与.....	28
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
6. 溶解後の安定性.....	6	13. 過量投与.....	28
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	14. 適用上の注意.....	28
8. 生物学的試験法.....	6	15. その他の注意.....	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	6	16. その他.....	28
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	6	IX. 非臨床試験に関する項目	29
11. 力価.....	6	1. 薬理試験.....	29
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	2. 毒性試験.....	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	7	X. 管理的事項に関する項目	34
14. その他.....	7	1. 規制区分.....	34
V. 治療に関する項目	8	2. 有効期間又は使用期限.....	34
1. 効能又は効果.....	8	3. 貯法・保存条件.....	34
2. 用法及び用量.....	8	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	34
3. 臨床成績.....	8	5. 承認条件等.....	34
VI. 薬効薬理に関する項目	15	6. 包装.....	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	15	7. 容器の材質.....	34
2. 薬理作用.....	15	8. 同一成分・同効薬.....	34

目次

9.	国際誕生年月日	34
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	34
11.	薬価基準収載年月日	34
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	35
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
14.	再審査期間	35
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16.	各種コード	35
17.	保険給付上の注意	35
X I .	文献	36
1.	引用文献	36
2.	その他の参考文献	36
X II .	参考資料	37
1.	主な外国での発売状況	37
2.	海外における臨床支援情報	39
X III .	備考	41
	その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス：以下ロシュ社)は、1970年代後半において鎮静作用、筋弛緩作用等が弱い抗不安薬を研究開発しており、1979年に抗不安作用や抗痙攣作用に拮抗する薬剤であるフルマゼニルを発見した。その後の研究により、フルマゼニルはベンゾジアゼピン系薬剤の特異的アンタゴニストであることが判明したため、ベンゾジアゼピン系薬剤による麻酔、鎮静、中毒及び呼吸抑制等の解除を適応としてヨーロッパを中心に開発が進められ、有用性が認められたことにより、スイスをはじめ世界各国において発売されている。日本においては、1987年1月以降、物理化学的試験、安定性試験、毒性試験、薬理試験及び吸収、分布、代謝、排泄試験を実施した。第I相試験を1988年2月に実施、第II相試験を1988年8月、第III相試験を1989年7月、一般臨床試験を1989年8月、臨床薬理試験を1989年12月から実施し、1992年1月21日に承認を受けた。1992年4月17日に薬価基準に収載され、同日に発売された。2019年1月に製造販売承認がアスペンジャパン株式会社(現サンドファーマ株式会社)に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)世界で最初のベンゾジアゼピン受容体拮抗剤である。 (「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
 - (2)ベンゾジアゼピン系薬剤の作用に特異的に拮抗する。 (「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
 - (3)固有活性が非常に弱く、単独投与ではベンゾジアゼピン受容体を介する作用を示さない。
 (「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
 - (4)フェノバルビタール等のベンゾジアゼピン受容体に作用しない中枢抑制薬の作用には拮抗しない。
 (「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
 - (5)臨床的には、ベンゾジアゼピン系薬剤による麻酔、鎮静、中毒及び呼吸抑制等の解除に優れた効果を認めている。
 (「V. 3. (2)臨床効果」の項参照)
 - (6)承認時及び承認後の安全性解析対象合計4,999例中、83例(1.66%)に副作用が認められた。主なものは、
 血圧上昇、嘔気等であった。
 (再審査結果通知：1999年3月)
 (「VIII. 8. (1)副作用の概要」の項参照)
- なお、重大な副作用としてショック、アナフィラキシーが報告されている。
 (「VIII. 8. (2)重大な副作用と初期症状」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アネキセート注射液 0.5mg

(2) 洋名

Anexate Injection 0.5mg

(3) 名称の由来

anesthesia(麻酔)のコントロールに使用する薬剤として **Anexate** と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルマゼニル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

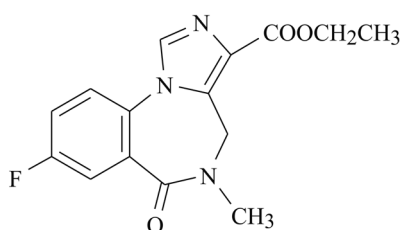
Flumazenil (JAN)

flumazenil (INN)

(3) ステム

ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬/作動薬(ベンゾジアゼピン誘導体) : -azenil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₅H₁₄FN₃O₃

分子量 : 303.29

5. 化学名 (命名法)

Ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

YM684、Ro15-1788(開発番号)

7. CAS 登録番号

78755-81-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。

(2) 溶解性

酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい。1mol/L 塩酸試液に溶ける。

フルマゼニルの各種溶媒に対する溶解性(日局に準じて測定)

(20±5℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	1g を溶かすのに要する量 (mL)	日本薬局方の 溶解性の表現
酢酸(100)	353	2	溶けやすい
クロロホルム	267	3	溶けやすい
エタノール(95)	11.5	87	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	6.1	164	溶けにくい
水	0.47	2,130	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.24	4,170	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性はない。(25℃、51~93%RH、7日間)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：198~202℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：1.7

(6) 分配係数

フルマゼニルの分配比(測定温度：37℃)

pH	1.0	3.0	5.0	7.0	9.0
濃度比(1-オクタノール/水)	2.8	14	16	17	20

(7) その他の主な示性値

比吸光度(紫外吸収スペクトル)

吸収極大波長(nm)		244
$E_{1cm}^{1\%}$	エタノール(99.5)溶液	678
	水溶液	739

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<固形状態における安定性>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温、室内光	ポリエチレン製の袋	15箇月	いずれの測定項目においても試験開始時と比べ変化は認められず、安定であった。	
苛酷試験	温度	40℃	6箇月		
		50℃	6箇月		
	湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶(密栓)		6箇月
	光	白色蛍光灯 1000lx	シャーレ		50日
近紫外線蛍光灯		48時間			

測定項目：性状、確認試験、融点、溶状、乾燥減量、含量、分解物

Ⅲ. 有効成分に関する項目

<水溶液中における安定性>

試験	溶媒	保存条件			保存期間	結果
		濃度	温度	光		
pH	1N 塩酸	0.01%	30℃ 40℃ 50℃	遮光	7日	1N、50℃ 7日目で約30%が分解し、分解物はR-1*のみであった。それ以外の試料は含量の低下もほとんどなく安定であった。
	0.1N 塩酸					
	pH3 緩衝液					
	pH5 緩衝液					
	pH7 緩衝液					
	pH9 緩衝液				3時間	30℃ 2時間で約20%、3時間で約25%が分解した。 40℃ 1時間で約27%、3時間で約62%が分解した。 50℃ 1時間で約42%、3時間で約90%が分解した。 分解物はR-1*のみであった。
pH11 緩衝液						
光	水	0.01%	—	直射日光	7日	変化は認められず安定であった。

測定項目：外観、含量、分解物

*：「Ⅳ. 12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

3. 有効成分の確認試験法

- 1) ドラーゲンドルフ試液によりだいたい色の沈殿を生じる。
- 2) フッ化物の定性反応
- 3) 紫外可視吸光度測定法：波長 243～247nm(エタノール(99.5)溶液)に吸収の極大を示す。
- 4) 臭化カリウム錠剤法(赤外吸収スペクトル測定法)

4. 有効成分の定量法

滴定終点検出法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色・形状	容器
アネキセート注射液 0.5mg (5mL)	注射剤	無色澄明の液	ワンポイントカット 無色アンプル

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH 変動試験値及び浸透圧比

販売名	規格 pH 域	試料 pH	(A)N/10HCl*1 (B)N/10NaOH	最終 pH*2	変動 指数*3	変化 所見*4	浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)
アネキセート 注射液 0.5mg	3.0~5.0	4.11	(A)10.0mL (B)10.0mL	(A) 1.25 (B)12.58	(A)2.86 (B)8.47	変化 なし	約 1

*1 : 1 アンプルに 0.1N-HCl 又は 0.1N-NaOH を添加した量、*2 : *1 を添加した時の各々の最終 pH、

*3 : 最終 pH と試料 pH との差、*4 : *1 を添加した時の変化所見

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 管(5mL)に、フルマゼニル 0.5mg を含有する。

(2) 添加物

「医療用医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

1 管(5mL)中

エデト酸ナトリウム水和物 0.5mg、氷酢酸、等張化剤、pH 調節剤

(3) 電解質の濃度

1 管(5mL)中

Na : 0.80mEq、Cl : 0.80mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 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

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃	ガラス製 無色アンプル	36 箇月	測定項目のいずれにおいても経時的な変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	40℃	ガラス製 アンプル	6 箇月	温度が高くなるに従って、加水分解物 R-1*がわずかに増加し、pH がわずかに高くなる傾向にあったが、他の測定項目に変化は認められなかった。
		50℃		6 箇月	
	光	蛍光灯 1000lx		50 日	試験開始時と比べ変化は認められず安定であった。
		近紫外線蛍光灯		48 時間	

測定項目：性状、pH、純度、不溶性異物、不溶性微粒子**、含量

*：「12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

**：不溶性微粒子は長期保存試験でのみ実施

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

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) ドラーゲンドルフ試液によりだいだい色の沈殿を生じる。
- (2) 紫外可視吸光度測定法：波長 243～247nm(無水エタノール溶液)に吸収の極大を示す。
- (3) 薄層クロマトグラフィー：標準品と Rf 値が等しい。

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

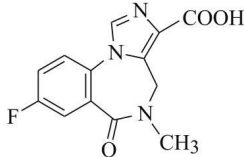
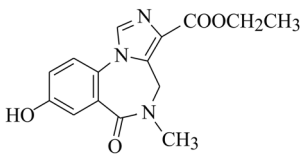
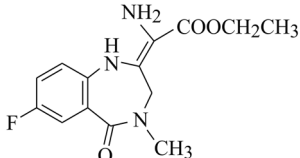
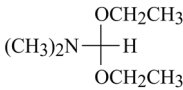
該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

フルマゼニル中に混在が予想される類縁物質としては、下記に示すフルマゼニルの分解物(R-1)、副生成物(R-2)、中間体(R-3)、合成原料(R-4)が考えられるが、フルマゼニル中に実際に検出されるものは副生成物である R-2 のみである。

フルマゼニルの類縁物質名

略号	構造式	由来	分子式 分子量
R-1		酸分解物 アルカリ分解物	C ₁₃ H ₁₀ FN ₃ O ₃ 275.24
R-2		副生成物	C ₁₅ H ₁₅ FN ₃ O ₄ 301.30
R-3		中間体	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ O ₃ 293.30
R-4		合成原料	C ₇ H ₁₇ NO ₂ 147.22

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静の解除及び呼吸抑制の改善

2. 用法及び用量

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。

以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつ総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

ベンゾジアゼピン系薬剤を長期間にわたり高用量投与している患者には急速に静脈内投与すると、ベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状が出現することがあるので、急激な投与を避け、緩徐に静脈内投与するよう注意すること。

なお、離脱症状があらわれた場合はベンゾジアゼピン系薬剤を緩徐に静脈内投与するなど適切な処置を行うこと。

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

ベンゾジアゼピン系薬剤により鎮静状態にある患者を対象として用量設定試験¹⁾、二重盲検比較試験²⁾、一般臨床試験³⁻⁸⁾、及び臨床薬理試験⁹⁾(418 例)が実施された。

1) ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静からの覚醒効果を検討した二重盲検比較試験において、本剤の有用性がプラセボに比し有意に高いことが確認された²⁾。

2) 鎮静からの覚醒に関する総合効果が「有効」以上の割合は二重盲検比較試験において 82.5%(52/63)であった²⁾。

3) ベンゾジアゼピン系薬剤による呼吸抑制に対して、一回換気量、動脈血炭酸ガス分圧及び炭酸ガス換気応答の有意な改善作用を示した⁸⁾。

また、ICU 領域において呼吸抑制が認められた 8 例全例に対し有効と判定された⁷⁾。

[花岡 一雄 他：麻酔, 39(9) : 1092, 1990]

[花岡 一雄 他：医学のあゆみ, 155(4) : 263, 1990]

[百瀬 隆：診療と新薬, 27(4) : 629, 1990]

[百瀬 隆 他：新薬と臨床, 39(6) : 1140, 1990]

[村川 雅洋 他：麻酔, 39(9) : 1108, 1990]

[大政 良二 他：新薬と臨床, 39(8) : 1564, 1990]

[天羽 敬祐 他：麻酔, 39(9) : 1101, 1990]

[土井 松幸 他：麻酔, 39(10) : 1377, 1990]

[天木 嘉清 他：臨床麻酔 15(1) : 27, 1991]

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子 8 例(フルマゼニル投与群 [F 群] : 6 例、プラセボ投与群 [P 群] : 2 例)を対象に、F 群にはフルマゼニルを 1、2 及び 4mg の順に逐次単回静脈内投与、P 群には全て生理食塩液を投与した結果、いずれの投与量においても一般的症状、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図及び臨床検査に本剤によると考えられる変化は認められず、1 回 4mg までの静脈内投与は日本人において安全であると考えられた¹⁰⁾。

[関野 久之 他：医学と薬学, 23(4) : 777, 1990]

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

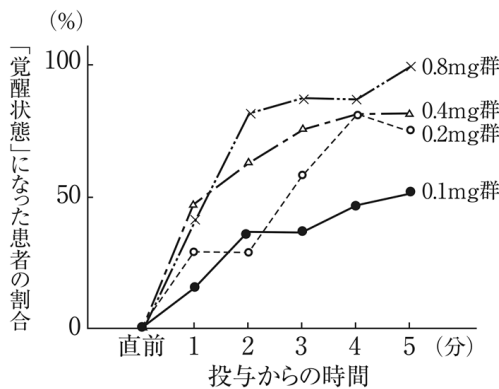
1) 用法用量の検討（全身麻酔時）¹⁾

全身麻酔時にフルニトラゼパムにより導入、吸入麻酔薬で維持され、手術終了後も鎮静状態にある患者 72 名を対象に、フルマゼニルを初回投与量として 0.1、0.2、0.4 又は 0.8mg を静脈内投与し、(投与後 5 分に覚醒しない場合には初回投与量と同量を追加投与)、覚醒の程度及び覚醒の質を主たる指標として至適初回投与量及び追加投与の時期を検討した結果、本剤はベンゾジアゼピン(BDZ)系薬剤による鎮静に対して優れた覚醒効果と高い有用性を示した。初回投与量は 0.2mg が適当と考えられ、投与後 4 分までに患者が覚醒しなければ、本剤を適宜追加投与する方法が望ましいと判断された。また、副作用(5 例/72 例：6.9%)及び本剤との関連性が不明と判断された臨床検査値異常変動(2 例/72 例：2.8%)は、いずれも軽度で処置を要したものはなく、発現率においても用量依存性は認められなかった。下表に試験成績を示す。

用量設定試験の総合評価¹⁾

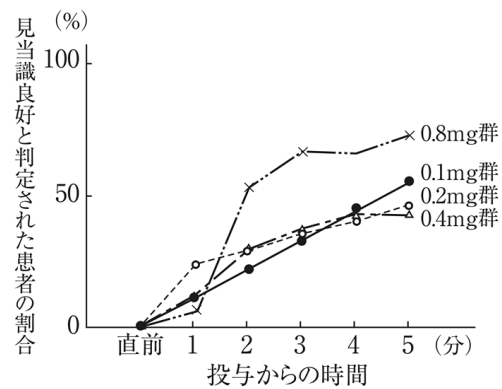
初回投与量 (mg)	総合効果「有効」以上	総合安全度「ほぼ安全」以上	有用度「有用」以上
0.1	52.6%(10 例/19 例)	100%(19 例/19 例)	52.6%(10 例/19 例)
0.2	76.4%(13 例/17 例)	100%(17 例/17 例)	76.4%(13 例/17 例)
0.4	83.3%(15 例/18 例)	100%(18 例/18 例)	83.3%(15 例/18 例)
0.6		100%(1 例/ 1 例)	
0.8	100%(17 例/17 例)	100%(17 例/17 例)	100%(17 例/17 例)

(a) フルマゼニル投与後の覚醒状態になった患者の割合¹⁾



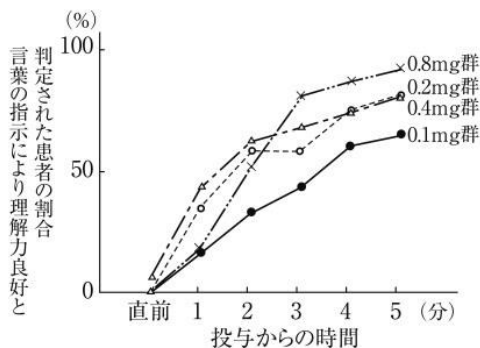
(0.1mg 群:n=19, 0.2mg 群:n=17, 0.4mg 群:n=17, 0.8mg 群:n=17)

(b) フルマゼニル投与後の見当識良好と判定された患者の割合¹⁾



(0.1mg 群:n=18, 0.2mg 群:n=17, 0.4mg 群:n=16, 0.8mg 群:n=15)

(c) フルマゼニル投与後の言葉の指示により理解力良好と判定された患者の割合¹⁾



(0.1mg 群:n=18, 0.2mg 群:n=17, 0.4mg 群:n=16, 0.8mg 群:n=16)

[花岡 一雄 他：麻酔, 39(9)：1092, 1990]

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

2) NLA 変法による全身麻酔に対するフルマゼニルの拮抗作用の検討³⁾

3 種類の BDZ 系薬剤(ジアゼパム、フルニトラゼパム、ミダゾラム)のいずれか一つとペンタゾシンを用いて全身麻酔を導入維持され、手術終了後も鎮静状態にある患者(53 名)を対象に、フルマゼニルを初回 0.2mg 又は 0.3mg を静脈内投与し(効果不十分な場合は、初回投与後 4 分以降 1 分ごとに 0.1mg ずつ追加投与)、覚醒の程度及び覚醒の質を主たる指標としてフルマゼニルの BDZ 系薬剤に対する拮抗作用と安全性を検討した結果、いずれの BDZ 系薬剤に対しても初回 0.2mg 及び 0.3mg 投与で十分な覚醒効果が認められ、安全性にも全く問題は認められなかった。

以下に試験成績を示す。

フルマゼニルのベンゾジアゼピン(BDZ)系薬剤に対する拮抗作用試験成績³⁾

BDZ 系薬剤	フルマゼニル 初回投与量	総合効果 「有効」以上	総合安全度 「安全である」	有用度 「有用」以上
ジアゼパム	0.2	80.0% (8 例/10 例)	100% (10 例/10 例)	80.0% (8 例/10 例)
	0.3	100% (8 例/8 例)	100% (8 例/8 例)	100% (8 例/8 例)
	小計	88.9% (16 例/18 例)	100% (18 例/18 例)	88.9% (16 例/18 例)
フルニトラゼパム	0.2	100% (10 例/10 例)	100% (10 例/10 例)	100% (10 例/10 例)
	0.3	100% (9 例/9 例)	100% (9 例/9 例)	100% (9 例/9 例)
	小計	100% (19 例/19 例)	100% (19 例/19 例)	100% (19 例/19 例)
ミダゾラム	0.2	83.3% (5 例/6 例)	100% (6 例/6 例)	83.3% (5 例/6 例)
	0.3	90.0% (9 例/10 例)	100% (10 例/10 例)	90.0% (9 例/10 例)
	小計	87.5% (14 例/16 例)	100% (16 例/16 例)	87.5% (14 例/16 例)
合計	0.2	88.5% (23 例/26 例)	100% (26 例/26 例)	88.5% (23 例/26 例)
	0.3	96.3% (26 例/27 例)	100% (27 例/27 例)	96.3% (26 例/27 例)
	総計	92.5% (49 例/53 例)	100% (53 例/53 例)	92.5% (49 例/53 例)

[百瀬 隆 他：診断と新薬, 27(4)：629, 1990]

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜鎮静からの覚醒及び覚醒の質に関する効果(二重盲検比較試験)>²⁾

全身麻酔時にフルニトラゼパムにより導入、吸入麻酔薬で維持され、手術終了後も鎮静状態にある患者(129例)を対象として、プラセボを比較対照薬とし、二重盲検比較試験を実施した。投与方法は、初回投与後12分間を試験薬剤使用期として、フルマゼニル群：0.2mg/2mL又はプラセボ群：2mLを投与し、投与後4分以降鎮静状態にある(覚醒しない)場合には総投与量10mLまで1分ごとに1mLずつ追加した。12分後に覚醒しない場合には、必要に応じて別に用意した実薬を投与した。覚醒の程度を重視し、覚醒の質を考慮して薬剤の総合効果を判断した結果、フルマゼニル群の有効以上は82.5%と極めて高率であり、プラセボ群の20.6%に比し有意($p < 0.001$)に高かった。安全性に関しては、プラセボ群とほぼ同様であった。副作用についてはフルマゼニル群で65例中5例に認められたが、一過性のもので特に処置せずに消失した。血圧及び呼吸数では本剤の影響と考えられる変化は認められなかった。以下に試験薬剤使用期における成績を示す。

二重盲検比較試験での試験薬剤使用期における投与量の分布²⁾

薬剤投与量(mL)	フルマゼニル投与群		プラセボ投与群	
	症例数	%	症例数	%
2	32	50.8	7	11.1
3	9	14.3	7	11.1
4	6	9.5	2	3.2
5	5	7.9	1	1.6
6	3	4.8	3	4.8
7~10	8	12.7	43	68.3
合計	63	100	63	100

フルマゼニルのプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験での試験成績²⁾

薬剤群	総合効果「有効」以上	総合安全度「安全である」	有用度「有用」以上
フルマゼニル群	82.5% (52例/63例)	95.4% (62例/65例)	82.5% (52例/63例)
プラセボ群	20.6% (13例/63例)	100% (63例/63例)	20.6% (13例/63例)
検定	U検定 Z=6.94247 p<0.001	Fisher p=0.244	U検定 Z=6.89318 p<0.001

[花岡 一雄 他：医学のあゆみ, 155(4)：263, 1990]

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

① 鎮静からの覚醒の質に関する効果

i) NLA 変法による全身麻酔下での覚醒試験⁴⁾

ペンタゾシンにより麻酔導入後、3種類のBDZ系薬剤(ジアゼパム、フルニトラゼパム、ミダゾラム)のいずれか一つを用いて全身麻酔を維持し、手術終了後も鎮静状態にある患者72名を対象に、フルマゼニルを初回0.3mgを静脈内投与し(投与後4分までに覚醒しない場合は、その後1分ごとに0.1mgずつ追加投与)、覚醒の程度及び覚醒の質を主たる指標として麻酔導入に用いられたBDZ系薬剤の種類により本剤の拮抗作用に差があるかを評価した。

その結果、本剤はいずれのBDZ系薬剤に対しても著明な拮抗作用を示し、BDZ系薬剤の種類が異なっても本剤の拮抗作用に違いはないことが確認された。以下に試験成績を示す。

フルマゼニルのBDZ系薬剤に対する全身麻酔試験における総投与量⁴⁾

投与量(mg)	ジアゼパム		フルニトラゼパム		ミダゾラム		合計	
	症例数	%	症例数	%	症例数	%	症例数	%
0.3	19	95.0	20	83.3	23	88.5	62	88.6
0.4	0	0.0	4	16.7	0	0.0	4	5.7
0.5	1	5.0	0	0.0	3	11.5	4	5.7
合計	20	100	24	100	26	100	70	100

フルマゼニルのBDZ系薬剤に対する全身麻酔試験の成績⁴⁾

BDZ 薬剤	総合効果「有効」以上	総合安全度「安全である」	有用度「有用」以上
ジアゼパム	100%(20例/20例)	100%(22例/22例)	100%(20例/20例)
フルニトラゼパム	95.8%(23例/24例)	95.8%(23例/24例)	95.8%(23例/24例)
ミダゾラム	96.2%(25例/26例)	96.2%(25例/26例)	96.2%(25例/26例)
合計	97.1%(68例/70例)	97.2%(70例/72例)	97.1%(68例/70例)

[百瀬 隆 他：新薬と臨床, 39(6)：1140, 1990]

注)承認された用法及び用量：

通常、初回0.2mgを緩徐に静脈内投与する。投与後4分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に0.1mgを追加投与する。以後必要に応じて、1分間隔で0.1mgずつを総投与量1mgまで、ICU領域では2mgまで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

ii) 局所麻酔下での覚醒試験⁵⁾

ジアゼパムによる鎮静により局所麻酔下(脊椎麻酔、硬膜外麻酔)で手術を受け、手術終了後も鎮静状態にある患者(47例)を対象として、フルマゼニルを初回0.2mg静脈内投与し、(その後4分までに覚醒しない場合は、1分ごとに0.1mgずつ覚醒するまで追加投与)、覚醒の程度及び覚醒の質を主たる指標として本剤のBDZ系薬剤に対する拮抗作用と安全性を検討した。その結果、局所麻酔下におけるBDZ系薬剤による鎮静に対して著明な覚醒効果と覚醒の質の改善が認められ、安全性を含めた本剤の有用性が確認された。以下に試験成績を示す。

フルマゼニルのBDZ系薬剤に対する局所麻酔下での試験成績⁵⁾

局所麻酔の種類	総合効果「有効」以上	総合安全度「安全である」	有用度「有用」以上
脊椎麻酔	95.8%(23例/24例)	83.3%(20例/24例)	95.8%(23例/24例)
硬膜外麻酔	100%(23例/23例)	94.7%(18例/19例)	100%(19例/19例)
合計	97.9%(46例/47例)	88.4%(38例/43例)	97.7%(42例/43例)

[村上 雅洋 他：麻酔, 39(9)：1108, 1990]

V. 治療に関する項目

iii) 内視鏡検査時での覚醒試験⁶⁾

内視鏡検査時にフルニトラゼパムの投与を受け、検査終了後も鎮静状態にある患者(30例)を対象に、フルマゼニルを初回 0.2、0.4、0.8mg のいずれかを封筒法により決定して静脈内投与し(その後 4 分経過しても覚醒しない場合は 1 分毎に 0.1mg を覚醒するまで追加投与)、覚醒の程度、覚醒の質を主たる指標として本剤の BDZ 系薬剤に対する拮抗作用と安全性を検討した。その結果、初回投与量 0.2mg でも著明な覚醒効果と覚醒の質の改善が認められ、内視鏡検査時における本剤の有用性が確認された。以下に試験成績を示す。

内視鏡検査下での試験成績⁶⁾

初回投与量	総合効果「有効」以上	総合安全度「安全である」	有用度「有用」以上
0.2mg	100%(11例/11例)	100%(11例/11例)	100%(11例/11例)
0.4mg	100%(11例/11例)	100%(11例/11例)	100%(11例/11例)
0.8mg	100%(8例/8例)	75.0%(6例/8例)	100%(8例/8例)
合計	100%(30例/30例)	93.3%(28例/30例)	100%(30例/30例)

[大政 良二 他：新薬と臨床, 39(8)：1564, 1990]

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

iv) ICU 領域での覚醒試験⁷⁾

ICU 領域において BDZ 系薬剤によると思われる鎮静からの覚醒を必要とした患者(40例)：①BDZ 系薬剤により鎮静している患者の意識レベルを一時的に上げる場合、②BDZ 系薬剤により長期鎮静、過鎮静している場合、③BDZ 系薬剤を主とする中毒患者、④BDZ 系薬剤投与が疑われる場合(鑑別診断)を対象に、原則としてフルマゼニルを初回 0.2mg 静脈内投与し、4 分後覚醒が不完全な場合には 1 分毎に 0.1mg 追加投与した(BDZ 系薬剤の投与状況及び患者の状態に応じて適宜増減)。その結果、自殺目的による BDZ 系薬剤の中毒例も含め、「有効」以上が 85.0%と優れた覚醒効果が認められた。また、原因不明の鎮静状態にある患者を対象として鑑別診断を目的に本剤を投与した結果、BDZ 系薬剤によるものか否かの鑑別診断に用い得る可能性が示唆された。副作用は血圧上昇等が 5 例に認められた。以下に試験結果を示す。

ICU 領域における総投与量⁷⁾

	総症例数	総投与量(mg)							
		0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7-1.0	1.1-2.0	2.1-3.1
症例数 (%)	40 (100)	16 (40.0)	3 (7.5)	7 (17.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	6 (15.0)	3 (7.5)	1 (2.5)

ICU 領域での試験成績⁷⁾

総合効果「有効」以上	総合安全度「安全である」	有用度「有用」以上
85.0% (34例/40例)	75% (30例/40例)	77.5% (31例/40例)

ICU 領域でのフルマゼニル投与後の効果と鎮静の原因との関係⁷⁾

鎮静の原因	BDZ 系薬剤のみによる鎮静(40例)	BDZ 系薬剤と他の要因による鎮静(2例)	他の要因による鎮静(3例)
有効(変化あり)	34(85.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
やや有効(やや変化あり)	6(15.0%)	2*(100%)	0(0.0%)
無効(変化なし)	0(0.0%)	0(0.0%)	3*(100%)

*：鑑別診断例

[天羽 敬祐 他：麻酔, 39(9)：1101, 1990]

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

② 呼吸抑制に対する効果

i) 局所麻酔下での呼吸抑制⁸⁾

局所麻酔(脊椎麻酔、硬膜外麻酔)時にジアゼパムで鎮静されて非開腹手術を受け、手術終了時にジアゼパムによると考えられる呼吸抑制が認められた患者(8例)を対象に、フルマゼニル 0.2mg を静脈内投与し、呼吸抑制に対する拮抗作用を検討した。試験結果は、ジアゼパム投与後の呼吸抑制が軽度であったために差が出にくく、フルマゼニル投与による総合効果は全例「やや有効」と判断された。呼吸機能の指標となる項目別にみると、本剤投与後 10 分にはジアゼパム投与後に比し一回換気量の有意な増加($p < 0.01$)と炭酸ガス換気応答曲線の傾きの有意な上昇($p < 0.05$)及び PaCO₂ の有意な低下($p < 0.01$)が認められたことから(Bonferroni の方法による多重比較)、本剤が本質的に BDZ 系薬剤による呼吸抑制に対し拮抗作用を有していることが示唆された。総合安全度は全て「安全である」であり、副作用・臨床検査値においても問題なかった。

[土井 松幸 他：麻酔, 39(10) : 1377, 1990]

ii) ICU 領域での呼吸抑制⁷⁾

ICU 領域において BDZ 系薬剤によると思われる鎮静からの覚醒を必要とした患者で呼吸抑制が認められた 8 例に対するフルマゼニルの呼吸機能改善作用を検討した結果、全例の呼吸機能は本剤 0.2~1mg(平均 0.36mg)の投与により改善し、本剤の呼吸抑制に対する総合評価は全例「有効」と判定された。

[天羽 敬祐 他：麻酔, 39(9) : 1101, 1990]

iii) NLA 変法による全身麻酔下での呼吸抑制⁴⁾

3 種類の BDZ 系薬剤(ジアゼパム、フルニトラゼパム、ミダゾラム)のいずれか一つとペンタゾシンを用いて全身麻酔を導入維持され、手術終了後も鎮静状態にある患者 69 例を対象に、フルマゼニルによる気管内チューブ抜管時刻を測定した結果、BDZ 系薬剤の種類にかかわらず、本剤の投与(総投与量 0.3~0.5mg : 平均 0.32mg)により、鎮静→覚醒に伴う自発呼吸の回復は早期より認められ、対象患者の 50 例/69 例(72.5%)が本剤投与後 5 分以内に抜管可能となった(フルマゼニルを投与しない場合の抜管時間は平均 14.5 分)。このことから、フルマゼニルは呼吸機能改善にも有用であることが確認された。以下にフルマゼニル投与後の気管内チューブ抜管時間を示す。

全身麻酔(NLA)におけるフルマゼニル投与後の抜管時刻⁴⁾

フルマゼニル 投与後の 抜管時間	症例数	NLA 変法に用いた BDZ 系薬剤					
		ジアゼパム		フルニトラゼパム		ミダゾラム	
		症例数	%(累計)	症例数	%(累計)	症例数	%(累計)
3分以内	29	10	50.0(50.0)	11	47.8(47.8)	8	30.8(30.8)
4~5分	21	4	20.0(70.0)	6	26.1(73.9)	11	42.3(73.1)
6~10分	17	6	30.0(100)	5	21.7(95.7)	6	23.1(96.2)
11分以上	2	0	0.0(100)	1	4.3(100)	1	3.8(100)
合計	69	20	100(100)	23	100(100)	26	100(100)

[百瀬 隆 他：新薬と臨床, 39(6) : 1140, 1990]

(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¹¹⁾

ベンゾジアゼピン系化合物：

アルプラゾラム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、オキサゾラム、クアゼパム、クロキサゾラム、クロラゼパム酸二カリウム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、トフィソパム、トリアゾラム、ニトラゼパム、ニメタゼパム、ハロキサゾラム、プラゼパム、フルジアゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、プロチゾラム、プロマゼパム、メキサゾラム、メダゼパム、ロフラゼパム酸エチル、ロラゼパム、ロルメタゼパム、ミダゾラム

シクロピロロン系化合物：

ゾピクロン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：中枢神経系のベンゾジアゼピン受容体¹²⁾

作用機序：

脳は活性化と抑制との動的な相互関係で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質はGABA(γ -アミノ酪酸)である。GABAは神経終末から放出され、その受容体に結合するとイオンチャンネルを介してクロロイオンが細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロルチャンネルの複合体を形成している。ベンゾジアゼピン誘導体がベンゾジアゼピン受容体に働くと、両受容体の相互作用によりGABA受容体でのGABA親和性が増し、間接的にGABAの作用を増強するとされている。フルマゼニルはベンゾジアゼピン受容体に結合し、ベンゾジアゼピン類の生物学的作用に拮抗するが、フルマゼニル自身は生物学的作用を欠いているか又は微弱であると考えられている^{11,13)}。

フルマゼニルは中枢神経系におけるベンゾジアゼピン受容体に対して高い親和性を有し、ジアゼパムやミダゾラム等のベンゾジアゼピン系薬物に対して拮抗することにより、ベンゾジアゼピン系薬物の中枢作用を消失させる¹⁴⁾。加えて、フェノバルビタールやメプロバメート等のベンゾジアゼピン受容体に作用しない中枢抑制薬による作用に対しては影響を及ぼさないことから、フルマゼニルは特異的ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬といえる¹⁴⁾。また、フルマゼニルは末梢型ベンゾジアゼピン受容体結合に影響を与えなかったことから、中枢選択性のベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であると考えられる¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) ジアゼパム、フルニトラゼパム及びミダゾラム等のベンゾジアゼピン系薬剤による中枢作用(リスザル及びラットの睡眠、マウスの抗痙攣、筋弛緩及びラットの抗葛藤)に対して拮抗した^{15,16)}。
- 2) フェノバルビタール及びメプロバメート等、ベンゾジアゼピン受容体に作用しない中枢抑制薬による作用に対して拮抗しなかった¹⁵⁻¹⁷⁾。
- 3) 単独投与では筋弛緩作用、抗葛藤作用及び痙攣誘発作用等のベンゾジアゼピン受容体を介する作用を示さなかった。また、ペンテトラーゾール誘発強直性痙攣については高用量で発現までの時間の延長及び自発脳波の徐波化、即ち、非常に弱い固有活性を示した¹⁸⁾。
- 4) 動物実験において、行動薬理(マウス、ラット、イヌ、リスザル)^{15,16)}、電気生理(ネコ、ラット)¹⁷⁾及び神経科学実験(ラット)^{12,19)}の結果より、フルマゼニルは中枢型ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を有し、特異的な拮抗作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

フルニトラゼパム 0.03mg/kg の静脈内投与により麻酔を導入し、麻酔終了時に本剤 0.1、0.2、0.4 及び 0.8mg を初回投与量として、初回投与後 5 分間の覚醒状態の経時的変化を検討したところ、投与 1 分後に各群とも効果発現がみられ、その後いずれの群においても効果の割合が経時的に増加した¹⁾。

(「V. (4). 1)用法用量の検討(全身麻酔時)」の項参照)

<参考>(動物データ)

作用発現時間：ベンゾジアゼピン系薬物に対する拮抗作用は、静脈内投与及び経口投与の何れにおいても発現が速い。リスザルの睡眠では静脈内投与後 1 分で覚醒した¹⁵⁾。

持続時間：拮抗作用の持続時間は動物種によって異なる。マウスの抗痙攣での持続時間は 30～45 分、マウスの筋弛緩では 25～45 分であった¹⁶⁾。イヌ及びリスザルでは 24 時間まで拮抗作用が認められた¹⁵⁾。

注)承認された用法及び用量：

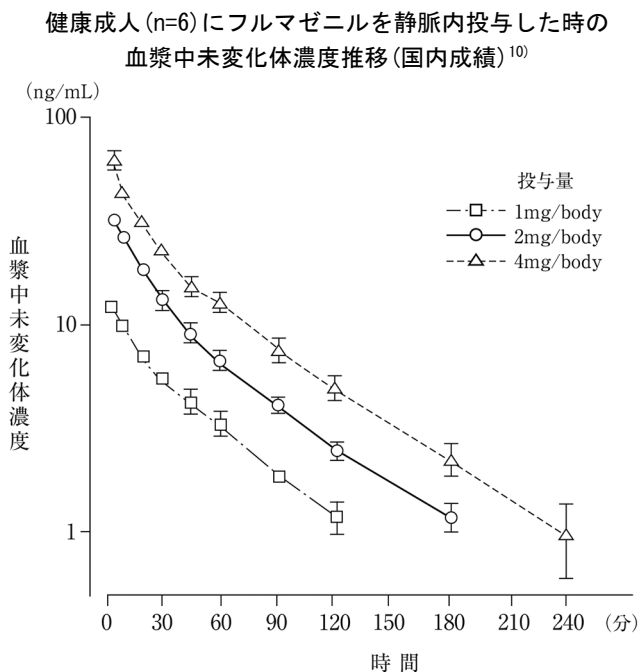
通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

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

国内の健康成人男子 6 例に 1、2、4mg を静脈内投与した時の血漿中未変化体の濃度推移を以下に示す。消失半減期($T_{1/2\beta}$)は 49～52 分であり、血漿中濃度曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は投与量に比例して増加した。分布容積及び血漿クリアランスは投与量にかかわらず一定であった¹⁰⁾。



健康成人 (n=6) にフルマゼニルを静脈内投与した時の平均血漿中未変化体濃度推移より算出した薬動学的パラメータ (国内成績)¹⁰⁾

投与量	試験者数	$T_{1/2\beta} \pm SE$ (min)	$(AUC_{0-24}) \pm SE$ (ng · hr/mL)	$Vd_1 \pm SE$ (L/kg)	$Vd_{ss} \pm SE$ (L/kg)	$Cl_{pl} \pm SE$ (mL/min/kg)	$kel \pm SE$ (hr ⁻¹)
1mg	6	49 ± 6	10 ± 1	0.91 ± 0.18* ¹	1.57 ± 0.14	26.2 ± 0.7	1.69 ± 0.30
2mg	6	49 ± 5	24 ± 1	0.74 ± 0.10* ²	1.21 ± 0.05	22.6 ± 1.4	1.74 ± 0.24
4mg	6	52 ± 5	43 ± 3	0.85 ± 0.15	1.43 ± 0.13	24.7 ± 0.9	2.04 ± 0.36

※消失半減期： β 相($T_{1/2\beta}$)、血漿中濃度曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)、分布容積： α 相(Vd_1)、

分布容積： β 相(Vd_{ss})、血漿クリアランス(Cl_{pl})、消失速度定数(kel)

*1：n=4 での平均値、*2：n=5 での平均値

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

「(1) 治療上有効な血中濃度」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- (5) 食事・併用薬の影響
「Ⅷ. 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
該当しない
- (4) 消失速度定数
「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照
- (5) クリアランス
血漿クリアランスは投与量にかかわらず一定であった。
（「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照）
- (6) 分布容積
分布容積は投与量にかかわらず一定であった。
（「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照）
- (7) 血漿蛋白結合率
＜*in vivo*での成績＞
ヒト(日本人：6例)にフルマゼニル 4mg/man を静脈内投与した時の投与後 10～60 分までの血漿を用いて超遠心法により測定した蛋白結合率は 62.1～68.0%であった¹⁰⁾。

*in vivo*におけるフルマゼニルのヒト(日本人：n=6)血漿蛋白に対する結合率¹⁰⁾

投与後の時間(min)	血漿中フルマゼニル濃度(ng/mL)	蛋白結合率(%)
10	42.9±2.7	62.1±2.2
30	23.1±1.5	64.1±1.7
60	12.7±1.1	68.0±1.2

(平均値±SE)

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

3. 吸収

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 分布

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁰⁾

ラットに ¹⁴C-フルマゼニル 2mg/kg を単回静脈内投与し、投与後の経過時間における組織内放射能濃度を下表に示す。投与 5 分後の組織内放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、脳下垂体、血漿、肺、血液の順であった。その後、小腸及び大腸を除いて各組織からの消失は極めて速やかであった。なお、小腸及び大腸濃度の消失が遅い理由は、本剤が胆汁中へ排泄されるためと考えられる。

ラットに ¹⁴C-フルマゼニル 2mg/kg を単回静脈投与した時の組織内放射線濃度²⁰⁾

組織	放射性濃度(μg eq./mL or g)			
	5 分後	30 分後	4 時間後	24 時間後
血漿	2.86±0.08	0.79±0.02	0.01±0.01	ND
血液	2.06±0.06	0.51±0.03	ND	ND
大脳	0.90±0.11	0.13±0.01	ND	ND
小脳	0.91±0.15	0.12±0.02	ND	ND
脳下垂体	4.59±4.06	ND	ND	ND
肺	2.80±0.13	0.30±0.01	ND	ND
心臓	1.26±0.20	0.21±0.02	ND	ND
肝臓	10.75±1.24	3.70±0.40	0.04±0.01	ND
腎臓	7.94±0.46	1.59±0.09	0.04±0.01	ND
脾臓	1.28±0.09	2.13±0.01	ND	ND
膵臓	1.48±0.13	0.15±0.06	ND	ND
筋肉	1.23±0.17	0.20±0.01	ND	ND
副腎	1.52±0.36	0.28±0.04	ND	0.01±0.01
胃	1.17±0.07	0.20±0.04	ND	ND
小腸	1.92±0.90	1.43±0.76	0.04±0.03	ND
大腸	0.80±0.12	2.05±1.85	0.15±0.15	ND
皮膚	1.17±0.09	0.30±0.02	ND	ND
脂肪	0.52±0.06	0.08±0.02	ND	ND
顎下腺	1.25±0.14	0.19±0.01	0.01±0.00	ND
胸腺	1.17±0.07	0.13±0.01	ND	ND
眼球	0.70±0.05	0.14±0.00	ND	ND
甲状腺	1.78±0.45	0.20±0.03	ND	ND
精巣	1.11±0.06	0.16±0.01	ND	ND
骨髄	1.29±0.15	0.13±0.01	ND	ND

ND：検出されなかった

(n=3、平均値±SE)

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット、マウス)

- 1) ラットに ¹⁴C-フルマゼニル 2mg/kg を単回静脈内投与した時の投与 5 分における大脳、小脳及び脳下垂体への分布²⁰⁾(「4. 分布」の項参照)
- 2) ³H-フルマゼニル 3.5μg(約 37MBq)/kg をマウスに静脈内投与し、投与 5 分後における脳内放射能分布をオートラジオグラフィにより検討した結果、放射活性は嗅球、大脳皮質、腹側淡蒼球、海馬歯状回、黒質及び小脳に高濃度に移行した²¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)

- 1) 妊娠 14 日目のラットに ^{14}C -フルマゼニル 2mg/kg を単回静脈内投与し、投与後の経過時間における胎仔内放射能濃度推移を下表に示す。投与後 5 分及び 1 時間でそれぞれ $0.72\mu\text{g/g}$ 及び $0.06\mu\text{g/g}$ を示し、母体血漿中濃度の 1/4 以下であった。胎仔内濃度は、母体血漿中濃度の低下に伴って消失し、投与後 24 時間には検出限界以下となった²²⁾。

妊娠 14 日目のラットに ^{14}C -フルマゼニル 2mg/kg を静脈内投与した時の胎仔内放射能濃度²²⁾

組織	放射能濃度($\mu\text{g eq./mL or g}$)		
	5 分後	1 時間	24 時間
血漿	3.32 ± 0.03	0.25 ± 0.02	ND
血液	2.52 ± 0.08	0.18 ± 0.01	ND
子宮	1.46 ± 0.07	0.21 ± 0.08	ND
卵巣	2.04 ± 0.17	0.11 ± 0.01	ND
乳腺	1.32 ± 0.14	0.13 ± 0.01	ND
胎盤	1.10 ± 0.27	0.12 ± 0.02	ND
羊水	0.64 ± 0.11	0.07 ± 0.00	ND
胎仔	0.72 ± 0.17	0.06 ± 0.01	ND

ND: 検出されなかった

(n=3、平均値±SE)

- 2) 妊娠 19 日目のラットを用いた全身オートラジオグラフィーの結果、投与 5 分では胎仔の全身に放射能が移行していた。1 時間後では胎仔の腎臓及び膀胱内尿に放射能が認められたが、24 時間後には胎仔内に放射能は認められなかった²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)²²⁾

出産後 14 日目の授乳中の母ラットに ^{14}C -フルマゼニル 2mg/kg を静脈内投与し、投与後の経過時間における乳汁中放射能濃度の推移を下表に示す。乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間で $0.89\mu\text{g/mL}$ 、4 時間で $0.20\mu\text{g/mL}$ を示し、それぞれ、母体血漿中濃度の 11 倍及び 20 倍高かった。投与後 1 時間及び 4 時間における哺乳仔の胃内乳塊中濃度はそれぞれ 0.24 及び $0.31\mu\text{g/g}$ であり、哺乳仔の肝臓及び腎臓にも $0.01 \sim 0.02\mu\text{g/g}$ の放射能が検出されたことから、乳汁中放射能の一部は哺乳仔の消化管から吸収されることが示唆された。また、24 時間後には乳汁中及び哺乳仔の組織内濃度は検出限界以下となった。

出産後 14 日目の授乳中の母ラットに ^{14}C -フルマゼニル 2mg/kg を静脈内投与した時の母体及び哺乳仔の組織内放射能濃度²²⁾

組織		放射能濃度($\mu\text{g eq./mL or g}$)		
		1 時間後	4 時間後	24 時間後
母体	血漿	0.08 ± 0.01	0.01 ± 0.00	ND
	血液	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00	ND
	乳汁	0.89 ± 0.20	0.20 ± 0.06	ND
哺乳仔	血漿	ND	ND	ND
	血液	ND	ND	ND
	大脳	ND	ND	ND
	肺	ND	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND
	肝臓	ND	0.01 ± 0.00	ND
	腎臓	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	ND
胃内乳塊	0.24 ± 0.16	0.31 ± 0.08	0.04 ± 0.01	

ND: 検出されなかった

(n=3、平均値±SE)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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⁾

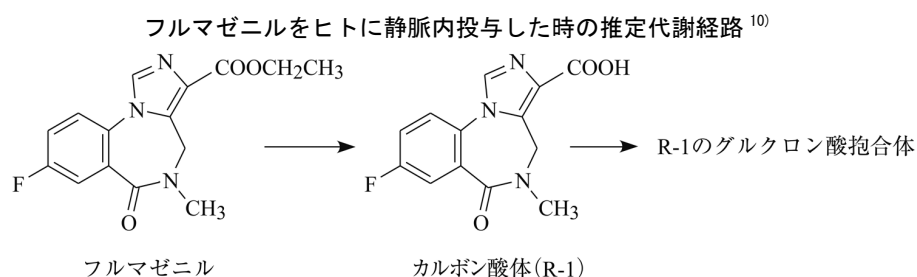
ラットに ¹⁴C-フルマゼニル 2mg/kg を単回静脈内投与した時の投与 5 分後における組織内放射能濃度 (「4. 分布」の項参照)。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓で代謝されると推定される。

代謝経路：主にエチルエステルの加水分解によりカルボン酸体(R-1)に代謝され、その約 40%がグルクロン酸による抱合を受ける^{10,23)}。



(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

1)フルマゼニルを投与されたベンゾジアゼピン中毒患者から採血し、中毒薬物と拮抗薬とを逆相 HPLC で分離した。この各分画をラジオレセプターアッセイ(レセプター：ラット脳の膜分画の懸濁液、標識ベンゾジアゼピン：³H-フルニトラゼパムを使用)し、血清中濃度を測定した結果、血漿中にはレセプター結合活性を持つ代謝物は検出されなかった²⁴⁾。

2)マウスにおいて、フルマゼニルの主要代謝物であるカルボン酸体：R-1(30mg/kg 静注)は、ミダゾラムの抗最大電撃痙攣作用に拮抗しなかった¹⁹⁾。また、ジアゼパム(5mg/kg 腹腔内)の抗ペンテトラゾール痙攣作用及びジアゼパム(3mg/kg 腹腔内)の筋弛緩作用に対して R-1 はそれぞれ 30 及び 50mg/kg(経口)まで影響を与えなかった。従って、フルマゼニルの主要代謝物であるカルボン酸体：R-1 は、ベンゾジアゼピン拮抗作用に関与しないものと考えられる²⁵⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

1) 外国人データ²⁶⁾

ヒト(欧米人)に¹⁴C-フルマゼニルを静脈内投与した時、24時間までに尿及び糞中に投与量の95%が排泄された。

ヒト(欧米人)に¹⁴C-フルマゼニルを静脈内投与した時の尿及び糞中の放射能排泄率²⁶⁾

投与量 (mg/kg)	症例数	排泄経路	排泄率(投与量に対する%)			
			0～6時間	0～8時間	0～24時間	0～72時間
0.53 [40mg/man]	3	尿	91.6±1.8	93.6±1.8	95.0±1.6	95.5±1.4
		糞	No sample	No sample	No sample	7.5±1.2
		合計	91.6±1.8	93.6±1.8	95.0±1.6	103.0±0.3

(平均値±SE)

注)承認された用法及び用量：

通常、初回0.2mgを緩徐に静脈内投与する。投与後4分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に0.1mgを追加投与する。以後必要に応じて、1分間隔で0.1mgずつを総投与量1mgまで、ICU領域では2mgまで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

2)ヒト(日本人)にフルマゼニルを静脈内投与後6時間までの尿を採取し、未変化体及び代謝物(カルボン酸体[R-1]及びそのグルクロン酸抱合体)の投与量に対する尿中排泄率の結果(「6. (2) 排泄率」の項)を参照^{10,23)}。

3) 外国人データ²³⁾

ヒト(欧米人)に¹⁴C-フルマゼニルを静脈内投与した時の尿中放射性代謝物をHPLC及びTLCを用いて定量し、投与量に対する比率を算出した結果(「6. (2) 排泄率」の項)を参照。

<参考>(ラットにおける胆汁中への排泄及び再吸収)²⁰⁾

胆管にカニューレを挿入したラットに¹⁴C-フルマゼニル2mg/kgを静脈内投与した時の72時間までの胆汁中及び尿中への放射能の排泄率は投与量の40.4%及び57.7%であった。

また、腸管循環の検討のため、投与後6時間までに排泄された胆汁を、胆管にカニューレを挿入したラットの十二指腸に投与した時の72時間までの胆汁中及び尿中への放射能の排泄率は、それぞれ13.2%及び24.8%であり、再吸収率は38.0%であった。

ラットに¹⁴C-フルマゼニル2mg/kgを静脈内投与した時の胆汁中及び尿中放射能排泄率の推移²⁰⁾

排泄経路	排泄率(% of dose)			
	0～6時間	0～24時間	0～48時間	0～72時間
胆汁	38.6±3.9	40.3±4.0	40.4±4.0	40.4±4.0
尿	41.3±8.3	57.1±2.4	57.7±2.1	57.7±2.1
合計	79.9±8.7	97.4±2.0	98.1±2.2	98.1±2.2

(n=4、平均値±SE)

(2) 排泄率

1)ヒト(日本人)にフルマゼニルを静脈内投与した時の尿中の未変化体及び代謝物(カルボン酸体[R-1]及びそのグルクロン酸抱合体)をHPLC及びNP-GLCを用いて定量し、投与量に対する比率を算出した結果を下表に示す¹⁰⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ヒト(日本人)にフルマゼニルを静脈内投与した時の未変化体、
R-1 及び R-1 のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率¹⁰⁾

投与量 (mg/kg) [mg/man]	症例数	試料採取 時間(hr)	排泄率(投与量に対する%)			
			未変化体	R-1	グルクロン酸 抱合体	合計
0.017 [1]	6	0~6	0.08±0.01	45.7±3.9	33.4±2.8	79.1±3.4
0.033 [2]	6	0~6	0.09±0.02	50.2±4.5	24.3±3.5	74.6±2.2
0.066 [4]	6	0~6	0.06±0.01	45.9±4.4	32.5±3.8	78.4±2.1

(平均値±SE)

2)外国人データ²³⁾

ヒト(欧米人)に¹⁴C-フルマゼニルを投与した時の尿中放射性代謝物を HPLC 及び TLC を用いて定量し、投与量に対する比率を算出した結果を下表に示す。

ヒト(欧米人)に¹⁴C-フルマゼニルを静脈内投与した時の未変化体
及び放射性代謝物の尿中排泄率²³⁾

投与量 (mg/kg) [mg/man]	症例数	試料採取 時間(hr)	排泄率(投与量に対する%)			
			未変化体	R-1	グルクロン酸 抱合体	合計
0.53 [40]	3	0~4	ND	50.7±2.1	37.6±1.6	88.3±2.2

ND: 検出されなかった

(平均値±SE)

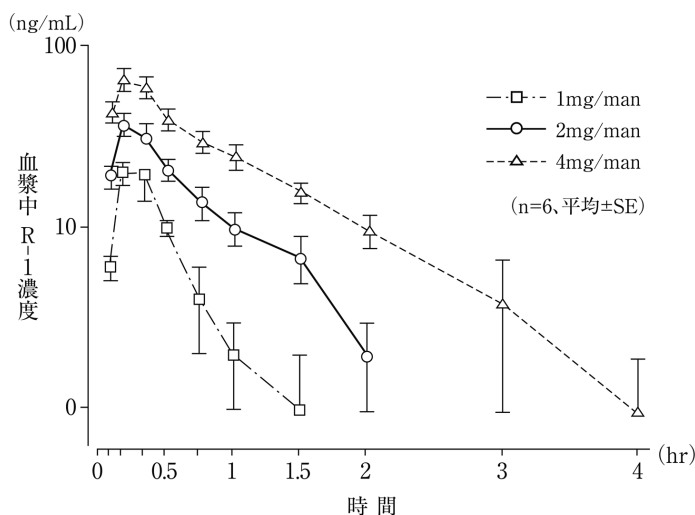
注)承認された用法及び用量:

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

(3) 排泄速度

ヒト(日本人)にフルマゼニルを静脈内投与した時の血漿中のカルボン酸体代謝物(R-1)の濃度推移を下図に示す。R-1 の血漿中濃度は投与後速やかに上昇して投与後 10 分で最高値に達し、未変化体濃度の 1.4~2.0 倍高い値を示した。R-1 の速度論的パラメータを下表に示すが、AUC_{0-∞}は投与量の増加に伴って非直線的に増加し、t_{1/2}も 12 分から 40 分へと延長した。このことから、R-1 の抱合過程あるいは排泄過程は投与量の増加に伴って飽和されるものと考えられる¹⁰⁾。

ヒト(日本人)にフルマゼニルを静脈内投与した時の
代謝物 R-1 の血漿中濃度推移¹⁰⁾



VII. 薬物動態に関する項目

ヒト(日本人)6例にフルマゼニルを静脈内投与した時の代謝物 R-1 の血漿中濃度の速度論的パラメータ¹⁰⁾

投与量 (mg/man)	R-1 の速度論的パラメータ				R-1 の T _{max} 時点 の未変化体濃度 (ng/mL)
	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (min)	
1	10	20	11	12	9.8±0.6
2	10	37	28	28	26.6±1.0
3	10	66	70	40	42.9±2.7

(n=6、平均値、平均値±SE)

注)承認された用法及び用量：

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

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)本剤及び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)長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者 [痙攣が生ずることがある。]

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

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

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）

- (1)手術前あるいは鎮静される前の不安の程度が高い患者、特に冠動脈疾患を有する患者
[早期に覚醒させるよりもある程度鎮静状態を保つほうが良い場合が多いので、このような患者に本剤を投与する場合は、少量より投与を開始し、患者個々に必要量を投与するよう注意すること。]
- (2)ICU 領域における高血圧を有する患者 [覚醒時に血圧上昇がみられることがあるので、このような患者に本剤を投与する場合は、少量より投与を開始し、患者個々に必要量を投与するよう注意すること。]
- (3)ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されている重症頭部外傷患者又は不安定な頭蓋内圧を有する患者 [ベンゾジアゼピン系薬剤の解除に伴い、頭蓋内亢進が起こることがある。]
- (4)ベンゾジアゼピン系薬剤と三(四)環系抗うつ剤を服用している患者 [ベンゾジアゼピン系薬剤の作用低下に伴い、抗うつ剤の中毒症状(自律神経系症状等)が顕在化することがある。]
- (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)肝機能障害を有する患者 [ベンゾジアゼピン系薬剤の作用消失時間の延長が考えられるため、覚醒後も患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。]

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)ベンゾジアゼピン系薬剤によっては消失半減期が本剤の半減期(約 50 分)より長いものがあり、これらの薬剤を特に高用量投与していた場合は本剤投与により患者が覚醒した後もベンゾジアゼピン系薬剤の作用が再出現する可能性があるため患者を監視下におき十分注意すること。
また、本剤投与後 24 時間は危険な機械の操作や自動車の運転等完全な精神的緊張を必要とする仕事に従事させないように注意すること。
- (2)本剤投与の対象は、手術又は検査時にベンゾジアゼピン系薬剤で鎮静された患者で覚醒遅延又は呼吸抑制が認められた場合、ベンゾジアゼピン系薬剤を高用量あるいは長期にわたり投与された患者で過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静状態が持続した場合、又は大量にベンゾジアゼピン系薬剤を服用した中毒患者とする。
なお、侵襲の大きい手術を受けた患者、精神的不安の程度が高い患者は早期に覚醒させるよりもある程度鎮静状態を維持する方が望ましい場合があるので、患者の状態を考慮し、覚醒させることが必要と判断される場合にのみ本剤を投与すること。
- (3)麻酔科領域において手術終了時に本剤を使用する場合は、筋弛緩剤の作用消失後に本剤を投与すること。
- (4)本剤を用法・用量の範囲内で繰り返し投与しても意識及び呼吸機能に有意な改善がみられない場合はベンゾジアゼピン作用薬以外の原因を考慮すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
ベンゾジアゼピン系薬剤 三(四)環系抗うつ剤	自殺企図等故意にベンゾジアゼピン系薬剤を過量服薬した患者で、同時に三(四)環系抗うつ剤を服用している場合は、ベンゾジアゼピン系薬剤の作用低下に伴い三(四)環系抗うつ剤の中毒作用が増強するため、このような患者には特に注意して投与すること。	本剤は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体及びクロルチャンネルの複合体と結合し、ベンゾジアゼピン系薬剤の作用を低下させ、三(四)環系抗うつ剤の中毒作用が増強すると考えられている。

(解説)

ベンゾジアゼピン系薬剤の薬動学的パラメータは本剤の存在下でも影響を受けない^{27,28)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び承認後の安全性解析対象合計 4,999 例中、83 例(1.66%)に副作用が認められた。主なものは、血圧上昇、嘔気等であった。(再審査結果通知：1999 年 3 月)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用
ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので観察を十分に行い、蕁麻疹、顔面蒼白、血圧低下、呼吸困難、嘔気等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	頭痛、興奮	不穏、幻覚、不安感、体動	痙攣
血液		白血球減少	
循環器	血圧上昇	頻脈、徐脈	
呼吸器		咳、咽頭異和感	
消化器	嘔気、嘔吐	胸部不快感	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血清ビリルビン上昇	Al-P 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇	
その他		羞明	過換気

注)自発報告による。

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覽

副作用発現頻度及び臨床検査値異常発現頻度

	承認時	承認後	合計
調査施設数	40	275	296
調査症例数	399	4,600	4,999
副作用等の発現症例数	19	64	83
副作用等の発現件数	29	105	134
副作用等の発現症例率(%)	4.76	1.39	1.66

副作用等の種類	発現症例数および件数(%)		
	承認時	承認後	合計
皮膚・皮膚付属器障害 痒痒感	0(0.00) 0(0.00)	1(0.02) 1(0.02)	1(0.02) 1(0.02)
中枢・末梢神経系障害 頭痛 体動 四肢不随意運動 振戦	5(1.25) 4(1.00) 1(0.25) 0(0.00) 0(0.00)	4(0.09) 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02)	9(0.18) 5(0.10) 2(0.04) 1(0.02) 1(0.02)
自律神経系障害 血圧上昇 頻脈 心房性頻脈 徐脈 血圧低下	6(1.50) 5(1.25) 1(0.25) 0(0.00) 1(0.25) 0(0.00)	6(0.13) 3(0.07) 0(0.00) 1(0.02) 1(0.02) 2(0.04)	12(0.24) 8(0.16) 1(0.02) 1(0.02) 2(0.04) 2(0.04)
視覚障害 羞明	1(0.25) 1(0.25)	0(0.00) 0(0.00)	1(0.02) 1(0.02)
精神障害 興奮 不穏 譫妄 幻覚 不安	5(1.25) 3(0.75) 1(0.25) 0(0.00) 1(0.25) 1(0.25)	7(0.15) 3(0.07) 3(0.07) 1(0.02) 0(0.00) 0(0.00)	12(0.24) 6(0.12) 4(0.08) 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02)
消化管障害 嘔気 嘔吐	6(1.50) 4(1.00) 3(0.75)	24(0.52) 21(0.46) 7(0.15)	30(0.61) 25(0.51) 10(0.20)
肝臓・胆管系障害 GOT 上昇 GPT 上昇 γ-GPT 上昇 LAP 上昇 血清ビリルビン上昇 肝機能障害	0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00)	18(0.39) 8(0.17) 12(0.26) 2(0.04) 1(0.02) 5(0.11) 2(0.04)	18(0.37) 8(0.16) 12(0.24) 2(0.04) 1(0.02) 5(0.10) 2(0.04)

副作用等の種類	発現症例数および件数(%)		
	承認時	承認後	合計
代謝・栄養障害 LDH 上昇 ALP 上昇 A/G 比異常 血中クレアチニン低下 血清カリウム上昇 血清総蛋白減少 血中ナトリウム低下 血清クロール上昇	0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00)	10(0.22) 2(0.04) 4(0.09) 1(0.02) 2(0.04) 2(0.04) 2(0.04) 2(0.04) 1(0.02)	10(0.20) 2(0.04) 4(0.08) 1(0.02) 2(0.04) 2(0.04) 2(0.04) 2(0.04) 1(0.02)
心拍数・心リズム障害 上室性不整脈 二段脈	0(0.00) 0(0.00) 0(0.00)	2(0.04) 1(0.02) 1(0.02)	2(0.04) 1(0.02) 1(0.02)
呼吸器系障害 咳 咽頭異和感 呼吸困難 頻呼吸	1(0.25) 1(0.25) 0(0.00) 0(0.00)	1(0.02) 0(0.00) 1(0.02) 1(0.02)	2(0.04) 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02)
血小板・出血凝血障害 血小板減少(症)	0(0.00) 0(0.00)	1(0.02) 1(0.02)	1(0.02) 1(0.02)
泌尿器系障害 尿沈渣異常 尿蛋白 BUN 上昇	0(0.00) 0(0.00) 0(0.00) 0(0.00)	2(0.04) 1(0.02) 1(0.02) 2(0.04)	2(0.04) 1(0.02) 1(0.02) 2(0.04)
一般的全身障害 胸部不快感 疼痛	1(0.25) 1(0.25) 0(0.00)	1(0.02) 0(0.00) 1(0.02)	2(0.04) 1(0.02) 1(0.02)

再審査期間 1992年1月～1998年1月

(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

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)(1)」及び「(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

投与に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[高齢者はベンゾジアゼピン系薬剤の作用に対し感受性が高い。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳婦：投与中は授乳を避けさせること。[動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。]

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。(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

該当しない

14. 適用上の注意

調整時：本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 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

フルマゼニルは中枢神経、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系及び泌尿生殖器系等に対して特に問題となるような作用を示さなかった¹⁸⁾。

下表に一般薬理に関する試験結果を示す。

一般薬理に関する試験結果¹⁸⁾

試験項目	動物* (標本数)	試験方法 実験条件	投与 経路	試験成績	
中枢神経系に対する作用	行動	マウス (10)	Irwin の方法	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	自発運動量	マウス (10)	Animex 法	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	睡眠時間	マウス (10)	ヘキソバルビタール 投与(ip)	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	誘発痙攣	マウス (10)	ペンテトラゾール持 続注入、痙攣発現ま での時間	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で間代性痙攣及 び強直性痙攣発現までの時間に影響な く、30mg/kg で強直性痙攣発現までの時 間を延長
		マウス (10)	ストリキニン持続注 入、痙攣発現までの 時間	iv	0.03、0.3、3mg/kg で強直性痙攣発現ま での時間に影響なし
	疼痛反応	マウス (10)	酢酸投与(ip)による writhing	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
		マウス (10)	圧刺激	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	協調運動	マウス (10)	回転棒試験	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	正常体温	マウス (10)	直腸温	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	自発脳波	ネコ (5)	ガラミン不動化	iv	0.1、1mg/kg で影響なく、10mg/kg で徐 波化(3/5 例、30 分後に回復)
脳波覚醒反 応	ネコ (5)	ガラミン不動化、中 脳網様体電気刺激	iv	0.1、1、10mg/kg で影響なし	
呼吸・循環器系に対する作用	呼吸、血圧、 心拍数、左心 室内圧、max. dp/dt、総頸動 脈血流量、大 腿動脈血流量、心電図 (Ⅱ)	イヌ (4)	ペントバルビタール 麻酔下	iv	0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10mg/kg で 影響なし
	摘出心房	モルモット (6)	心拍数、心収縮力	in vitro	10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影 響なし
	摘出気管	モルモット (6)	静止張力	in vitro	10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影 響なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物* (標本数)	試験方法 実験条件	投与 経路	試験成績
自律神経系に対する作用	抗コリン作用	モルモット (6)	摘出回腸、アセチルコリンによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影響なし
	抗ヒスタミン作用	モルモット (6)	摘出回腸、ヒスタミンによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影響なし
	抗セロトニン作用	モルモット (6)	摘出回腸、セロトニンによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影響なし
	抗塩化バリウム作用	モルモット (6)	摘出回腸、塩化バリウムによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M で影響なく、10 ⁻⁴ M で軽度抑制
	抗ノルエピネフリン作用	ラット (6)	摘出輸精管、ノルエピネフリンによる収縮	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影響なし
消化器系に対する作用	消化管輸送能	マウス (10)	炭末法	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	胃酸分泌	ラット (8)	幽門結紮法	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
泌尿生殖器系に対する作用	尿排泄	ラット (8)	生理食塩水負荷	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし
	摘出子宮運動	ラット (6~7)	非妊娠(発情期)、オキシトシンによる運動	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影響なし
		ラット (6~7)	妊娠(妊娠 20 日目)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影響なし
その他の作用	血液凝固	ラット (8)	全血凝固時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なく、30mg/kg で部分トロンボプラスチン時間の軽度延長
	血小板凝集	ウサギ (4)	ADP、コラーゲンによる凝集	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ M で影響なし
	神経筋伝達	ラット (5)	ウレタン麻酔下、坐骨神経電気刺激による腓腹筋の収縮	iv	0.03、0.3、3、30mg/kg で影響なし

投与経路(iv：静脈内投与、ip：腹腔内投与)

*：実験動物は、雄性マウス(ICR、19~40g)、雄性ラット(Sprague-Dawley、165~360g)、雄性モルモット(Hartley、600~1000g)及び雄性ウサギ(日本白色種、3.1~4.0kg)を用いた。

摘出子宮運動の実験には SD ラット(230~330g)を用いた。また、ネコ(雑種、2.5~3.5kg)及びイヌ(雑種、9~14kg)を雌雄の区部なく用いた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

フルマゼニル単回投与時の毒性試験をマウス、ラット及びイヌを用いて下表に示した投与経路で実施した。下表にこの試験結果から得られたフルマゼニル単回投与での LD₅₀ 値と主な症状を示す。

マウス、ラット及びイヌにおけるフルマゼニル単回投与の各種投与経路での LD₅₀(mg/kg) 及び症状変化

動物(系統) 年齢	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)		主な症状
		雄	雌	
マウス (CF1) 7~8週	静脈内 ^{29,30)}	MLD>2.5	MLD>2.5	静脈内投与では症状変化なし。 皮下、経口、腹腔内では運動の低下、振戦、緊張症(Catatonia)。 ラットではこの他に流涎。
	皮下 ³¹⁾	MLD>1000	MLD>1000	
	経口 ³¹⁾	2500	1300	
	腹腔内 ³¹⁾	>2000	1500	
ラット (SD) 7~8週	静脈内 ^{29,30)}	MLD>1.0	MLD>1.0	
	腹腔内 ³¹⁾	2200		
	経口 ³¹⁾	4200		
イヌ (ビーグル) 成犬	静脈内 ³²⁾	MLD>30	MLD>30	歩行失調、活動性低下、30mg/kg で、腹臥、睡眠状態、呼吸数増加、心拍数増加
	経口 ³³⁾	MLD>640	MLD>320	歩行失調、活動性低下、傾眠、320mg/kg 以上で心拍数の増加、嘔吐

MLD : 最小致死量

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌにおけるフルマゼニル反復投与毒性試験結果

動物(系統)	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	最大 無影響量 (mg/kg)	試験結果
ラット* (Fu-albino)	静脈内 ³⁰⁾	1、3、10	4週間	3	3mg/kg 以上で投与時に疼痛反応。 10mg/kg で雄の体重増加抑制と雌に肝臓重量の増加。病理組織検査では異常所見なし。
	経口 ^{30,34)}	5、25、125	13週間	25	125mg/kg で雌の肝臓重量増加。その他の影響は認められず、病理組織検査でも異常所見なし。血中濃度は用量依存性を示し、蓄積性はなかった。
イヌ (ビーグル犬)	静脈内 ³⁰⁾	1、3、10	4週間	1	3mg/kg 以上で投与後の鎮静。10mg/kg で投与時に疼痛反応及び歩行失調。その他の影響は認められず、病理組織検査でも異常所見なし。
	経口 ^{30,35)}	5、20、80	13週間	5	20mg/kg 異常で鎮静症状が認められた以外は投与の影響なし。病理組織検査でも異常所見なし。血中濃度は用量依存性を示し、蓄積性はなかった。

* : 10mg/kg では投与局所の障害により尾静脈内への連続投与が困難となったため、後半の約2週間は腹腔内投与に変更した。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける一般繁殖能試験 (Fu-albino ラット)³⁰⁾

フルマゼニル 15、45、125mg/kg(各群：雄 32 例、雌 32 例)を雄ラットには交配前の 70 日間と交配の成立時まで、雌ラットには交配前 14 日間と交配期間～離乳時まで連続投与し、交配成立雌の半数は妊娠 14～16 日に帝王切開して胎児試験を実施、残りの母体は出産させ離乳時まで観察した。また、離乳時の一部は成熟期まで飼育し交配出産させ F2 に対する影響を検査した。その結果、雄雌親動物の交配率、妊娠率には影響はなく、生殖能には影響は認められなかった。胎仔及び出産児に対しても最高投与量の 125mg/kg まで影響はなかった。

従って、最大無影響量は 125mg/kg 以上と考えられた。

2) ラットにおける器官形成期投与試験 (①：Fu-albino ラット、②：SD ラット)

①フルマゼニル 15、50、150mg/kg(各群：雌 40 例)を雌ラットに妊娠 6～15 日に連続投与し、半数を妊娠 20 日に帝王切開して胎児に対する影響を検討し、残りは自然分娩させた後、離乳時に母体及び離乳児の全例を剖検した結果、最高投与量の 150mg/kg まで母体、胎仔及び出産児に対する影響はなく、催奇形作用、胚・胎児致死作用、胎児出産児に対する発育抑制作用は認められなかった。従って、最大無影響量は 150mg/kg 以上と考えられた³⁰⁾。

②フルマゼニル 15、50、150mg/kg(各群：雌 13 例)を雌ラットに妊娠 6～15 日に連続投与し、全例を自然分娩させた後、離乳させた F1 児について行動機能及び生殖機能を検査した結果、最高投与量の 150mg/kg まで母体及び出産児に対する影響はなく、催奇形作用、胚・胎児致死作用、胎児出産児に対する発育抑制作用は認められなかった。従って、最大無影響量は 150mg/kg 以上と考えられた³⁰⁾。

3) ウサギにおける器官形成期投与試験 (Swiss hare ウサギ)³⁰⁾

フルマゼニル 15、50、150mg/kg(各群：雌 20 例)を雌ラットに妊娠 6～18 日に連続投与し、全例を妊娠 29 日に帝王切開して胎児に対する影響を検討した結果、母体に対しては 150mg/kg まで影響は認められなかった。胎児所見では 15 及び 150mg/kg 群で生存胎児数の低値がみられたが、15mg/kg 群では着床数、着床後の胎児死亡率及び胎児体重の結果から考えて薬剤の影響とは考えられなかった。一方 150mg/kg 群では着床後の胎児死亡率の有意が増加していることから、高投与量での胎児致死作用が疑われた。しかし、胎児体重には影響なく、異常胎児の増加も認められなかったことから、胎児発育抑制作用及び催奇形作用はなかった。

4) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (①：Fu-albino ラット、②：SD ラット)

①フルマゼニル 5、25、125mg/kg(各群：雌 24 例)を雌ラットに妊娠 15 日より出産、哺育を通じて離乳時まで連続投与し、全例を自然分娩させた後、離乳時に母体及び全授乳児を剖検した結果、母体の分娩及び哺育能に対する影響はみられず、出産児の生存能、発育成長に対する影響も認められなかった³⁰⁾。

②フルマゼニル 5、25、125mg/kg(各群：雌 24 例)を雌ラットに妊娠 15 日より出産、哺育を通じて離乳時まで連続投与し、全例を自然分娩させた後、一部、離乳時に母体及び全授乳児を剖検し、残りの胎児を離乳させ、行動機能及び生殖機能を検査した。その結果、母体の分娩及び哺育能に対する影響はみられず、出産児の生存能、発育成長、行動、生殖機能に対する影響も認められなかった³⁷⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

① 全身性アナフィラキシー試験³⁸⁾

Hartley 系モルモットにフルマゼニル 0.2、2mg を Freund's complete adjuvant と共に 1 週間間隔で 3 回皮下投与して感作し、最終感作の 9～10 日後に惹起抗原としてフルマゼニル単独又はモルモット血清アルブミンとの混和化合物を静脈内投与し、全身性アナフィラキシー反応発現の有無を観察した結果、フルマゼニルはいずれの条件下においてもアナフィラキシー症状は認められなかった。

② IgE 抗体産性試験³⁹⁾

Balb/c 雄マウスにフルマゼニル 2,100 μ g 単独及びマウス血清アルブミンあるいは卵白アルブミンとの混和反応物 2 μ g(蛋白量)を水酸化アルミニウムゲルを adjuvant として 3 週間の間隔で 2 回腹腔内に投与し感作した。最終感作の 10 日後にマウスを屠殺して抗血清を分離採取した。PCA 反応はこの抗血清をラット皮内に投与し、4 時間後に 1%エバンスブルーと惹起抗原との混合液を静脈内投与後、投与部位に漏出した色素を測定して IgE 抗体の有無を判定した結果、いずれの抗血清を用いても PCA 反応の陽性は認められず IgE 抗体の産生は認められなかった。

2) 遺伝毒性試験

試験名	試験内容	試験結果
復帰変異試験 ^{30,40)}	TA28、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、WP2uvrA を用い S9(+)及び(-)の系でフルマゼニルの復帰変異性を検討	復帰変異性は認められなかった。
小核試験 ⁴¹⁾	マウスにフルマゼニルを経口投与し、得られた骨髄について小核を持つ多染色赤血球の出現率を調査	小核誘発性は認められなかった。
ハムスター培養細胞染色体異常試験 ⁴²⁾	チャイニーズハムスター由来の培養肺細胞を用い、フルマゼニルの染色体異常誘発性を検討	染色体異常誘発性は認められなかった。
ヒトリンパ球染色体異常試験 ³⁰⁾	ヒト末梢リンパ球を培養し、フルマゼニルの染色体異常誘発性を検討	染色体異常誘発性は認められなかった。
DNA 損傷試験 ³⁰⁾	マウス精子を用い、フルマゼニルの DNA 損傷性を検討	DNA 損傷性は認められなかった。
DNA 合成試験 ³⁰⁾	ラット初代培養肝細胞を用いて不定期 DNA 合成の有無を検討	突然変異誘発活性は認められなかった。
酵母復帰変異、遺伝子交換試験 ³⁰⁾	Saccharomyces cerevisiae D7 株を用いて、復帰変異原性及び遺伝子交換の有無を検討	復帰変異原性及び遺伝子交換は認められなかった。

3) 局所刺激性試験⁴³⁾

ウサギの外側広筋にフルマゼニルの注射用製剤を投与し、投与部位の変化を組織学的に検査した結果、投与 2 日後には軽度の障害がみられたが、14 日後には回復しており、本剤の注射用製剤の筋肉内投与時の局所刺激性は軽度なものと考えられた。

4) 溶血性試験⁴⁴⁾

フルマゼニルの注射用製剤についてヒト赤血球を用い、赤石法により溶血性を検討した結果、溶血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：アネキセート注射液 0.5mg
劇薬、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：フルマゼニル
劇薬

2. 有効期間又は使用期限

ケース等に表示(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(1)」の項参照

患者向医薬品ガイド：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

注射液 0.5mg/5mL：5管

7. 容器の材質

アンプル：ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

1986年12月30日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載日
アネキセート注射液 0.5mg	1992年1月21日	20400AMY00025	1992年4月17日

X. 管理的事項に関する項目

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〕

公表年月日：1999年3月3日

結果：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

14. 再審査期間

6年間：1992年1月21日～1998年1月20日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
アネキセート注射液 0.5mg	103707403	2219403A1027	642210014

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 花岡 一雄 他：麻酔, 39(9) : 1092, 1990
- 2) 花岡 一雄 他：医学のあゆみ, 155(4) : 263, 1990
- 3) 百瀬 隆：診療と新薬, 27(4) : 629, 1990
- 4) 百瀬 隆 他：新薬と臨床, 39(6) : 1140, 1990
- 5) 村川 雅洋 他：麻酔, 39(9) : 1108, 1990
- 6) 大政 良二 他：新薬と臨床, 39(8) : 1564, 1990
- 7) 天羽 敬祐 他：麻酔, 39(9) : 1101, 1990
- 8) 土井 松幸 他：麻酔, 39(10) : 1377, 1990
- 9) 天木嘉清 他：臨床麻酔 15(1) : 27, 1991
- 10) 関野 久之 他：医薬と薬学, 23(4) : 777, 1990
- 11) Costa E. : Life Sci., 42(15) : 1407, 1988
- 12) 寺井 道夫 : Prog. Med., 12(2) : 367, 1992
- 13) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th Ed. 423, 1990
- 14) 花岡 一雄：現代医療, 24(7) : 1921, 1992
- 15) Bonetti E. P. et al : Psychopharmacology, 78 : 8, 1982
- 16) 羅 質璞 他：薬理と治療, 18(7) : 2533, 1990
- 17) PoIc P. et al : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 316 : 317, 1981
- 18) 小澤 由紀子 他：基礎と臨床, 24(8) : 3811, 1990
- 19) Moehler H. et al : J. Neurochem., 37(3) : 714, 1981
- 20) 今崎 一 他：基礎と臨床, 24(9) : 4425, 1990
- 21) Richards J. G. et al : Eur. J. Anaest., Supple 2 : 39, 1988
- 22) 社内報告書 : D199701511-01.00
- 23) 社内報告書 : D200100391-01.00
- 24) 西川 隆 他：日本薬学会 年会講演要旨集, 114 : 244, 1994
- 25) 社内報告書 : D200100404-01.00
- 26) 社内報告書 : D200100394-01.00
- 27) Klotz, U. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 19 : 95, 1985
- 28) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. 25 : 400, 1985
- 29) 社内報告書 : D200100374J-01.00
- 30) Bonetti E. P. et al : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 38(2) : 247-250, 1988
- 31) 社内報告書 : D200100371-01.00
- 32) 社内報告書 : D199000048-01.00
- 33) 社内報告書 : D199000055-01.00
- 34) 社内報告書 : D200100369-01.00
- 35) 社内報告書 : D200100370-01.00
- 36) 社内報告書 : D200100365-01.00
- 37) 社内報告書 : D200100366-01.00
- 38) 社内報告書 : D198800073-01.00
- 39) 社内報告書 : D198900091-01.00
- 40) 社内報告書 : D199000053-01.00
- 41) 社内報告書 : D200100373-01.00
- 42) 社内報告書 : D200100372J-01.00
- 43) 社内報告書 : D198900044-01.00
- 44) 社内報告書 : D198800101-01.00

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静の解除及び呼吸抑制の改善

【用法及び用量】

通常、初回 0.2mg を緩徐に静脈内投与する。投与後 4 分以内に望まれる覚醒状態が得られない場合は更に 0.1mg を追加投与する。

以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつを総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで投与を繰り返す。ただし、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与状況及び患者の状態により適宜増減する。

外国における発売状況 (2016 年 11 月現在)

国名	米国
会社名	F. Hoffmann-La Roche Ltd
販売名	"ROMAZICON"(現在は販売中止。後発品は"Flumazenil Injection, USP"が販売されている。)
剤型・規格	注射液：0.1mg/mL(0.5mg/5mL、1mg/10mL)
発売年月	1991 年 12 月 20 日承認、1992 年 2 月発売、
効能又は効果	<p>Adult Patients Flumazenil Injection, USP is indicated for the complete or partial reversal of the sedative effects of benzodiazepines in cases where general anesthesia has been induced and/or maintained with benzodiazepines, where sedation has been produced with benzodiazepines for diagnostic and therapeutic procedures, and for the management of benzodiazepine overdose.</p> <p>Pediatric Patients (aged 1 to 17) Flumazenil injection is indicated for the reversal of conscious sedation induced with benzodiazepines.</p>
用法及び用量	<p>Reversal of Conscious Sedation</p> <p>Adult Patients For the reversal of the sedative effects of benzodiazepines administered for conscious sedation, the recommended initial dose of flumazenil is 0.2 mg (2 mL) administered intravenously over 15 seconds. If the desired level of consciousness is not obtained after waiting an additional 45 seconds, a second dose of 0.2 mg (2 mL) can be injected and repeated at 60-second intervals where necessary (up to a maximum of 4 additional times) to a maximum total dose of 1 mg (10 mL). The dosage should be individualized based on the patient's response, with most patients responding to doses of 0.6 mg to 1 mg.</p> <p>Pediatric Patients For the reversal of the sedative effects of benzodiazepines administered for conscious sedation in pediatric patients greater than 1 year of age, the recommended initial dose is 0.01 mg/kg (up to 0.2 mg) administered intravenously over 15 seconds. If the desired level of consciousness is not obtained after waiting an additional 45 seconds, further injections of 0.01 mg/kg (up to 0.2 mg) can be administered and repeated at 60-second intervals where necessary (up to a maximum of 4 additional times) to a maximum total dose of 0.05 mg/kg or 1 mg, whichever is lower. The dose should be individualized based on the patient's response. The mean total dose administered in the pediatric clinical trial of flumazenil was 0.65 mg (range: 0.08 mg to 1.00 mg). Approximately one-half of patients required the maximum of five injections.</p> <p>Reversal of General Anesthesia in Adult Patients For the reversal of the sedative effects of benzodiazepines administered for general anesthesia, the recommended initial dose of flumazenil is 0.2 mg (2 mL) administered intravenously over 15 seconds. If the desired level of consciousness is not obtained after waiting an additional 45 seconds, a further dose of 0.2 mg (2 mL) can be injected and repeated at 60-second intervals where necessary (up to a maximum of 4 additional times) to a maximum total dose of 1 mg (10 mL). The dosage should be individualized based on the patient's response, with most patients responding to doses of 0.6 mg to 1 mg.</p> <p>Management of Suspected Benzodiazepine Overdose in Adult Patients For initial management of a known or suspected benzodiazepine overdose, the recommended initial dose of flumazenil is 0.2 mg (2 mL) administered intravenously over 30 seconds. If the desired level of consciousness is not obtained after waiting 30 seconds, a further dose of 0.3 mg (3 mL) can be administered over another 30 seconds. Further doses of 0.5 mg (5 mL) can be administered over 30 seconds at 1-minute intervals up to a cumulative dose of 3 mg.</p>

Flumazenil injection USP

<http://www.drugs.com/pro/flumazenil-injection.html?printable=1>

(2016 年 11 月 9 日アクセス)

X II . 参考資料

国名	イギリス
会社名	Roche Products Limited
販売名	Anexate(現在は販売中止。後発品 flumazenil が販売されている:Flumazenil 0.1 mg/ml Injection, Flumazenil 0.1 mg/ml solution for injection)
剤型・規格	注射液：0.1mg/mL(0.5mg/5mL、1mg/10mL)
発売年月	1988年発売
効能又は効果	<p>Flumazenil is indicated for the complete or partial reversal of the central sedative effects of benzodiazepines. It may therefore be used in anaesthesia and in the intensive care in the following situations:</p> <p><u>In anaesthesia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Termination of hypnosedative effects in general anaesthesia induced and/or maintained with benzodiazepines in hospitalised patients. -Reversal of benzodiazepine sedation in short-term diagnostic and therapeutic procedures in ambulatory patients and hospitalised patients. -For the reversal of conscious sedation induced with benzodiazepines in children > 1 year of age. <p>In intensive care situations</p> <ul style="list-style-type: none"> -For the specific reversal of the central effects of benzodiazepines, in order to restore spontaneous respiration. -For diagnosis and treatment of intoxications or overdose with only or mainly benzodiazepines.
用法及び用量	<p><u>Adults</u></p> <p><i>Anaesthesia</i></p> <p>The recommended starting dose is 0.2 mg administered intravenously over 15 seconds. If the required level of consciousness is not obtained within 60 seconds, a further dose of 0.1 mg can be injected and repeated at 60-second intervals, up to a maximum dose of 1.0 mg. The usual dose is 0.3 to 0.6 mg, but may deviate depending on the patient's characteristics and the benzodiazepine used.</p> <p><i>Intensive Care</i></p> <p>The recommended starting dose is 0.2 mg administered intravenously over 15 seconds. If the required level of consciousness is not obtained within 60 seconds, a further dose of 0.1 mg can be injected and repeated at 60-second intervals, up to a total dose of 2 mg or until the patient awakes.</p> <p><u>Elderly</u></p> <p>In the absence of data on the use of flumazenil in elderly patients, it should be noted that this population is generally more sensitive to the effects of medicinal products and should be treated with due caution.</p> <p><u>Children above 1 year of age</u></p> <p>For the reversal of conscious sedation induced with benzodiazepines in children > 1 year of age, the recommended initial dose is 0.01 mg/kg (up to 0.2 mg) administered intravenously over 15 seconds. If the desired level of consciousness is not obtained after waiting an additional 45 seconds, further injection of 0.01 mg/kg may be administered (up to 0.2 mg) and repeated at 60 second intervals where necessary (a maximum of 4 times) to a maximum total dose of 0.05 mg/kg or 1 mg, whichever is lower. The dose should be individualised based on the patient's response. No data are available on the safety and efficacy of repeated administration of flumazenil to children for re-sedation.</p> <p><u>Children under the age of 1 year</u></p> <p>There are insufficient data on the use of flumazenil in children younger than 1 year. Therefore flumazenil should only be administered in children younger than 1 year if the potential benefits to the patient outweigh the possible risk.</p>

Flumazenil 0.1 mg/ml injection(hameln)
<https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=20954>
(2016年11月9日アクセス)

上記を含め、本剤は2015年12月現在、世界約73の国と地域において承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦における海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項は以下のとおりであり、米 FDA、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)妊婦等：妊婦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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
 (2)授乳婦：投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C(2016年)
オーストラリアの分類 (An Austrarian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2016年)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

- C : There are no adequate and well-controlled studies of the use of flumazenil in pregnant women. Flumazenil should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

オーストラリアの分類 : (An Austrarian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

- B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

本邦における【使用上の注意】の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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。(使用経験が少ない。)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年9月)* ¹⁾	<p>Pediatric Use:</p> <p>The safety and effectiveness of flumazenil have been established in pediatric patients 1 year of age and older. Use of flumazenil in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of flumazenil in adults with additional data from uncontrolled pediatric studies including one open-label trial.</p> <p>The use of flumazenil to reverse the effects of benzodiazepines used for conscious sedation was evaluated in one uncontrolled clinical trial involving 107 pediatric patients between the ages of 1 and 17 years. At the doses used, flumazenil's safety was established in this population. Patients received up to 5 injections of 0.01 mg/kg flumazenil up to a maximum total dose of 1.0 mg at a rate not exceeding 0.2 mg/min.</p> <p>Of 60 patients who were fully alert at 10 minutes, 7 experienced re-sedation. Re-sedation occurred between 19 and 50 minutes after the start of flumazenil administration. None of the patients experienced a return to the baseline level of sedation. All 7 patients were between the ages of 1 and 5 years. The types and frequency of adverse events noted in these pediatric patients were similar to those previously documented in clinical trials with flumazenil to reverse conscious sedation in adults. No patient experienced a serious adverse event attributable to flumazenil.</p> <p>The safety and efficacy of flumazenil in the reversal of conscious sedation in pediatric patients below the age of 1 year have not been established.</p>
英国の添付文書 (2015年9月)* ²⁾	Use in children for other indications than reversal of conscious sedation is not recommended as no controlled studies are available. Until sufficient data are available, flumazenil should only be administered to children below the age of 1 year if the risks to the patient (especially in the case of accidental overdose) have been weighed up against the benefits of the treatment.

*1 : Flumazenil injection USP

<http://www.drugs.com/pro/flumazenil-injection.html?printable=1>

(2016年11月9日アクセス)

*2 : Flumazenil 0.1 mg/ml solution for injection

<https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=20954>

(2016年11月9日アクセス)

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

販 売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売
サンドファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

ANX031F-D2109N