

ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

フルマゼニル注射液0.5mg「ニプロ」

FLUMAZENIL INJECTION

貯 法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（3年）

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 30200AMX00786 |
| 薬価収載 | 2021年6月 |
| 販売開始 | 2021年6月 |

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。〕

【組成・性状】

1. 組成

| 有効成分 (1管5mL中) | 添加物 (1管5mL中) |
|------------------|---------------------------------------|
| フルマゼニル 0.5mg | エドト酸ナトリウム水和物 0.5mg、 氷酢酸、等張化剤、pH調節剤 |

2. 製剤の性状

| 剤形 | 色・形状 | pH | 浸透圧比* |
|-----------------|--------|---------|-------|
| 注射剤 (無色アンプル) | 無色澄明の液 | 3.0~5.0 | 約1 |

*生理食塩液に対する比

【効能・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・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。

（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。

【使用上の注意】

1. 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、頭蓋内圧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〔5. 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。〕

2. 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薬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。

3. 相互作用

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。 |

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。（頻度は先発品の添付文書による）

1) 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。

2) その他の副作用

| 種類\頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------------------------------|--------------|------|
| 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 |

5. 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。]

6. 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。[動物試験で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 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）。

8. 適用上の注意

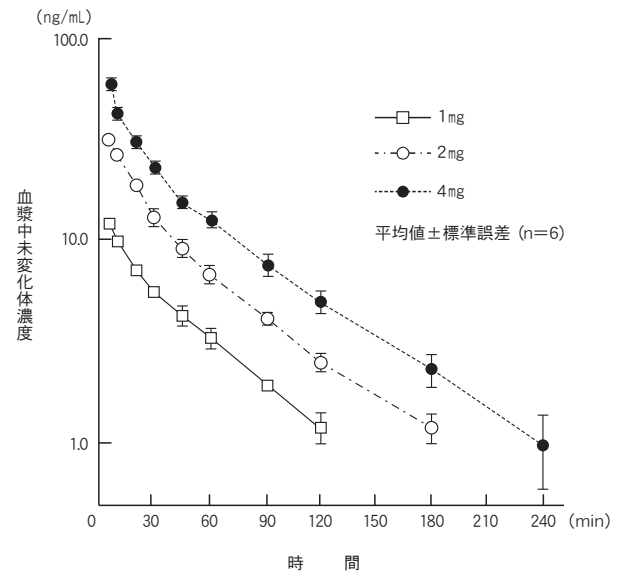
調製時

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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子に1、2、4 mgを静脈内投与したときの血漿中未変化体の消失半減期は49～52分であり、血漿中濃度曲線下面積は投与量に比例して増加し、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。¹⁾



健康成人に静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

2. 代謝、排泄

健康成人男子に静脈内投与したとき、大部分がエチルエステルの加水分解によりカルボン酸体に代謝された後、その約40%がグルクロン酸抱合体に変化し、いずれも尿中に速やかに排泄された。

3. 他剤との相互作用

ベンゾジアゼピン系薬剤の薬動学的パラメータはフルマゼニル注射液の存在下でも影響を受けない。^{2), 3)}

【臨床成績】

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)~11)}及び臨床薬理試験¹²⁾ (418例)が実施された。

- 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、フルマゼニル注射液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。⁵⁾
- 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。⁵⁾
- 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。¹¹⁾
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。¹⁰⁾

【薬効薬理】

1. 薬効薬理

- 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。^{13), 14)}
- 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。^{13)~15)}
- 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。¹⁶⁾ また、ペンテトラ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。¹⁶⁾
4) 動物試験において、行動薬理 (マウス、ラット、イヌ、リスザル)^{13)、14)}、電気生理 (ネコ、ラット)¹⁵⁾ 及び神経科学試験 (ラット)^{17)、18)} 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。

2. 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。^{19)、20)}

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルマゼニル (Flumazenil)

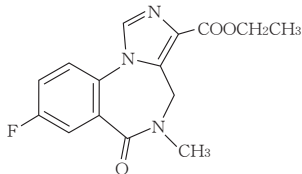
化学名：Ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate

分子式：C₁₅H₁₄FN₃O₃

分子量：303.29

融点：198～202℃

構造式：



性状：・白色の結晶性の粉末である。

- ・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。
- ・1 mol/L塩酸試液に溶ける。

【包装】

フルマゼニル注射液0.5mg 「ニプロ」：5 mL×5 管

【主要文献】

- 1) 関野久之 ほか：医学と薬学, 23(4), 777 (1990)
- 2) Klotz, U. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 19, 95 (1985)
- 3) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol., 25:400 (1985)
- 4) 花岡一雄 ほか：麻酔, 39(9), 1092 (1990)
- 5) 花岡一雄 ほか：医学のあゆみ, 155(4), 263 (1990)
- 6) 百瀬 隆：診療と新薬, 27(4), 629 (1990)
- 7) 百瀬 隆 ほか：新薬と臨床, 39(6), 1140 (1990)
- 8) 村川雅洋 ほか：麻酔, 39(9), 1108 (1990)
- 9) 大政良二 ほか：新薬と臨床, 39(8), 1564 (1990)
- 10) 天羽敬祐 ほか：麻酔, 39(9), 1101 (1990)
- 11) 土井松幸 ほか：麻酔, 39(10), 1377 (1990)
- 12) 天木嘉清 ほか：臨床麻酔, 15(1), 27 (1991)
- 13) Bonetti, E. P. et al. : Psychopharmacology, 78, 8 (1982)
- 14) 羅 質璞 ほか：薬理と治療, 18(7), 2533 (1990)
- 15) Polc, P. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 316, 317(1981)
- 16) 小澤由起子 ほか：基礎と臨床, 24(8), 3811 (1990)

- 17) Möhler, H. et al. : J. Neurochem., 37(3), 714 (1981)
- 18) 寺井道夫：Prog. Med., 12(2), 367 (1992)
- 19) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th Ed. 423-427, (1990)
- 20) Costa, E. : Life Sci., 42(15), 1407 (1988)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号
☎ 0120-226-898
FAX 06-6375-0177

※  **NIPRO**
製造販売 (輸入) ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号