

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

フルマゼニル注射液0.5mg「ニプロ」

FLUMAZENIL INJECTION

剤形	水性注射剤
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 フルマゼニル 0.5mg
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：2020年 8月 17日 薬価基準収載年月日：2021年 6月 18日 発売年月日：2021年 6月 18日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本IFは2020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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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（<https://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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

[I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。

- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F 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。I F 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、I F 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		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	10
II. 名称に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	12
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	12
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	12
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	13
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	13
		8. 透析等による除去率	13
III. 有効成分に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
IV. 製剤に関する項目		5. 慎重投与内容とその理由	14
1. 剤形	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	15
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	15
3. 注射剤の調製法	4	8. 副作用	16
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4	9. 高齢者への投与	17
5. 製剤の各種条件下における安定性	4	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	17
6. 溶解後の安定性	6	11. 小児等への投与	17
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
8. 生物学的試験法	6	13. 過量投与	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	14. 適用上の注意	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	15. その他の注意	17
11. 力価	7	16. その他	17
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	IX. 非臨床試験に関する項目	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7	1. 薬理試験	18
14. その他	7	2. 毒性試験	18
V. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果	8		
2. 用法及び用量	8		
3. 臨床成績	8		

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	19
2. 有効期間又は使用期限	19
3. 貯法・保存条件	19
4. 薬剤取扱い上の注意点	19
5. 承認条件等	19
6. 包装	19
7. 容器の材質	19
8. 同一成分・同効薬	19
9. 国際誕生年月日	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
11. 薬価基準収載年月日	20
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	20
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	20
14. 再審査期間	20

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
16. 各種コード	20
17. 保険給付上の注意	20

X I. 文献

1. 引用文献	21
2. その他の参考文献	21

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	22
2. 海外における臨床支援情報	22

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	23
2. その他の関連資料	23

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルマゼニルは、ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であり、本邦では1992年に上市されている。1管（5mL）中にフルマゼニルを0.5mg含有するフルマゼニル注射液0.5mg「ニプロ」は、ニプロ㈱がオーソライズド・ジェネリックとしてアスペンジャパン㈱から特許権等の許諾を受け、2020年8月に承認を取得、2021年6月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 先発品と原薬、添加物、製造方法が同一であるオーソライズド・ジェネリックである。
- 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。^{1)、2)}
- 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。³⁾
- 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。⁴⁾⁻⁶⁾
- アンプルラベルに「緩徐に静注」と表示した。また、アンプルラベルの一部分を切り離し、注射筒等へ貼付することが出来る分割ラベルを使用している。
- 臨床的には、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に有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある（頻度不明）。

II. 名称に関する項目

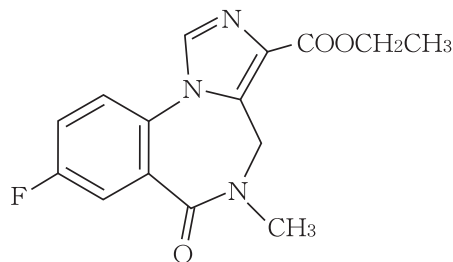
1. 販売名

- (1) 和名：フルマゼニル注射液 0.5mg 「ニプロ」
(2) 洋名：FLUMAZENIL INJECTION
(3) 名称の由来：有効成分であるフルマゼニルに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

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)
(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

該当資料なし

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 198~202°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応

(2) フッ化物の定性反応

(3) 紫外可視吸光度測定法

(4) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

- 1) 区別：水性注射剤
- 2) 含量：1 管 (5mL) 中 フルマゼニル 0.5mg
- 3) 外観及び性状：無色澄明の液
無色ガラスアンプル

(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 : 3.0~5.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 1

(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) 中 フルマゼニル 0.5mg

(2) 添加物

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

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験⁷⁾

試験条件 : 25±2°C、暗所

包装形態（ガラス製無色アンプル）

測定項目	試験開始時	12 カ月	24 カ月	36 カ月
性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
pH	4.06	4.02	4.05	4.12
純度試験	0.61	0.40	0.50	0.63
不溶性異物検査	認めない	認めない	認めない	認めない
不溶性微粒子試験 (個/容器)	2	—	—	2
	0	—	—	0
含量（残存率%）	100.0	100.2	99.9	99.3

*：上段（10 μ m以上の個数）、下段（25 μ m以上の個数）

苛酷試験

①温度：40 $^{\circ}$ C⁸⁾

包装形態（ガラス製無色アンプル）

測定項目		試験開始時	2 カ月	4 カ月	6 カ月
性状（外観）		無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
性状（浸透圧比*）		1.04	1.00	1.05	1.04
pH		4.08	4.10	4.17	4.22
純度 試験 (%)	R-1（分解物）	0.09	0.21	0.33	0.42
	R-2（副生成物）	0.15	0.15	0.16	0.16
	総量	0.24	0.36	0.49	0.58
不溶性異物検査		認めない	認めない	認めない	認めない
含量（残存率%）		100.0	100.9	99.8	99.7

*：生理食塩液に対する比

②温度：50 $^{\circ}$ C⁸⁾

包装形態（ガラス製無色アンプル）

測定項目		試験開始時	2 カ月	4 カ月	6 カ月
性状（外観）		無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
性状（浸透圧比*）		1.04	1.04	1.05	1.05
pH		4.08	4.15	4.26	4.35
純度 試験 (%)	R-1（分解物）	0.09	0.39	0.67	0.89
	R-2（副生成物）	0.15	0.15	0.15	0.15
	総量	0.24	0.55	0.82	1.04
不溶性異物検査		認めない	認めない	認めない	認めない
含量（残存率%）		100.0	100.6	99.9	99.3

*：生理食塩液に対する比

③光：蛍光灯 1000lx⁹⁾

包装形態（ガラス製無色アンプル）

測定項目		試験開始時	25 日	50 日
性状（外観）		無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
性状（浸透圧比*）		1.04	1.04	1.05
pH		4.08	4.02	4.04
純度 試験 (%)	R-1（分解物）	0.09	0.10	0.10
	R-2（副生成物）	0.15	0.16	0.16
	総量	0.24	0.25	0.26
不溶性異物検査		認めない	認めない	認めない
含量（残存率%）		100.0	100.1	99.9

*：生理食塩液に対する比

④光：近紫外線蛍光灯⁹⁾

包装形態（ガラス製無色アンプル）

測定項目		試験開始時	24 時間	48 時間
性状（外観）		無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
性状（浸透圧比*）		1.04	1.05	1.05
pH		4.08	4.08	4.06
純度 試験 (%)	R-1（分解物）	0.09	0.10	0.11
	R-2（副生成物）	0.15	0.16	0.16
	総量	0.24	0.25	0.28
不溶性異物検査		認めない	認めない	認めない
含量（残存率%）		100.0	99.8	99.8

*：生理食塩液に対する比

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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る沈殿反応
- (2) 吸光度測定法
- (3) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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。

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。

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

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¹⁰⁾、二重盲検比較試験¹¹⁾、一般臨床試験¹²⁾⁻¹⁷⁾及び臨床薬理試験¹⁸⁾ (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、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。¹¹⁾

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。¹¹⁾

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。¹⁷⁾

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。¹⁶⁾

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系薬剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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。^{1)、2)}

(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。^{4)、5)}
- 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。⁴⁾⁻⁶⁾
- 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。³⁾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。³⁾
- 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)^{4)、5)}、電気生理 (ネコ、ラット)⁶⁾及び神経科学試験 (ラット)^{19)、20)}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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

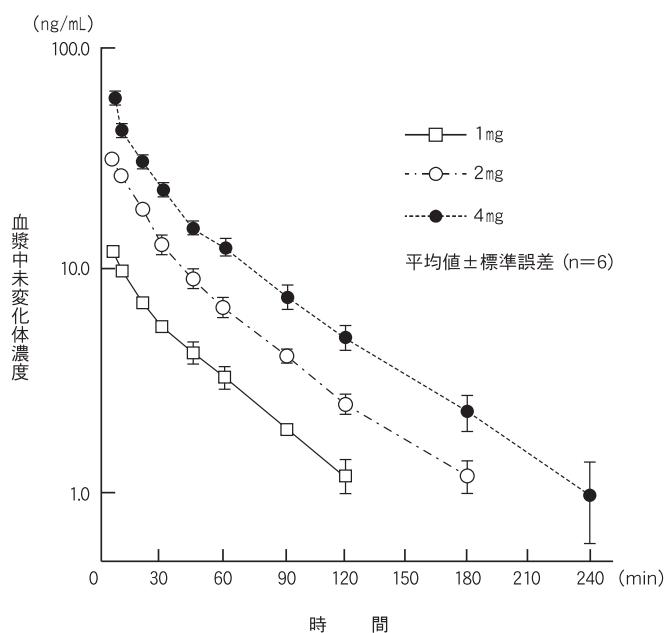
(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中濃度

健康成人男子に1、2、4mg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。²¹⁾



健康成人に静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス²¹⁾

全身クリアランスは投与量にかかわらず 22.6～26.2mL/min/kg であった。

(6) 分布容積²¹⁾

分布容積は投与量にかかわらず 1.21～1.57L/kg であった。

(7) 血漿蛋白結合率²¹⁾

*in vivo*での血漿蛋白との結合率は、62.1～68.0%であった。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

動物試験で乳汁中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤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（「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。

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。

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。^{22)、23)}

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

(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

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

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。]

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

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：フルマゼニル注射液 0.5mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：フルマゼニル 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「5. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

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」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5mL×5 管

7. 容器の材質

ガラス製無色アンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アネキセート注射液 0.5mg（アスペンジャパン） 他

同 効 薬：該当しない

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2020年8月17日

承認番号：30200AMX00786000

11. 薬価基準収載年月日

2021年6月18日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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 （YJコード）	レセプト 電算コード
フルマゼニル注射液 0.5mg「ニプロ」	128667001	2219403A1019 (2219403A1094)	622866701

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th Ed. 423-427, (1990)
- 2) Costa, E: Life Sci., 42 (15) , 1407 (1988)
- 3) 小澤由起子 ほか: 基礎と臨床, 24 (8) , 3811 (1990)
- 4) Bonetti, E. P. et al. : Psychopharmacology, 78, 8 (1982)
- 5) 羅質璞 ほか: 薬理と治療, 18 (7) , 2533 (1990)
- 6) Polc, P. et al. : Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. , 316, 317 (1981)
- 7) ニプロ(株)社内資料: 安定性 (長期保存) 試験
- 8) ニプロ(株)社内資料: 苛酷 (温度) 試験
- 9) ニプロ(株)社内資料: 苛酷 (光) 試験
- 10) 花岡一雄 ほか: 麻酔, 39 (9) , 1092 (1990)
- 11) 花岡一雄 ほか: 医学のあゆみ, 155 (4) , 263 (1990)
- 12) 百瀬隆: 診療と新薬, 27 (4) , 629 (1990)
- 13) 百瀬隆 ほか: 新薬と臨床, 39 (6) , 1140 (1990)
- 14) 村川雅洋 ほか: 麻酔, 39 (9) , 1108 (1990)
- 15) 大政良二 ほか: 新薬と臨床, 39 (8) , 1564 (1990)
- 16) 天羽敬祐 ほか: 麻酔, 39 (9) , 1101 (1990)
- 17) 土井松幸 ほか: 麻酔, 39 (10) , 1377 (1990)
- 18) 天木嘉清 ほか: 臨床麻酔, 15 (1) , 27 (1991)
- 19) Möhler, H. et al. : J. Neurochem. , 37 (3) , 714 (1981)
- 20) 寺井道夫: Prog. Med. , 12 (2) , 367 (1992)
- 21) 関野久之 ほか: 医学と薬学, 23 (4) , 777 (1990)
- 22) Klotz, U. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. , 19, 95 (1985)
- 23) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. , 25:400 (1985)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（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」の項の記載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。[動物試験で乳汁中へ移行することが報告されている。]

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2021年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.ロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号