

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 2018（2019年更新版）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[F] |
| FLUMAZENIL injection |
| フルマゼニル注射液 |

| | |
|------------------------------|---|
| 剤形 | 注射液（アンプル） |
| 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管中、フルマゼニル 0.5mg 含有 |
| 一般名 | 和名：フルマゼニル（JAN） 洋名：Flumazenil（JAN、INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2006年3月1日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 発売年月日：2006年7月7日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：富士製薬工業株式会社 |
| 医薬情報担当者連絡先 | 担当者氏名： 所属： 連絡先： |
| 問い合わせ窓口 | 富士製薬工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、 土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fujipharma.jp/ |

本 IF は、2024年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|---------------------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 14 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 14 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 14 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | 7. 相互作用 | 16 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | 8. 副作用 | 16 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 17 |
| 6. RMP の概要 | 1 | 10. 過量投与 | 17 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 11. 適用上の注意 | 17 |
| 1. 販売名 | 2 | 12. その他の注意 | 17 |
| 2. 一般名 | 2 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 18 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 1. 薬理試験 | 18 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 2. 毒性試験 | 18 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 2 | X. 管理的事項に関する項目 | 19 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 1. 規制区分 | 19 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 2. 有効期間 | 19 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 3. 包装状態での貯法 | 19 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | 4. 取扱い上の注意 | 19 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 3 | 5. 患者向け資材 | 19 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | 6. 同一成分・同効薬 | 19 |
| 1. 剤形 | 4 | 7. 国際誕生年月日 | 19 |
| 2. 製剤の組成 | 4 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 19 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 4 | 9. 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 |
| 4. 力価 | 4 | 10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 | 20 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 | 11. 再審査期間 | 20 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 20 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 5 | 13. 各種コード | 20 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 6 | 14. 保険給付上の注意 | 20 |
| 9. 溶出性 | 6 | X I. 文献 | 21 |
| 10. 容器・包装 | 6 | 1. 引用文献 | 21 |
| 11. 別途提供される資材類 | 6 | 2. その他の参考文献 | 21 |
| 12. その他 | 6 | X II. 参考資料 | 22 |
| V. 治療に関する項目 | 8 | 1. 主な外国での発売状況 | 22 |
| 1. 効能又は効果 | 8 | 2. 海外における臨床支援情報 | 22 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 8 | X III. 備考 | 23 |
| 3. 用法及び用量 | 8 | 別紙：配合変化表 | 24 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 8 | | |
| 5. 臨床成績 | 8 | | |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 10 | | |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 10 | | |
| 2. 薬理作用 | 10 | | |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 11 | | |
| 1. 血中濃度の推移 | 11 | | |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 11 | | |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 12 | | |
| 4. 吸収 | 12 | | |
| 5. 分布 | 12 | | |
| 6. 代謝 | 13 | | |
| 7. 排泄 | 13 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 13 | | |
| 9. 透析等による除去率 | 13 | | |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 13 | | |
| 11. その他 | 13 | | |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 14 | | |
| 1. 警告内容とその理由 | 14 | | |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 14 | | |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 14 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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が発見された。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開発が進められ、有用性が認められた。本邦では、1992年に上市している。

本剤 フルマゼニル注射液「F」は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として開発し、医薬品第481号（平成11年4月8日）に基づき、規格及び試験方法を設定し、安定性試験等を実施して2006年3月に製造販売承認を得て、同年7月に発売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- ・ベンゾジアゼピン受容体の特異的拮抗薬としての作用を有する。
- ・臨床的にベンゾジアゼピン系薬物による鎮静、健忘、呼吸抑制に拮抗効果を示す。
- ・本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。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. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|------------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資料 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

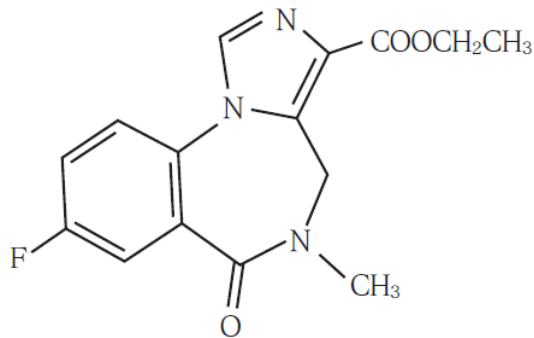
1. 販売名

- (1) 和名 : フルマゼニル注射液 0.5mg 「F」
- (2) 洋名 : FLUMAZENIL injection
- (3) 名称の由来 : 有効成分に係る一般名+剤型+含量+会社名(屋号)に基づく。
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

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, INN)
- (3) ステム : ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤(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)又は本質

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

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)、クロロホルム又はジクロロメタンに溶けやすく、1 mol/L 塩酸試液にやや溶けやすく、エタノール(95)又はメタノールにやや溶けにくく、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。
- (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℃
- (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、定量法

<確認試験>

- (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）

<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

| | |
|-----|---------------------|
| 販売名 | フルマゼニル注射液 0.5mg 「F」 |
| 剤形 | 注射剤（アンプル） |

(2) 製剤の外観及び性状

| | |
|-----|---------------------|
| 販売名 | フルマゼニル注射液 0.5mg 「F」 |
| 性状 | 無色澄明の水溶性注射液 |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

| | |
|------|---------------------|
| 販売名 | フルマゼニル注射液 0.5mg 「F」 |
| pH | 3.0～5.0 |
| 浸透圧比 | 約 1（生理食塩液に対する比） |

(5) その他

窒素を充填している。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | |
|------|--|
| 販売名 | フルマゼニル注射液 0.5mg 「F」 |
| 有効成分 | 1 アンプル（5mL）中 フルマゼニル 0.5mg |
| 添加物 | エデト酸ナトリウム水和物 0.5mg 氷酢酸 塩化ナトリウム（等張化剤） pH 調節剤 |

(2) 電解質等の濃度

フルマゼニル注射液 0.5mg 「F」 1 管（5mL）中
Na=0.773mEq Cl=1.172mEq

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) 加速試験¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験（温度 40±1℃、相対湿度 75±5%、6 ヶ月）の結果、フルマゼニル注射液 0.5mg「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

| | 0 ヶ月 | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
|-----------|--------------|--------|--------|--------|
| 性状 | 無色澄明の注射液であった | | | |
| 確認試験 (1) | 適合 | - | - | 適合 |
| 確認試験 (2) | 適合 | - | - | 適合 |
| 確認試験 (3) | 適合 | - | - | 適合 |
| pH | 4.03 | 4.07 | 4.09 | 4.11 |
| 浸透圧比 | 1.01 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| 不溶性異物検査 | 適合 | - | - | 適合 |
| 採取容量試験 | 適合 | - | - | - |
| 無菌試験 | 適合 | - | - | 適合 |
| 不溶性微粒子試験 | 適合 | - | - | 適合 |
| エンドトキシン試験 | 適合 | - | - | 適合 |
| 定量値 (%) | 100.38 | 100.73 | 100.37 | 100.48 |

2) 長期保存試験²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、なりゆき湿度、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、フルマゼニル注射液 0.5mg「F」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

| 試験項目 | 0 ヶ月 | 6 ヶ月 | 12 ヶ月 | 24 ヶ月 | 36 ヶ月 |
|---------|------|------|-------|-------|-------|
| 性状 | *1 | *1 | *1 | *1 | *1 |
| pH | 4.0 | 4.2 | 4.2 | 4.2 | 4.1 |
| 浸透圧比 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 純度試験 | *2 | *2 | *2 | *2 | *2 |
| 定量値 (%) | 97.5 | 98.8 | 98.2 | 98.7 | 97.8 |

(*1) 無色澄明の注射液であった。

(*2) 試料溶液のフルマゼニル及び溶媒以外の各々のピーク面積の合計は、標準溶液のフルマゼニルのピーク面積より小さい。(1.5%以下)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH変動試験値³⁾

| 単位/容量 | pH規格 | 試料 pH | 0.1mol/L 塩酸添加 (A) | 最終 pH | 変動指数 | 変化所見 |
|-----------|---------|-------|-------------------------|-------|------|------|
| | | | 0.1mol/L 水酸化ナトリウム添加 (B) | | | |
| 0.5mg/5mL | 3.0~5.0 | 4.06 | (A) 10.0mL | 1.25 | 2.81 | 変化無し |
| | | | (B) 10.0mL | 12.68 | 8.62 | 変化無し |

配合変化試験表⁴⁾は巻末参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

5mL×5 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

外箱、ラベル：紙

アンプル：無色ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

フィルター通過性試験⁵⁾

【フィルターの種類】

| メーカー | PALL | TORAY | TERUMO |
|------|----------------------|---------------------|------------------------|
| 名称 | ポール 輸液フィルター-ELD | 大型輸液フィルター | テルフュージョン 高カロリー輸液セット |
| 規格 | 0.2 μm | 0.22 μm | 0.2 μm |
| コード | ELD96LLC | TPN822A | TS-F358P26 |
| 材質 | “ポジダイン” ナイロン 66 膜 | PES (ポリエーテルスルホン) | ポリスルホン |

【結果】

| 試料溶液濃度 | フィルター | 通過率(%) | 測定方法 |
|-----------------------------|--------|--------|----------------|
| 0.5mg/5mL×2 +50mL(生理食塩液) | PALL | 97.4 | 紫外可視 吸光度測定法 |
| | TORAY | 100.8 | |
| | TERUMO | 99.7 | |

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性試験

| |
|---|
| <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第Ⅲ相試験</p> <p>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、フルマゼニル 0.2mg/2mL 又はプラセボ 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 ずつ追加投与した。鎮静からの覚醒に関する総合効果が「有効」以上の割合はフルマゼニル群で 82.5%、プラセボ群で 20.6%であり、フルマゼニル群で有意（$p < 0.001$）に高かった。</p> <p>副作用はフルマゼニル群で 7.7%（5/65 例）に認められ、興奮 2 例、不穏、体動、徐脈各 1 例であった⁶⁾。</p> <p>また、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。フルマゼニル投与後 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⁷⁾。</p> |
|---|

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

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

ドキサプラム塩酸塩水和物、ジモルホラミン、レバロルフアン酒石酸塩、ナロキソン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベンゾジアゼピン受容体は中枢において GABA 受容体と複合体を作っており、ベンゾジアゼピンは GABA の感受性を調節している。フルマゼニルはベンゾジアゼピン受容体に結合するが、固有活性をほとんどもっておらず、ベンゾジアゼピン受容体に結合しているベンゾジアゼピン系薬剤と置き換わることにより、ベンゾジアゼピン系薬剤の薬効を消失させる⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 ベンゾジアゼピン拮抗作用

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^{9)・10)}。

一方、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^{9)・11)}。

行動薬理（マウス、ラット、イヌ、リスザル）^{9)・10)}、電気生理（ネコ、ラット）¹¹⁾及び神経科学実験（ラット）^{12)・13)}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。

18.3 固有活性

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¹⁴⁾。

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¹⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

臨床的な作用持続時間は、通常 30～60 分である。¹⁵⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

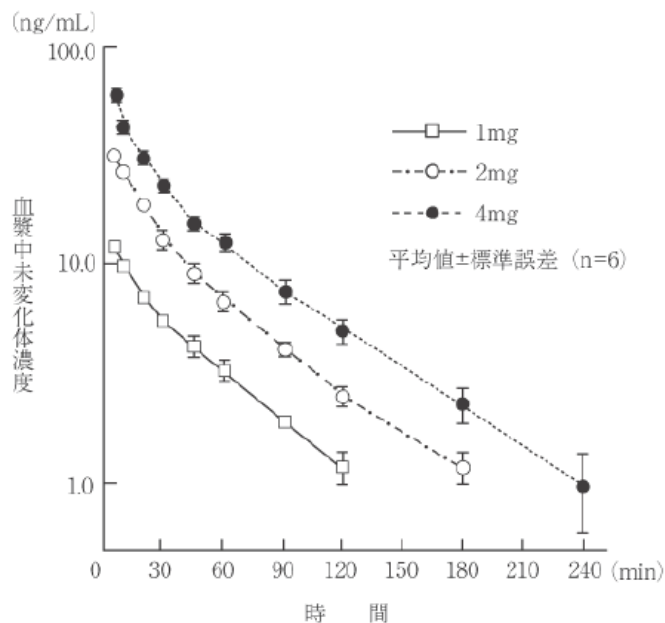
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子に 1、2、4mg^{注)} 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¹⁶⁾。



健康成人に静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

注) 本剤の承認された初回投与量は 0.2mg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

ベンゾジアゼピン系薬剤の薬動学的パラメータは本剤の存在下でも影響を受けなかった¹⁷⁾、¹⁸⁾ (外国人データ)。

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

静脈内投与製剤のため、該当しない

5. 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〉

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓にて代謝される¹⁵⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率

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活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

投与量の90～95%が腎でほとんどが代謝物として排泄。未変化体の尿中排泄率は1%以下。
胆汁・糞便中排泄は投与量の5～10%。¹⁹⁾

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 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. 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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8. 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。
8. 2 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。
8. 3 本剤を用法及び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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 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

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。

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。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。

9. 1. 2 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

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。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。

9. 1. 3 ICU 領域における高血圧を有する患者

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。覚醒時に血圧上昇がみられることがある。

9.1.4 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。

9.1.5 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。[10.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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 [9.1.5 参照] | 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。 |

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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

| | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|--------|-------------|---------------------------------|
| 精神神経系 | 頭痛、興奮 | 不穏、幻覚、体動 | 不安感、痙攣 |
| 血液 | | | 白血球減少 |
| 循環器 | 血圧上昇 | 頰脈、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 上昇、ALT 上昇、血清ビリルビン上昇、A1-P 上昇 |
| 腎臓 | | | クレアチニン上昇 |
| その他 | | 羞明 | 過換気 |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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」の項参照
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (3) 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) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験
該当資料なし
- (7) 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：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：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

先発薬：アネキセート注射液 0.5mg（サンドファーマ＝サンド）

フルマゼニル静注液 0.5mg「SW」（沢井）、

フルマゼニル静注液 0.5mg「テバ」（武田テバファーマ＝武田）

フルマゼニル静注液 0.2mg/0.5mg「ケミファ」（日本ケミファ）

フルマゼニル注射液 0.5mg「ニプロ」（ニプロ）

フルマゼニル静注 0.5mg シリンジ「テルモ」（テルモ）

<同効薬>

該当しない

7. 国際誕生年月日

1986年12月30日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|--------------------|-----------|------------------|-----------|-----------|
| フルマゼニル注射液 0.5mg「F」 | 2006年3月1日 | 21800AMZ10121000 | 2006年7月7日 | 2006年7月7日 |

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品 コード (YJ コード) | HOT(9 桁)番号 | レセプト電算 処理システム用 コード |
|------------------------|---------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| フルマゼニル 注射液 0.5mg「F」 | 2219403A1019 | 2219403A1035 | 117365902 | 620004179 |

14. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料（加速試験）
- 2) 社内資料（長期保存試験）
- 3) 社内資料（pH変動試験）
- 4) 社内資料（配合変化試験）
- 5) 社内資料（フィルター通過性試験）
- 6) 花岡一雄ほか：医学のあゆみ. 1990；155(4)：263-273
- 7) 土井松幸ほか：麻酔. 1990；39(10)：1377-1382
- 8) 花岡一雄：現代医療. 1992；24(7)：1921-1925
- 9) Bonetti, E. P. et al.:Psychopharmacology. 1982；78：8-18 (PMID: 6292984)
- 10) 羅質璞ほか：薬理と治療. 1990；18(7)：2533-2542
- 11) Polc, P. et al.:Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1981;316:317-325 (PMID: 7196507)
- 12) Möhler, H. et al.:J. Neurochem. 1981；37(3)：714-722 (PMID: 6268754)
- 13) 寺井道夫：Prog. Med. 1992；12(2)：367-371
- 14) 小澤由起子ほか：基礎と臨床. 1990；24(8)：3811-3826
- 15) グッドマン・ギルマン薬理書（上）第12版（廣川書店）
- 16) 関野久之ほか:医学と薬学. 1990；23(4)：777-796
- 17) Klotz, U. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1985；19：95-98 (PMID: 3919752)
- 18) Klotz, U. et al.:J. Clin. Pharmacol. 1985；25：400-406 (PMID: 2865275)
- 19) 透析患者への投薬ガイドブック 改訂第3版（じほう）

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

＜妊婦への投与に関する情報＞

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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 | |
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B3 |

参考: 分類の概要

オーストラリアの分類 : An Australian 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.

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

別紙：配合変化表

フルマゼニル注射液 0.5mg 「F」 配合変化試験

フルマゼニル注射液 0.5mg「F」を以下の薬剤と配合した。配合後は室温、室内散光下にて保存し、外観変化の観察、pH 及び残存率(HPLC 法)の測定を行った。

※配合薬剤の商品名及び製造元は試験当時の名称を記載

| | 配合薬剤 | 配合量 | フルマゼニル 用量 | 試験項目 | 配合直後 | 4 時間後 | 24 時間後 |
|------------------------------|---------------------------------|--------|--------------|--------|-------|-------|--------|
| 輸 液 | アクチット注 (酢酸維持液) | 5mL | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 5.18 | 5.18 | 5.16 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 99.6 | 99.3 |
| | アミパレン (高カロリー輸液用総合アミノ酸製 剤) | 5mL | | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 6.82 | 6.80 | 6.83 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 99.3 | 99.2 |
| | EL-3 号 (維持液) | 5mL | | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 5.12 | 5.10 | 5.14 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 99.8 | 99.8 |
| | ヴィーンD 注 (ブドウ糖加酢酸リンゲル液) | 5mL | | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 5.28 | 5.27 | 5.26 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 100.1 | 100.1 |
| ヴィーンF 注 (酢酸リンゲル液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 5.70 | 5.74 | 5.70 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 100.1 | 100.0 | | |
| 大塚生食注 (生理食塩液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 4.22 | 4.14 | 4.14 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 99.8 | 100.0 | | |
| 大塚糖液 5% (ブドウ糖注射液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 4.27 | 4.20 | 4.12 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 99.9 | 99.2 | | |
| KN 補液 3B (維持液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 4.89 | 4.89 | 4.87 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 100.1 | 99.8 | | |
| ソリター-T3 号 (維持液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 4.83 | 4.80 | 4.79 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 100.1 | 100.1 | | |
| ソルデム 3 (維持液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 4.97 | 4.96 | 5.00 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 99.7 | 99.7 | | |
| ハルトマン液:pH8-「HD」 (乳酸リンゲル液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 5.21 | 5.21 | 5.24 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 100.2 | 99.9 | | |
| フィジオゾール・3 号 (維持液) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 4.48 | 4.48 | 4.51 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 99.6 | 99.5 | | |
| プラスアミノ (ブドウ糖加総合アミノ酸製剤) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 4.44 | 4.43 | 4.47 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 100.0 | 99.8 | | |

| | 配合薬剤 | 配合量 | フルマゼニル 用量 | 試験項目 | 配合直後 | 4 時間後 | 24 時間後 |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------|--------------|--------|-------|-------|--------|
| 全身麻酔剤 | ドロレプタン注射液 25 mg (ドロペリドール) | 10mL | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 僅かに析出 |
| | | | | pH | 3.30 | 3.29 | 3.28 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 100.3 | 99.3 |
| | ラボナール注射用 0.3g (チオペンタールナトリウム) | 0.3g/12mL (注射用水) | | 外観 | 微黄色澄明 | 微黄色澄明 | 微黄色澄明 |
| | | | | pH | 10.54 | 10.48 | 10.55 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 89.2 | 75.8 |
| 催眠抗不安痛剤 | フェノバル注射液 100mg (フェノバルビタール) | 100mg/1mL ×2 | 10mL | 外観 | 結晶析出 | — | — |
| | | | | pH | 7.42 | — | — |
| | | | | 残存率(%) | — | — | — |
| | ミダゾラム注 10 mg「サンド」 (ミダゾラム) | 10 mg/2mL | | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 3.75 | 3.64 | 3.64 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 100.2 | 100.0 |
| 抗がん剤 | アレビアチン注 250 mg (フェニトインナトリウム) | 5mL | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 11.20 | 10.90 | 11.04 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 72.2 | 41.1 |
| | ソセゴン注射液 30 mg (ペンタゾシン) | 30 mg/1mL | | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 4.15 | 4.13 | 4.19 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 100.2 | 100.2 |
| 解熱鎮痛剤 | メチロン注 10% (スルピリン) | 200 mg /2mL | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 微黄色澄明 | 微黄色澄明 |
| | | | | pH | 5.85 | 6.18 | 6.21 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 100.0 | 100.2 |
| | アタラックス-P 注射液 (ヒドロキシジン塩酸塩) | 25 mg/1mL | | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 4.20 | 4.17 | 4.23 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 100.0 | 100.1 |
| セレネース注 5 mg (ハロペリドール) | 5mg/1mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 | | |
| | | pH | 3.85 | 3.81 | 3.86 | | |
| | | 残存率(%) | 100.0 | 100.1 | 100.0 | | |
| 弛骨緩格剤筋 | マスキュレート静注用 10 mg (バククロニウム臭化物) | 10 mg/5mL (注射用水) | 5mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | | | pH | 4.06 | 4.04 | 4.04 |
| | | | | 残存率(%) | 100.0 | 100.1 | 100.0 |