

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

不眠症治療薬 フルニトラゼパム錠

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」 フルニトラゼパム錠 2mg「JG」

Flunitrazepam Tablets

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	向精神薬（第二種向精神薬）、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）、 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	錠 1mg：1 錠中 日局 フルニトラゼパム 1.0mg 含有 錠 2mg：1 錠中 日局 フルニトラゼパム 2.0mg 含有
一 般 名	和名：フルニトラゼパム（JAN） 洋名：Flunitrazepam（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011 年 7 月 15 日 薬価基準収載年月日：2011 年 11 月 28 日 販売開始年月日：2011 年 11 月 28 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

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。

(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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F 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 I F 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 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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 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、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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F 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 I F を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を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、I F 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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性
及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I F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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	19
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	19
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	19
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	19
6. RMPの概要	1	12. その他	19
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	20
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	20
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	20
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	20
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	20
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	20
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	20
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	20
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	20
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	20
4. 分子式及び分子量	2	(3)用量反応探索試験	20
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(4)検証的試験	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1)有効性検証試験	20
III. 有効成分に関する項目	3	2)安全性試験	20
1. 物理化学的性質	3	(5)患者・病態別試験	21
(1)外観・性状	3	(6)治療的使用	21
(2)溶解性	3	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	21
(3)吸湿性	3	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	21
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(7)その他	21
(5)酸塩基解離定数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(6)分配係数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
(7)その他の主な示性値	3	2. 薬理作用	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(1)作用部位・作用機序	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	22
IV. 製剤に関する項目	4	(3)作用発現時間・持続時間	22
1. 剤形	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
(1)剤形の区別	4	1. 血中濃度の推移	23
(2)製剤の外観及び性状	4	(1)治療上有効な血中濃度	23
(3)識別コード	4	(2)臨床試験で確認された血中濃度	23
(4)製剤の物性	4	(3)中毒域	24
(5)その他	4	(4)食事・併用薬の影響	24
2. 製剤の組成	4	2. 薬物速度論的パラメータ	24
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	4	(1)解析方法	24
(2)電解質等の濃度	4	(2)吸収速度定数	24
(3)熱量	5	(3)消失速度定数	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
6. 製剤の各種条件下における安定性	5		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(4)クリアランス	24
(5)分布容積	24
(6)その他	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24
(1)解析方法	24
(2)パラメータ変動要因	24
4. 吸収	24
5. 分布	25
(1)血液－脳関門通過性	25
(2)血液－胎盤関門通過性	25
(3)乳汁への移行性	25
(4)髄液への移行性	25
(5)その他の組織への移行性	25
(6)血漿蛋白結合率	25
6. 代謝	25
(1)代謝部位及び代謝経路	25
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	25
(3)初回通過効果の有無及びその割合	25
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	25
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	25
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
(1)合併症・既往歴等のある患者	27
(2)腎機能障害患者	28
(3)肝機能障害患者	28
(4)生殖能を有する者	28
(5)妊婦	28
(6)授乳婦	28
(7)小児等	28
(8)高齢者	29
7. 相互作用	29
(1)併用禁忌とその理由	29
(2)併用注意とその理由	29
8. 副作用	29
(1)重大な副作用と初期症状	29
(2)その他の副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	31

(1)臨床使用に基づく情報	31
(2)非臨床試験に基づく情報	31
IX. 非臨床試験に関する項目	32
1. 薬理試験	32
(1)薬効薬理試験	32
(2)安全性薬理試験	32
(3)その他の薬理試験	32
2. 毒性試験	32
(1)単回投与毒性試験	32
(2)反復投与毒性試験	32
(3)遺伝毒性試験	32
(4)がん原性試験	32
(5)生殖発生毒性試験	32
(6)局所刺激性試験	32
(7)その他の特殊毒性	32
X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分	33
2. 有効期間	33
3. 包装状態での貯法	33
4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
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	33
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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
X I. 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
X II. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III. 備考	37
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	37
(1)粉碎	37
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	38
2. その他の関連資料	38

略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC ₀₋₄₈	投与 48 時間後までの AUC (AUC from zero to 48 hours)
BUN	血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen)
CK	クレアチンキナーゼ (Creatine kinase)
C _{max}	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
GABA	γ -アミノ酪酸 (γ -Aminobutanoic acid)
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -Glutamyl transpeptidase)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
S.D.	標準偏差 (Standard deviation)
T _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」及びフルニトラゼパム錠 2mg「JG」は、フルニトラゼパムを含有する不眠症治療薬である。

本邦では 1984 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 7 月に製造販売承認を取得した。

2015 年 6 月に悪用防止を目的に青色色素を添加した処方変更を主目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2015 年 12 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

重大な副作用として、依存性、刺激興奮、錯乱、呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、悪性症候群（Syndrome malin）、意識障害、一過性前向性健忘、もうろう状態が報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 - 8. 副作用、（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

特になし

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材、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材	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

- ・フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」
- ・フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」

(2) 洋名

- ・ Flunitrazepam Tablets 1mg “JG”
- ・ Flunitrazepam Tablets 2mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フルニトラゼパム（JAN）

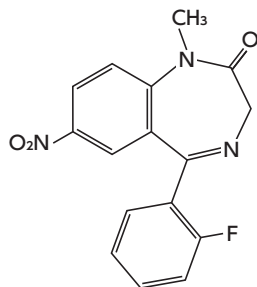
(2) 洋名（命名法）

Flunitrazepam（JAN、INN、EP）

(3) ステム（s t e m）

ジアゼパム誘導体：-azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₂FN₃O₃

分子量：313.28

5. 化学名（命名法）又は本質

5-(2-Fluorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

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～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、無水酢酸又はアセトンにやや溶けやすく、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶解度 (37℃) ¹⁾	pH4.0	: 0.05mg/mL
	pH6.8	: 0.05mg/mL
	水	: 0.05mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：168～172℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.23¹⁾

(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

液性（pH） ¹⁾	pH2.6 から pH8.2 の範囲で安定である。 強酸性及びアルカリ領域で分解する。 pH1.2 で分解する。
----------------------	--

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法

日局「フルニトラゼパム」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

有効成分の定量法

日局「フルニトラゼパム」の定量法による。

電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 31.33mg C₁₆H₁₂FN₃O₃）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」			フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」		
色・剤形	帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠※					
外 形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大 き さ (mm)	直径：7.1 厚さ：2.7			直径：8.1 厚さ：4.0		
重 量 (mg)	104			206		

※フィルムコーティング内部（素錠）は青色

(3) 識別コード

- ・フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG C32
- ・フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG C33

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

- ・フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」
1 錠中 日局 フルニトラゼパム 1.0mg 含有
- ・フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」
1 錠中 日局 フルニトラゼパム 2.0mg 含有

添加剤

乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、青色 1 号、含水二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」

◎ 加速試験²⁾

包装形態：① PTP 包装 (PTP/アルミピロー)

② バラ包装 (ポリエチレンボトル)

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

① PTP 包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性 試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	99.9
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	100.4
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	99.9
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	100.5

② バラ包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性 試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	99.9
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	100.7
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	100.0
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	100.2

(1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 251～255nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示す。

(3) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液から得られたスポットの Rf 値は等しい。

- (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
 (5) 45 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）
 (6) 表示量の 93.0～107.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎無包装状態での安定性試験³⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）
 ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）
 ③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lx・hr（気密容器（無色））

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (kg)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	98.3	5.3
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	101.2	4.9
②湿度	1 ヶ月後	適合	適合	100.6	2.6 (変化あり)
	2 ヶ月後	適合	適合	100.3	2.9 (変化あり)
	3 ヶ月後	適合	適合	101.5	2.7 (変化あり)
③光	60 万 lx・hr	適合	適合	99.2	4.4

- (1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。
 (2) 45 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）
 (3) 表示量の 93.0～107.0%
 (4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。なお、上記の表では「変化あり（規格内）」を「変化あり」と記載した。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」

◎加速試験⁴⁾

包装形態：①PTP 包装（PTP/アルミピロー）
 ②バラ包装（ポリエチレンボトル）

保存条件：40±2℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

① PTP 包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.8
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	100.1
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	101.1
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	100.0

② バラ包装

試験項目	性状	確認試験		製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.8
1 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	101.1
3 ヶ月後	適合	適合	—	—	適合	100.9
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	99.9

- (1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。
 (2) 紫外可視吸光度測定法：波長 251～255nm 及び 307～311nm に吸収の極大を示す。
 (3) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液から得られたスポットの Rf 値は等しい。
 (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
 (5) 45 分間、80%以上（水 900mL、パドル法、75rpm）
 (6) 表示量の 93.0～107.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎ 無包装状態での安定性試験⁵⁾

- 試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）
 ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）
 ③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lx・hr（気密容器（無色））

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (kg)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	99.2	6.6
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	101.6	4.7
②湿度	1 ヶ月後	適合	適合	101.0	3.7 (変化あり)
	2 ヶ月後	適合	適合	101.6	3.4 (変化あり)
	3 ヶ月後	適合	適合	101.8	3.6 (変化あり)
③光	60 万 lx・hr	適合	適合	100.1	6.5

- (1) 帯青白色の割線入りフィルムコーティング錠である。
- (2) 45 分間、80%以上 (水 900mL、パドル法、75rpm)
- (3) 表示量の 93.0～107.0%
- (4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり (規格内)」、かつ硬度が 2.0kg 重 (19.6N) 未満の場合、「変化あり (規格外)」とされている。なお、上記の表では「変化あり (規格内)」を「変化あり」と記載した。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申) 平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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)

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」⁶⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

- ・標準製剤：フルニトラゼパム錠 1mg「JG」（旧処方製剤）
- ・処方変更水準：B 水準

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

- ・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH4.0	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)	(50rpm、pH4.0) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)
判定時点である 15 分において試験製剤は平均 85%以上溶出し、判定基準に適合した。	判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)	(50rpm、水) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)
判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。	判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。
(100rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤)	
判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。	

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率（％）		判定
			標準製剤 (フルニトラゼパム 錠 1mg「JG」 (旧処方製剤))	試験製剤 (フルニトラゼパム 錠 1mg「JG」 (新処方製剤))	
50	pH1.2	15	99.9	92.5	適合
	pH4.0	10	58.9	50.7	適合
		30	87.6	81.2	
	pH6.8	10	56.0	47.4	適合
		30	85.6	77.1	
	水	10	61.3	52.5	適合
		30	89.4	81.5	
100	pH6.8	10	67.1	64.0	適合
		30	91.5	89.7	

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率（％）	平均溶出率との差	判定
			最小値～最大値		
50	pH1.2	15	90.0～98.0	±15%超：0 個 ±25%超：0 個	適合
	pH4.0	30	77.0～86.5	±15%超：0 個 ±25%超：0 個	適合
	pH6.8	30	73.0～81.2	±15%超：0 個 ±25%超：0 個	適合
	水	30	77.1～85.8	±15%超：0 個 ±25%超：0 個	適合
100	pH6.8	30	88.2～91.0	±12%超：0 個 ±20%超：0 個	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」⁷⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

- 標準製剤：フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」（旧処方製剤）
- 処方変更水準：B 水準

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
	試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
50	pH5.0	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	(1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

・試験結果

(50rpm、pH1.2) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)	(50rpm、pH5.0) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)
判定時点である 15 分において試験製剤は平均 85%以上溶出し、判定基準に適合した。	判定時点である 5 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。
(50rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)	(50rpm、水) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)
判定時点である 5 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。	判定時点である 5 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。
(100rpm、pH6.8) 溶出率 (%) 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (新処方製剤) ● フルニトラゼパム錠2mg「JG」 (旧処方製剤)	
判定時点である 5 分及び 15 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあり、判定基準に適合した。	

溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率（％）		判定
			標準製剤 (フルニトラゼパム 錠 2mg「JG」 (旧処方製剤))	試験製剤 (フルニトラゼパム 錠 2mg「JG」 (新処方製剤))	
50	pH1.2	15	94.6	89.7	適合
	pH5.0	5	38.1	33.0	適合
		30	83.1	78.0	
	pH6.8	5	37.0	33.5	適合
		30	82.1	78.3	
	水	5	41.6	37.2	適合
		30	84.9	81.3	
100	pH6.8	5	54.0	53.8	適合
		15	80.6	79.2	

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率（％）	平均溶出率との差	判定
			最小値～最大値		
50	pH1.2	15	84.3～92.5	±15%超：0 個 ±25%超：0 個	適合
	pH5.0	30	75.0～81.1	±12%超：0 個 ±20%超：0 個	適合
	pH6.8	30	74.7～89.1	±12%超：0 個 ±20%超：0 個	適合
	水	30	77.6～83.2	±12%超：0 個 ±20%超：0 個	適合
100	pH6.8	15	77.5～81.4	±12%超：0 個 ±20%超：0 個	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

<参考 1>フルニトラゼパム錠 1mg「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較

【溶出挙動における類似性】⁶⁾

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について（平成 10 年 7 月 15 日 医薬発第 634 号）及び医療用医薬品の品質再評価（第 31 次）に関し予試験の資料提出を必要とする医薬品の範囲等について（平成 17 年 2 月 2 日 薬食審査発第 0202001 号）」に従う。

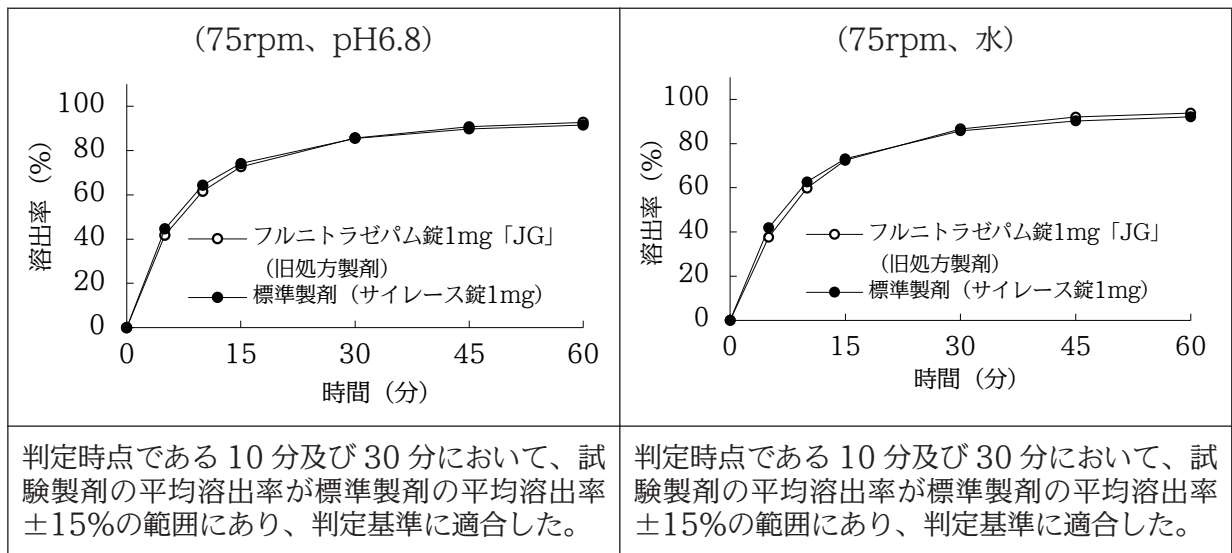
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	75rpm	pH1.2	日本薬局方 崩壊試験第 1 液
			pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)
			pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸緩衝液 (1→2)
			水	日本薬局方 精製水
	試験液量：900mL 試験回数：6 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
75	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	
	水	

・試験結果

(75rpm、pH1.2) 100 80 60 40 20 0 0 10 20 30 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤) ● 標準製剤 (サイレース錠1mg)	(75rpm、pH4.0) 100 80 60 40 20 0 0 15 30 45 60 時間 (分) ○ フルニトラゼパム錠1mg「JG」 (旧処方製剤) ● 標準製剤 (サイレース錠1mg)
判定時点である 15 分において試験製剤は平均 85%以上溶出し、判定基準に適合した。	判定時点である 10 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±15%の範囲にあり、判定基準に適合した。



溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (サイレース錠 1mg)	試験製剤 (フルニトラゼパム 錠 1mg 「JG」 (旧処方製剤))	
75	pH1.2	15	96.8	97.1	適合
	pH4.0	10	66.6	63.8	適合
		30	86.1	86.2	
	pH6.8	10	64.4	61.6	適合
		30	85.5	85.7	
	水	10	62.7	59.9	適合
		30	85.8	86.6	

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

＜参考 2＞フルニトラゼパム錠 2mg「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較

【溶出挙動における類似性】⁷⁾

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について（平成 10 年 7 月 15 日 医薬発第 634 号）及び医療用医薬品の品質再評価（第 31 次）に関し予試験の資料提出を必要とする医薬品の範囲等について（平成 17 年 2 月 2 日 薬食審査発第 0202001 号）」に従う。

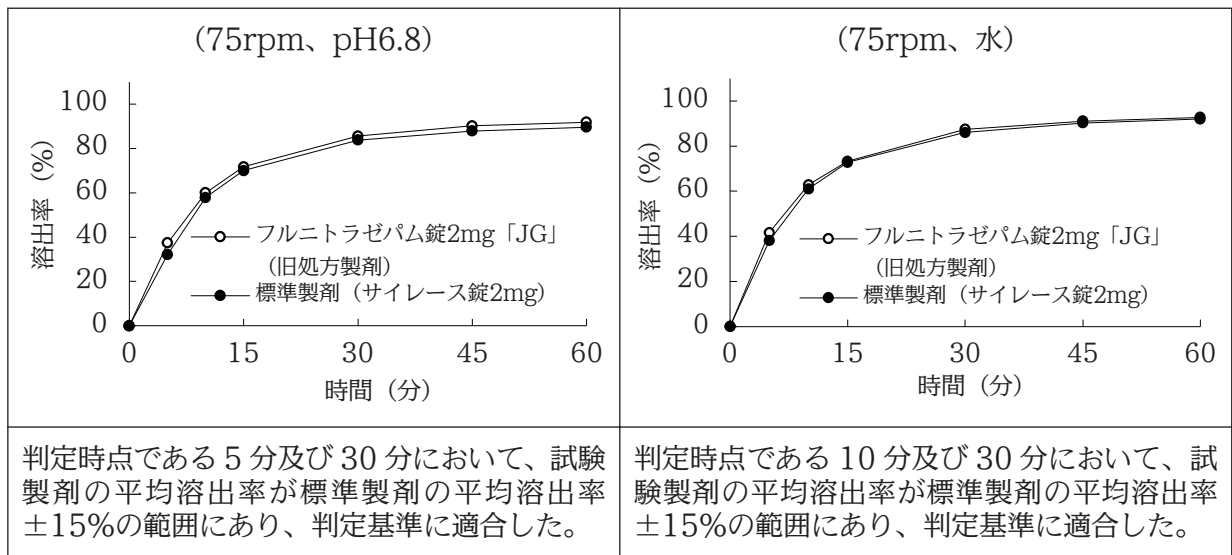
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	75rpm	pH1.2	日本薬局方 崩壊試験第 1 液
			pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)
			pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸緩衝液 (1→2)
			水	日本薬局方 精製水
	試験液量：900mL 試験回数：6 ベッセル			
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
75	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 40%及 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8	
	水	標準製剤の平均溶出率が 60%及 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

・試験結果

(75rpm、pH1.2) —○— フルニトラゼパム錠2mg「JG」 （旧処方製剤） —●— 標準製剤（サイレース錠2mg）	(75rpm、pH4.0) —○— フルニトラゼパム錠2mg「JG」 （旧処方製剤） —●— 標準製剤（サイレース錠2mg）
判定時点である 15 分において試験製剤は平均 85%以上溶出し、判定基準に適合した。	判定時点である 5 分及び 30 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあり、判定基準に適合した。



溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤 (サイレース錠 2mg)	試験製剤 (フルニトラゼパム 錠 2mg「JG」 (旧処方製剤))	
75	pH1.2	15	92.2	95.6	適合
	pH4.0	5	38.9	41.9	適合
		30	83.6	86.2	
	pH6.8	5	32.2	37.4	適合
		30	83.8	85.6	
	水	10	61.0	62.9	適合
		30	86.1	87.5	

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

【公的溶出規格への適合性】

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」及びフルニトラゼパム錠 2mg「JG」は、日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたフルニトラゼパム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

試験方法	日局 一般試験法溶出試験法（パドル法）
試験条件	回転数：75rpm 試験液：水 試験液量：900mL
分析法	液体クロマトグラフィー
溶出規格	45 分間、80%以上

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

該当しない

(2) 包装

- ・フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」
100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]
500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]
500 錠 [プラスチック容器、バラ]
- ・フルニトラゼパム錠 2mg 「JG」
100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]
500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]
500 錠 [プラスチック容器、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 (PTP)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム (ピロー)、紙箱
バラ包装：茶褐色ポリエチレン (ボトル)、茶褐色ポリエチレン (キャップ)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

不眠症

麻酔前投薬

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常成人 1 回、フルニトラゼパムとして 0.5～2mg を就寝前または手術前に経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には 1 回 1mg までとする。

(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

7. 用法及び用量に関連する注意

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

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

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) 有効性検証試験

〈不眠症〉

国内臨床試験（二重盲検比較試験）

精神神経科又は内科領域で不眠を訴える患者を対象とした二重盲検試験を行い、フルニトラゼパムの有用性が認められた^{8, 9)}。

〈麻酔前投薬〉

国内臨床試験（二重盲検比較試験）

手術前夜の患者を対象に前投薬としての二重盲検試験を行い、フルニトラゼパムの有用性が認められた¹⁰⁾。

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

該当しない

(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

ベンゾジアゼピン系催眠薬（エスタゾラム、クアゼパム、ニトラゼパム 等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抑制性の GABA ニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA 親和性を増大させることにより、GABA ニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 睡眠作用

本薬は各種動物試験（マウス、ラット、ネコ、カニクイザル）において、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様の薬理的スペクトラム（静穏・馴化、睡眠誘起・睡眠増強、抗痙攣、筋弛緩作用等）を示したが、特に各種刺激によるネコ脳波覚醒反応を著明に抑制し、強力な睡眠作用が認められた。また本薬はカニクイザルを用いた試験においても睡眠作用が認められた¹²⁾。

② ヒト終夜脳波試験

健康成人男子にフルニトラゼパム 1mg 及び 2mg を経口投与したときの終夜脳波試験において、入眠潜時の短縮と全睡眠時間の延長が認められた¹³⁾。

(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

(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

【反復投与】

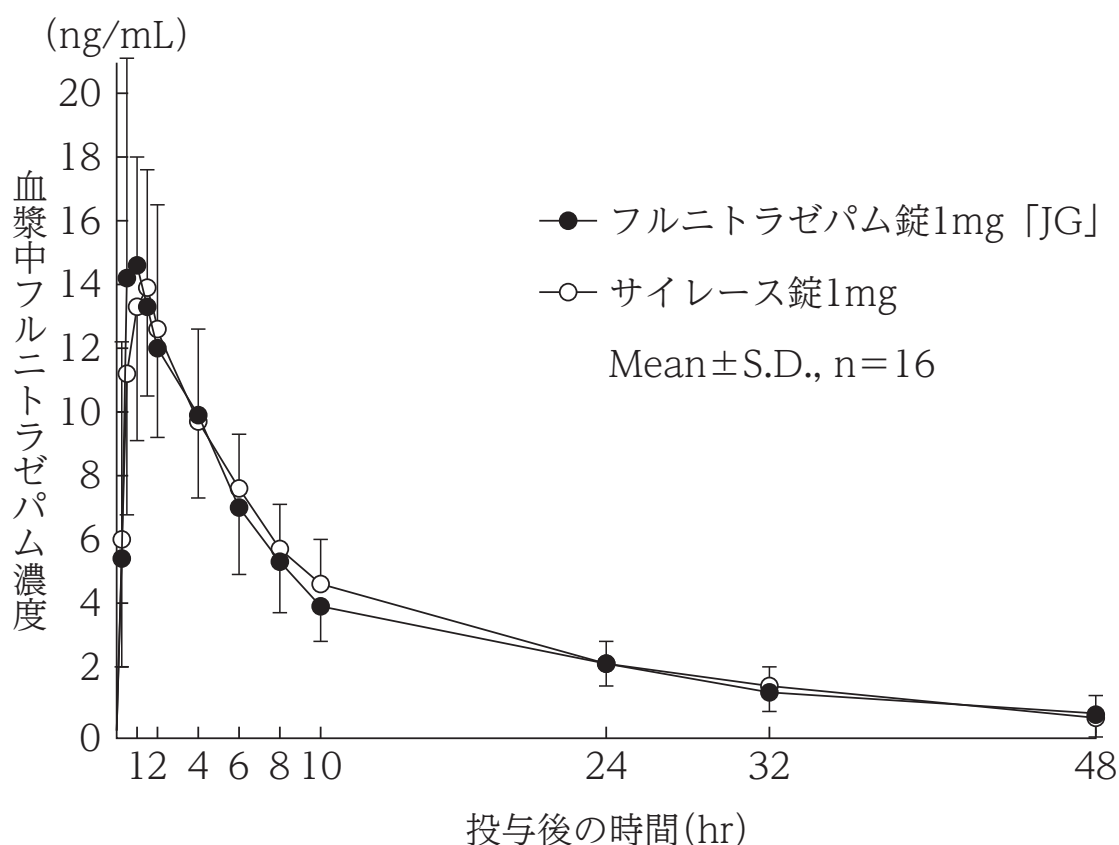
健康成人男子 5 名にフルニトラゼパム 2mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与後 3 日から 5 日で定常状態に達し、その最高血中濃度は単回投与時の約 1.3 倍であった¹⁴⁾。

フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」

【生物学的同等性試験】

「生物学的同等性に関する試験基準（昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号）」に従う。

フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」とサイレース錠 1mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠（フルニトラゼパムとして 2mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、±20%の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁵⁾。



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	
				α 相	β 相
フルニトラゼパム錠 1mg 「JG」	151.8±33.7	17.0±5.7	1.34±1.11	4.5±1.5	19.3±14.5
サイレース錠 1mg	160.4±37.6	16.0±4.0	1.08±0.60	5.0±1.7	15.3±7.1

(Mean±S.D., n=16)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

全身クリアランス：3.5mL/min/kg¹⁶⁾

(5) 分布容積

3.3L/kg¹⁶⁾

(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

バイオアベイラビリティ

約 85%¹⁶⁾

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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(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) 血漿蛋白結合率

約 80%¹⁶⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

代謝物のデスメチル体は活性を有する¹⁶⁾。

7. 排泄

健康成人男子 5 名にフルニトラゼパム 4mg^{注)} を単回経口投与後、72 時間までの尿中に還元体として投与量の 8.6%、開還体及び水酸化体として 4.7%が排泄された¹⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常成人 1 回、フルニトラゼパムとして 0.5～2mg を就寝前又は手術前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には 1 回 1mg までとする。」である。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者

〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕

2.3 重症筋無力症の患者

〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。〔11.1.1 参照〕

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。

投与する場合には、少量から投与を開始するなど注意すること。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〔11.1.3 参照〕

9.1.2 衰弱患者

少量から投与を開始するなど注意すること。

9.1.3 心障害のある患者

少量から投与を開始するなど注意すること。呼吸抑制があらわれやすい。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

少量から投与を開始するなど注意すること。作用が強くあらわれやすい。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

少量から投与を開始するなど注意すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

少量から投与を開始するなど注意すること。

(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。

9.5.1 妊娠動物（ラット）に投与した実験で、50mg/kgの用量で催奇形作用が認められている。

9.5.2 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.3 ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。

また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.4 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

9.6.1 ヒト母乳中へ移行することが報告されており、また、新生児の黄疸を増強する可能性がある。

9.6.2 ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されている。

(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

少量から投与を開始するなど注意すること。運動失調、意識障害等の中枢神経抑制症状があらわれやすい。[11.1.7 参照]

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

10.2 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
アルコール (飲酒) 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 鎮痛薬 麻酔薬 等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。アルコールとの併用は避けることが望ましい。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強するおそれがある。
モノアミン酸化酵素阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
シメチジン	本剤の中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	シメチジンが肝薬物代謝酵素（CYP 3A4）を阻害するため本剤の血中濃度が上昇する。

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 依存性（頻度不明）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[8.2 参照]

11.1.2 刺激興奮、錯乱（いずれも頻度不明）

11.1.3 呼吸抑制（0.1%未満）、炭酸ガスナルコーシス（頻度不明）

呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を講ずること。[9.1.1 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.6 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

他の抗精神病薬等との併用により悪性症候群があらわれたとの報告がある。高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 意識障害（頻度不明）

うとうと状態から昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、注意すること。特に高齢者においてあらわれやすいので、慎重に投与すること。[9.8 参照]

11.1.8 一過性前向性健忘、もうろう状態（いずれも頻度不明）

本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1 %以上	0.1～1 %未満	0.1%未満
精神神経系	ふらつき、眠気	頭痛、めまい、頭がボーッとする、運動失調、頭重	失調性歩行、不快感、焦躁感、不安感、しびれ感、耳鳴り、動作緩慢、酩酊感、振戦、構音障害、記憶力の低下
肝臓		AST、ALT の上昇	Al-P、LDH の上昇
腎臓			BUN の上昇
血液			白血球減少、血小板減少、貧血
循環器			動悸、血圧低下
消化器		口渇	食欲不振、胃不快感、下痢、便秘、腹痛、嘔吐、舌のあれ、胸やけ、流涎、口の苦味
過敏症			発疹
その他	倦怠感	脱力感、尿失禁	発汗、いびき、顔面潮紅、顔面浮腫、頻尿、排尿困難

注) 発現頻度は製造販売後調査を含む。

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

13. 過量投与

13.1 症状

うとうと状態から昏睡等の中枢神経抑制作用に基づく症状

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(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	フルニトラゼパム錠 1mg「JG」 フルニトラゼパム錠 2mg「JG」	向精神薬（第二種向精神薬）、習慣性医薬品※、 処方箋医薬品※※
有効成分	フルニトラゼパム	向精神薬（第二種向精神薬）、習慣性医薬品※

※注意－習慣性あり

※※注意－医師等の処方箋により使用すること

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

設定されていない

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：サイレース錠 1mg/2mg/静注 2mg

同 効 薬：エスタゾラム、クアゼパム、ゾピクロン、トリアゾラム、ニトラゼパム、フルラゼパム
塩酸塩、プロチゾラム、ペントバルビタールカルシウム、リルマザホン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

該当しない

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
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00850000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00851000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 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 75 号（平成 24 年 3 月 5 日付）に基づき、投薬量は 1 回 30 日分を限度とされています。

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
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」	1124008F1016	1124008F1075	121091001	622109101
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」	1124008F2012	1124008F2071	121092701	622109201

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) ジェネリック医薬品品質情報検討会；医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html>（アクセス 2024/7/16）
- 2) 社内資料：加速試験（錠 1mg）
- 3) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 1mg）
- 4) 社内資料：加速試験（錠 2mg）
- 5) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 2mg）
- 6) 社内資料：溶出試験（錠 1mg）
- 7) 社内資料：溶出試験（錠 2mg）
- 8) 伊藤斉 他：臨床評価 1981；9（3）：733-767
- 9) 木村政資 他：医学のあゆみ 1982；120（6）：702-719
- 10) 山村秀夫 他：臨床と研究 1981；58（8）：2677-2686
- 11) 岡田敏一：神経精神薬理 1980；2（1）：5-16
- 12) 矢島孝 他：応用薬理 1981；21（1）：123-142
- 13) 小鳥居湛 他：臨床精神医学 1980；9（5）：621-628
- 14) 深沢英雄 他：臨床薬理 1978；9（3）：251-265
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 1mg）
- 16) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C4894-C4897

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

該当しない

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

1. 保存条件

25±2℃/75±5%RH、4週間〔遮光・開放容器〕

2. 試験項目

性状、定量試験

3. 試験結果

フルニトラゼパム錠 1mg「JG」

	製剤の規格 (参考) (粉砕前の状態)	試験開始時	2週間後	4週間後
性状	(1)	青色の粉末	青色の粉末	青色の粉末
定量試験 (%)	(2)	98.3	98.4	97.7

(1) 帯青白色の割線入りのフィルムコーティング錠

(2) 表示量の 93.0～107.0%

フルニトラゼパム錠 2mg「JG」

	製剤の規格 (参考) (粉砕前の状態)	試験開始時	2週間後	4週間後
性状	(1)	青色の粉末	青色の粉末	青色の粉末
定量試験 (%)	(2)	99.2	99.3	98.9

(1) 帯青白色の割線入りのフィルムコーティング錠

(2) 表示量の 93.0～107.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置した。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行った。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を 4 分割程度に粉碎してから同様に試験を行った。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブのサイズ、8, 12, 14, 16, 18 フレンチ（以下 Fr.とする）において通過する最小経管栄養チューブのサイズを確認した。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」	5 分の時点で崩壊・懸濁した
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」	5 分の時点で崩壊・懸濁した

通過性試験結果

品目名	通過性
フルニトラゼパム錠 1mg「JG」	8Fr.チューブを通過した
フルニトラゼパム錠 2mg「JG」	8Fr.チューブを通過した

8Fr.：8 フレンチ 約 2.7mm <外径>

3. 備考

本製剤は、マクロゴール 6000 を含有する製剤である。マクロゴール 6000 含有の製剤は、マクロゴール 6000 が 56～61℃で凝固するため温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

2. その他の関連資料

剤形変更に伴う処方時のお願い並びに適正使用推進についてのお願い

< <https://medical.nihon-generic.co.jp/a.php?id=411> にてご確認ください。 >

Memo

Memo

Memo

