

貯 法：室温保存
有効期間：3年ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤
フルマゼニル注射液劇薬
処方箋医薬品^(注)フルマゼニル 静注液 0.5mg「SW」
FLUMAZENIL Intravenous Injection [SW]日本標準商品分類番号
872219承認番号 30400AMX00371000
販売開始 2023年3月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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. 組成・性状

3.1 組成

容量	1アンプル 5mL
有効成分 [1アンプル中]	フルマゼニル 0.5mg
添加剤 [1アンプル中]	エデト酸ナトリウム水和物 0.5mg 水酢酸 塩化ナトリウム pH調節剤

3.2 製剤の性状

剤形・性状	無色澄明の注射液
pH	3.0～5.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

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

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のみ本剤を投与すること。

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。

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。

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]

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。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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
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。

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。

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。

11.2 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	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上昇、ALT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

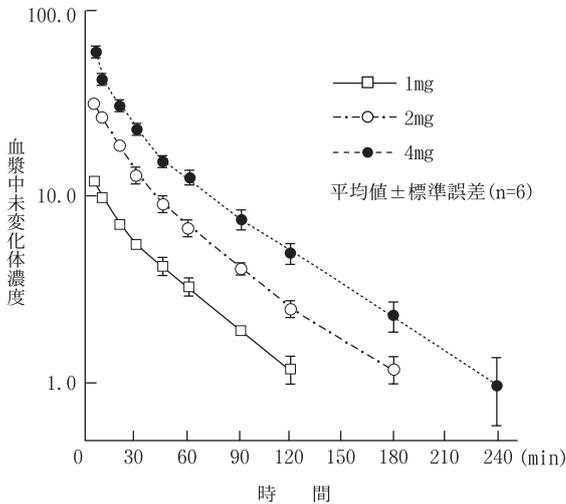
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子に1、2、4mg⁽²⁾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⁾。

(ng/mL)



健康成人に静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度

16.4 代謝

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た⁽¹⁾。

16.5 排泄

健康成人男子に静脈内投与したとき、代謝物(カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体)は尿中に速やかに排泄された⁽¹⁾。

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フルマゼニルの存在下でも影響を受けなかった^(2)、3)(外国人データ)。

注)本剤の承認された初回投与量は0.2mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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。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⁽⁴⁾。

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⁽⁵⁾。

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たず、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⁽⁶⁾。

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^(7)、8)。

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⁽⁷⁻⁹⁾。行動薬理(マウス、ラット、イヌ、リスザル)^(7)、8)、電気生理(ネコ、ラット)⁽⁹⁾及び神経科学実験(ラット)^(10)、11)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⁽¹²⁾。

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⁽¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フルマゼニル (Flumazenil)

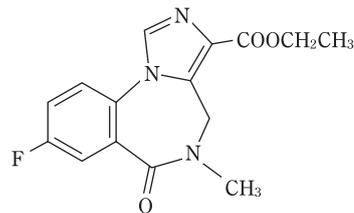
化学名：Ethyl-8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate

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。においはないか又はわずかに特異なにおいがある。酢酸(100)、クロロホルム又はジクロロメタンに溶けやすく、1mol/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。

22. 包装

5アンプル(5mL/アンプル)

23. 主要文献

- 1) 関野久之他：医学と薬学, 1990; 23(4) : 777-796
- 2) Klotz, U. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1985; 19 : 95-98
- 3) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1985; 25 : 400-406
- 4) 花岡一雄他：医学のあゆみ, 1990; 155(4) : 263-273
- 5) 土井松幸他：麻酔, 1990; 39(10) : 1377-1382
- 6) 花岡一雄：現代医療, 1992; 24(7) : 1921-1925
- 7) Bonetti, E. P. et al. : Psychopharmacology, 1982; 78 : 8-18
- 8) 羅質環他：薬理と治療, 1990; 18(7) : 2533-2542
- 9) Polc, P. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1981; 316 : 317-325
- 10) Möhler, H. et al. : J. Neurochem., 1981; 37(3) : 714-722
- 11) 寺井道夫：Prog. Med., 1992; 12(2) : 367-371
- 12) 小澤由起子他：基礎と臨床, 1990; 24(8) : 3811-3826

24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

DA1 B240404