

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

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

フルマゼニル注射液

フルマゼニル静注0.5mgシリンジ^{テルモ}

Flumazenil 0.5mg Syringe for Intravenous Injection

承認番号	30300AMX00054
販売開始	2021年6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

有効成分	フルマゼニル	1シリンジ5mL中
添加剤	エデト酸ナトリウム水和物（安定剤） 水酢酸（緩衝剤） 塩化ナトリウム（等張化剤） 水酸化ナトリウム（pH調節剤） 希塩酸（pH調節剤）	0.5mg 0.5mg 45mg 適量 適量

3.2 製剤の性状

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

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に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。

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

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・感染に対する配慮をすること。
- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。
- ・押子（プランジャー）が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 シリンジポンプでは使用しないこと。

14.2.2 使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。

14.2.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注射針等に確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.3 薬剤投与後の注意

開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

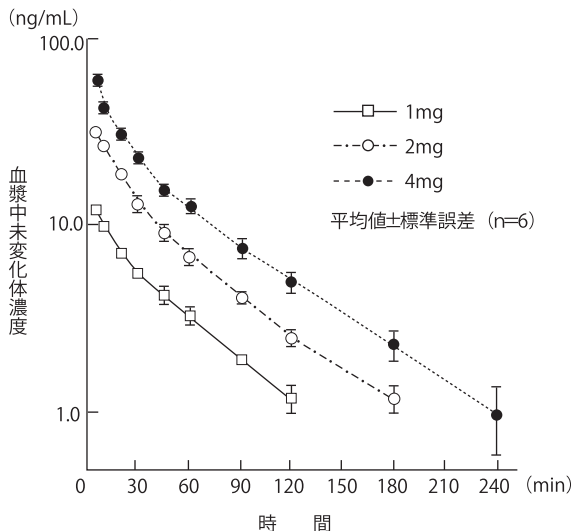
16. 薬物動態

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



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 PaCO_2 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^{7)、8)}。

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

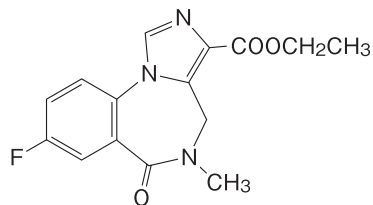
一般名：フルマゼニル (Flumazenil)

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

分子式： $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$

分子量：303.29

構造式：



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。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。

融点：198～202℃

20. 取扱い上の注意

20.1 ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合
- ・シリンジから薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

22. 包装

5mLシリンジ×10本

23. 主要文献

- 1) 関野久之ほか：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) 花岡一雄ほか：医学のあゆみ. 1990；155(4)：263-273
- 5) 土井松幸ほか：麻酔. 1990；39(10)：1377-1382
- 6) 花岡一雄：現代医療. 1992；24(7)：1921-1925
- 7) Bonetti EP. et al.：Psychopharmacology. 1982；78：8-18
- 8) 羅質璞ほか：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) 小澤由起子ほか：基礎と臨床. 1990；24(8)：3811-3826

24. 文献請求先及び問い合わせ先

テルモ・コールセンター

〒259-0151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500

TEL 0120-12-8195

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号