



** 2019年 7月改訂 (第4版)
* 2018年 4月改訂

日本標準商品分類番号
871124

持続性心身安定剤

日本薬局方 フルトプラゼパム錠

承認番号	21900AMX00181000
薬価収載	2007年 6月
販売開始	1986年 6月
再審査結果	1993年 9月

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

レスタス[®]錠2mg

貯法：室温保存
使用期間：3年
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

RESTAS[®]Tablets 2mg

* * 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 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) 重症筋無力症の患者 [筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある]

* 【組成・性状】

販売名	レスタス [®] 錠2mg
成分・含量 (1錠中)	フルトプラゼパム 2.0mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色素錠
外形	
大きさ (mm)	直径：6 厚さ：2.3
重量 (mg)	80
識別コード	JG C77

【効能・効果】

神経症における不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害
心身症 (高血圧症、胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性腸症候群) における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害

【用法・用量】

通常、成人にはフルトプラゼパムとして1日2～4mgを1～2回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には1日4mgまでとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある]
- (2) 肝障害、腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある]
- (3) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くなる]
- (4) 小児 [「小児等への投与」の項参照]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 衰弱患者 [作用が強くなる]
- (7) 中等度呼吸障害又は重篤な呼吸障害 (呼吸不全) のある患者 [症状が悪化するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (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 (「重大な副作用」の項参照)。

3. 相互作用

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
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等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール (飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられる。
シメチジン	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤の血漿中濃度曲線下面積及び消失半減期が、シメチジンとの併用により増大、延長することが報告されている。
オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強するおそれがある。	他のベンゾジアゼピン系薬剤 (ジアゼパム) のクリアランスがオメプラゾールとの併用により減少すると報告がある。
マプロチリン塩酸塩	(1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強するおそれがある。 (2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こるおそれがある。	(1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられる。 (2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強するおそれがある。	相互に筋弛緩作用が増強することが考えられている。

4. 副作用

総症例10,794例中558例（5.2%）に副作用が認められた。その主なものは眠気（3.5%）、ふらつき（0.9%）、易疲労感・倦怠感（0.4%）、めまい感（0.3%）等であった。
〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用

依存性：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の中止により、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。

(2) 重大な副作用（類薬）

刺激興奮、錯乱等：他のベンゾジアゼピン系薬剤で、刺激興奮、錯乱等があらわれることが報告されている。

(3) その他の副作用

	副作用の頻度		
	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気	ふらつき めまい 頭痛・頭重	眼調節障害 振戦 ゆううつ感 不眠 注意集中力困難 もうろう感
肝臓			AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 ALP上昇
消化器		口渇 便秘	悪心・嘔吐 胃部不快感 食欲不振 下痢 口中苦味
循環器			立ちくらみ 動悸
過敏症 ^(*)			発疹 そう痒
骨格筋		易疲労感・ 倦怠感 脱力感	
その他			尿失禁 発汗 頻尿 眼瞼浮腫

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦（3ヵ月以内）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。〔妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）の投与を受けた患者の中に奇形児等の障害児を出産した例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〕

(2) 妊娠後期の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。〔ベンゾジアゼピン系薬剤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薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている〕

(3) 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薬剤で報告されている。

(4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔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薬剤（ジアゼパム）で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

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（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている）

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1,2)}

健常人にフルトプラゼパムを経口投与した場合、血漿中には未変化体はほとんど認められず、主として活性代謝物であるN¹位のデスアルキル体が存在し、その濃度は投与4～8時間後に最高値に達し、以後約190時間の半減期にて漸減した。

健常人に連続経口投与した場合、血漿中のデスアルキル体濃度は投与開始10日目ごろより恒常状態に達し、神経症、心身症患者への長期連続投与（6～25ヵ月間）においても蓄積性は認められなかった。

2. 排泄¹⁾

健常人にフルトプラゼパムを経口投与した場合、投与後まず3-ヒドロキシ体が排泄されはじめ、ついでデスアルキル-3-ヒドロキシ体が排泄された。

（参考：動物）^{3)～6)}

フルトプラゼパムを経口投与した場合、腸管より速やかに吸収され直ちに体内各臓器に分布し、ラット、マウスではとくに肝、腎、心等に比較的多く分布した。また、妊娠ラット及びマウスでは胎仔への分布も認められた。フルトプラゼパムの代謝は主として肝でのN¹位の脱アルキル化、3位の水酸化、5位フェニル基の水酸化等により起こり、尿中、胆汁中に主としてデスアルキル-3-ヒドロキシ体、デスアルキル-4'-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体として排泄された。ラット、マウスでの経口投与後5日間での総排泄率はそれぞれ約97%、約94%であった。

【臨床成績】^{7)～14)}

精神科、内科、産婦人科等において1,570例の神経症、心身症等を対象とした28試験が実施された。

1. 神経症

改善率62%（409例/664例）を示し、不安神経症74%、抑うつ神経症59%の改善効果が認められた。

2. 心身症

改善率74% (417例/560例)を示し、高血圧症68%、胃・十二指腸潰瘍92%、慢性胃炎70%、過敏性腸症候群56%の改善効果が認められた。

【薬効薬理】

フルトプラゼパムの中樞薬理作用は他のベンゾジアゼピン系薬剤と類似しているが、その作用強度はジアゼパムよりも強く、作用持続も長い。

1. 馴化作用

マウスでの電撃誘発闘争行動に対してジアゼパムの約6倍の抑制作用を示した¹⁵⁾。嗅球摘出ラットでのmuricide抑制作用はジアゼパムの約1/2倍の強さであったが、抗不安薬にとって特異的と考えられる情動過多に対してはジアゼパムの約2倍の強さで、持続的な抑制作用を示した¹⁶⁾。

2. 抗痙攣作用¹⁵⁾

マウスにおけるペテトラゾール、バメグリド、ストリキニーネ痙攣抑制作用はジアゼパムよりも強かった。

3. 抗コンフリクト作用^{16, 17)}

ラット及びサルでのコンフリクト状態下の反応に対する作用ではジアゼパムとほぼ同程度の効果を示した。

4. 正向反射抑制作用¹⁵⁾

マウスにおける正向反射抑制作用はジアゼパムの約0.15倍と弱かった。

5. 筋弛緩作用¹⁵⁾

マウスでの回転棒法による協調運動抑制作用はジアゼパムの1.4倍、懸垂法では約1.8倍であった。

6. 脳波に対する作用¹⁵⁾

ウサギでの脳波試験ではジアゼパムと同様、大脳皮質及び扁桃核の自発脳波の徐波化並びに海馬覚醒波の不規則化、扁桃核後発射の抑制がみられ、情動の形成、情動行動の発現に関与している大脳辺縁系や視床下部に対して抑制的に作用し、情動を安定化すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

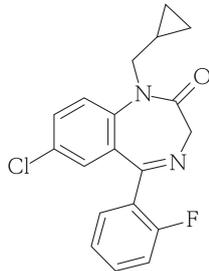
一般名：フルトプラゼパム (Flutoprazepam)

化学名：7-Chloro-1-cyclopropylmethyl-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式：C₁₉H₁₆ClFN₂O

分子量：342.79

構造式：



性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸エチルに溶けやすく、エタノール(99.5)又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：118～122℃

【包装】

レスタス[®]錠2mg

PTP：100錠 (10錠×10)、1,000錠 (10錠×100)

バラ：1,000錠 (プラスチック容器)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 第I相試験 (社内資料)
- 2) 並木正義ほか：臨床と研究, 60, 2463 (1983)
- 3) 桜井修一ほか：医薬品研究, 13, 291 (1982)
- 4) 薬物動態 (社内資料)
- 5) 翠川敏文ほか：医薬品研究, 13, 309 (1982)
- 6) 桜井修一ほか：医薬品研究, 13, 476 (1982)
- 7) 工藤義雄ほか：医学のあゆみ, 125, 50 (1983)
- 8) 葉田 裕ほか：臨床評価, 12, 43 (1984)
- 9) 筒井末春ほか：薬理と治療, 10, 6337 (1982)
- 10) 並木正義ほか：臨床と研究, 60, 2352 (1983)
- 11) 木村政資ほか：臨床評価, 11, 681 (1983)
- 12) 並木正義ほか：臨床と研究, 63, 3358 (1986)
- 13) 鈴木仁一ほか：臨床と研究, 63, 3071 (1986)
- 14) 景山孝正ほか：診療と新薬, 17, 2387 (1980)
- 15) 洲加本孝幸ほか：日薬理誌, 76, 447 (1980)
- 16) 植木昭和ほか：日薬理誌, 80, 15 (1982)
- 17) 高田孝二ほか：実中研・前臨床研究報, 7, 271 (1981)

〈文献請求先・お問合せ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

