

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(1998年9月)に準拠して作成

睡眠導入剤

向精神薬

習慣性医薬品:注意—習慣性あり

処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること

ビビットエース®錠1mg

ビビットエース®錠2mg

《フルニトラゼパム錠》

BIBITTOACE

剤形	錠剤(割線入り素錠)		
規格・含量	錠1mg:1錠中にフルニトラゼパムを1mg含有する。 錠2mg:1錠中にフルニトラゼパムを2mg含有する。		
一般名	和名:フルニトラゼパム 洋名:Flunitrazepam		
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日		錠1mg	錠2mg
	製造販売承認年月日	1991年 8月26日	2003年 3月11日
	薬価基準収載年月日	1992年 7月10日	2003年 7月 4日
	発売年月日	1992年 7月	2003年 7月31日
開発・製造販売・提携・ 販売会社名	製造販売元:辰巳化学株式会社		
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX 番号			

本IFは2010年9月改訂(第9版)の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 有効成分に関する項目	3
IV. 製剤に関する項目	4
V. 治療に関する項目	11
VI. 薬効薬理に関する項目	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
IX. 非臨床試験に関する項目	23
X. 取扱い上の注意等に関する項目	24
X I. 文献	26
X II. 参考資料	26
X III. 備考	26

I．概要に関する項目

1．開発の経緯

フルニトラゼパムは、催眠鎮静薬であり、本邦では1984年に上市されている。

ビビットエース錠1mgは、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号（1980年5月30日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1991年3月に承認を得て、1992年7月発売に至った。

また、ビビットエース錠2mgは、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号（1999年4月8日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2003年3月に承認を得て、2003年7月発売に至った。

2．製品の特徴及び有用性

○本剤はフルニトラゼパムを有効成分とする白色～微黄白色の割線入り素錠である。

○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、一過性前向き健忘、もうろう状態があらわれることがある。

Ⅱ．名称に関する項目

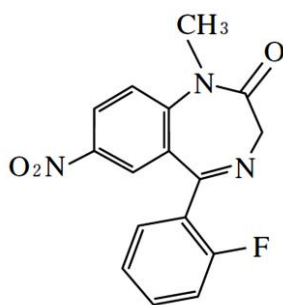
1. 販売名

- (1) 和名：ビビットエース錠1mg
 ビビットエース錠2mg
(2) 洋名：BIBITTOACE Tablets 1mg
 BIBITTOACE Tablets 2mg
(3) 名称の由来：なし

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)

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

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS登録番号

1622-62-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

向精神薬、処方せん医薬品、習慣性医薬品

2. 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。

(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

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

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

日局「フルニトラゼパム」の確認試験法による。

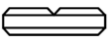
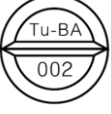
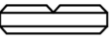
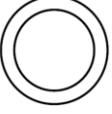
5. 有効成分の定量法

日局「フルニトラゼパム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

	外 形			色 調 剤 形	識別 コード
	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)		
ビビットエース錠 1mg	 7.1	 2.0	 100	白色～微黄白色 素錠 (割線入り)	Tu-BA 001
ビビットエース錠 2mg	 8.0	 3.0	 200	白色～微黄白色 素錠 (割線入り)	Tu-BA 002

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

	本体	包装材料
ビビットエース錠1mg	Tu-BA 001	Tu BA-001
ビビットエース錠2mg	Tu-BA 002	Tu BA-002

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ビビットエース錠1mg：1錠中にフルニトラゼパムを1mg含有する。

ビビットエース錠2mg：1錠中にフルニトラゼパムを2mg含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、セルロース、低置換度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、タルク、二酸化ケイ素

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ビビットエース錠1mg及びビビットエース錠2mgは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。

●ビビットエース錠1mg

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装

	規格	試験開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色～微黄白色の錠剤	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)～(3)	適	適	適	適
崩壊試験	日局一般試験法の崩壊試験法	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の93～107%を含む	100.7 101.5 99.1	100.6 100.9 100.1	99.2 100.7 99.1	101.7 104.6 101.0

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 呈色反応：赤紫色を呈する
- (2) 吸収極大：波長307～311nm及び251～255nmに吸収の極大を示す
- (3) TLC：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

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、バラ包装（アルミ袋）

	規格	試験開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色～微黄白色の錠剤	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)～(3)	適	適	適	適
崩壊試験	日局一般試験法の崩壊試験法	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の93～107%を含む	100.7 101.5 99.1	99.4 99.1 99.3	98.4 99.3 98.5	100.8 103.6 102.0

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 呈色反応：赤紫色を呈する
- (2) 吸収極大：波長307～311nm及び251～255nmに吸収の極大を示す
- (3) TLC：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

●ビビットエース錠2mg

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装

	規格	試験開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色～微黄白色の 割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)～(3)	適	適	適	適
崩壊試験	日局一般試験法 の崩壊試験法	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 93～107% を含む	99. 9 99. 4 99. 6	100. 9 101. 0 100. 7	100. 3 99. 2 99. 8	100. 5 99. 8 100. 2

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 呈色反応：赤紫色を呈する
- (2) 吸収極大：波長307～311nm及び251～255nmに吸収の極大を示す
- (3) TLC：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

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、バラ包装（ポリエチレン容器）

	規格	試験開始時	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色～微黄白色の 割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験	(1)～(3)	適	適	適	適
崩壊試験	日局一般試験法 の崩壊試験法	適	適	適	適
定量 (%)	表示量の 93～107% を含む	99. 4 99. 2 99. 5	100. 4 99. 8 99. 6	99. 7 100. 8 101. 2	99. 8 99. 5 100. 7

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 呈色反応：赤紫色を呈する
- (2) 吸収極大：波長307～311nm及び251～255nmに吸収の極大を示す
- (3) TLC：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

5. 調製法及び溶解後の安定性

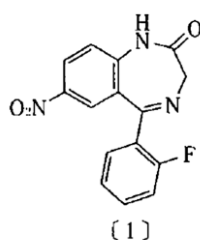
該当資料なし

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

混入が予想される類縁物質として〔1〕が日本薬局方医薬品各条で規定されている。



8. 溶出試験²⁾

【溶出挙動における類似性】

● ビビットエース錠1mg

(「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日付 医薬発第634号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験の第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

回転数 : 50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

pH1.2

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH4.0、pH6.8、水

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点(10分及び30分)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。

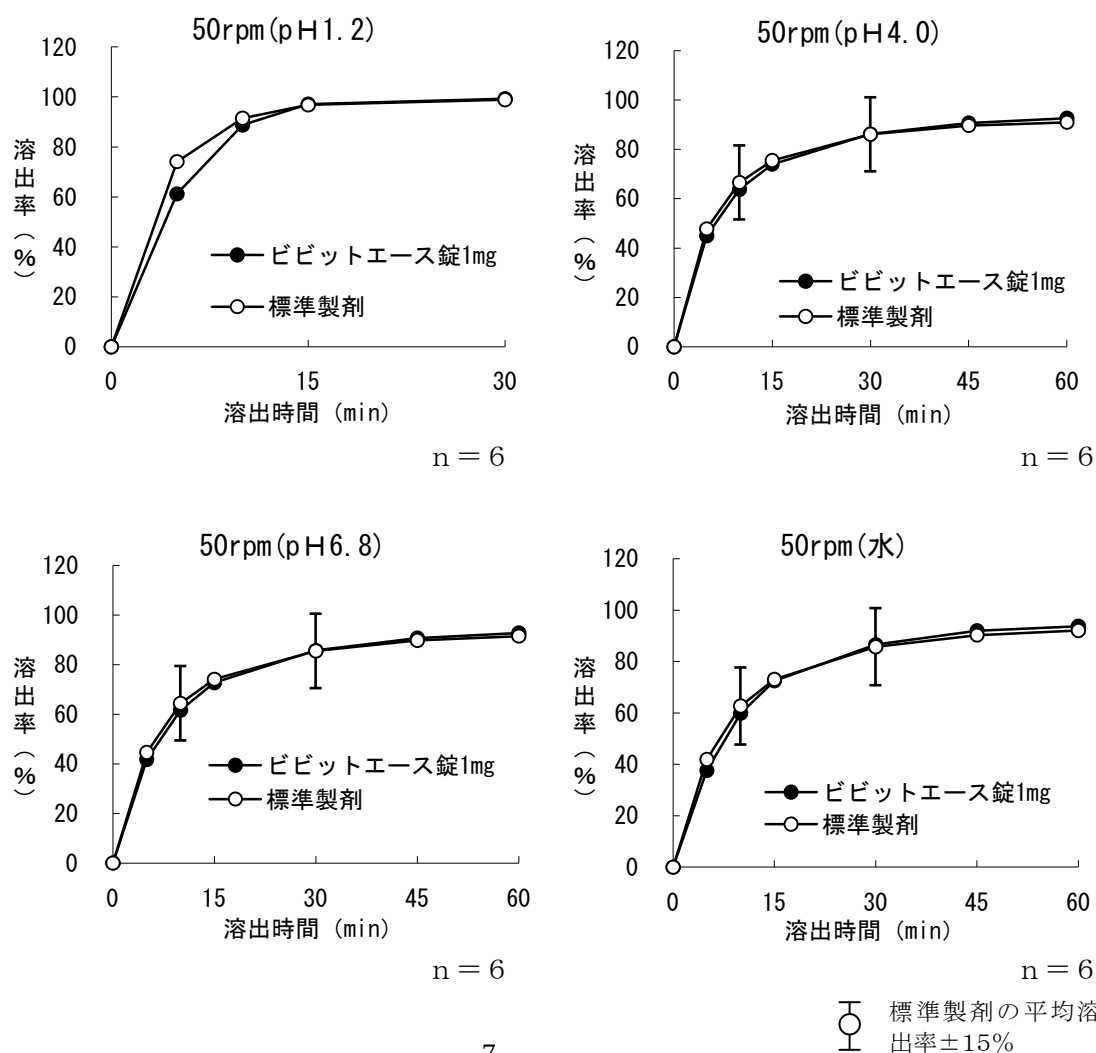


表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、1mg)	ビビットエース錠 1mg	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1. 2	15分	96. 8	97. 1	範囲内
		pH4. 0	10分	66. 6	63. 8	範囲内
			30分	86. 1	86. 2	範囲内
		pH6. 8	10分	64. 4	61. 6	範囲内
			30分	85. 5	85. 7	範囲内
		水	10分	62. 7	59. 9	範囲内
			30分	85. 8	86. 6	範囲内

(n=6)

●ビビットエース錠2mg

(「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日付 医薬発第634号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C±0. 5 °C

試験液 : pH1. 2 =日本薬局方崩壊試験の第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

回転数 : 50rpm(pH1. 2、pH4. 0、pH6. 8、水)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

pH1. 2

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH4. 0、pH6. 8

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点(5分及び30分)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。

水

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点(10分及び30分)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。

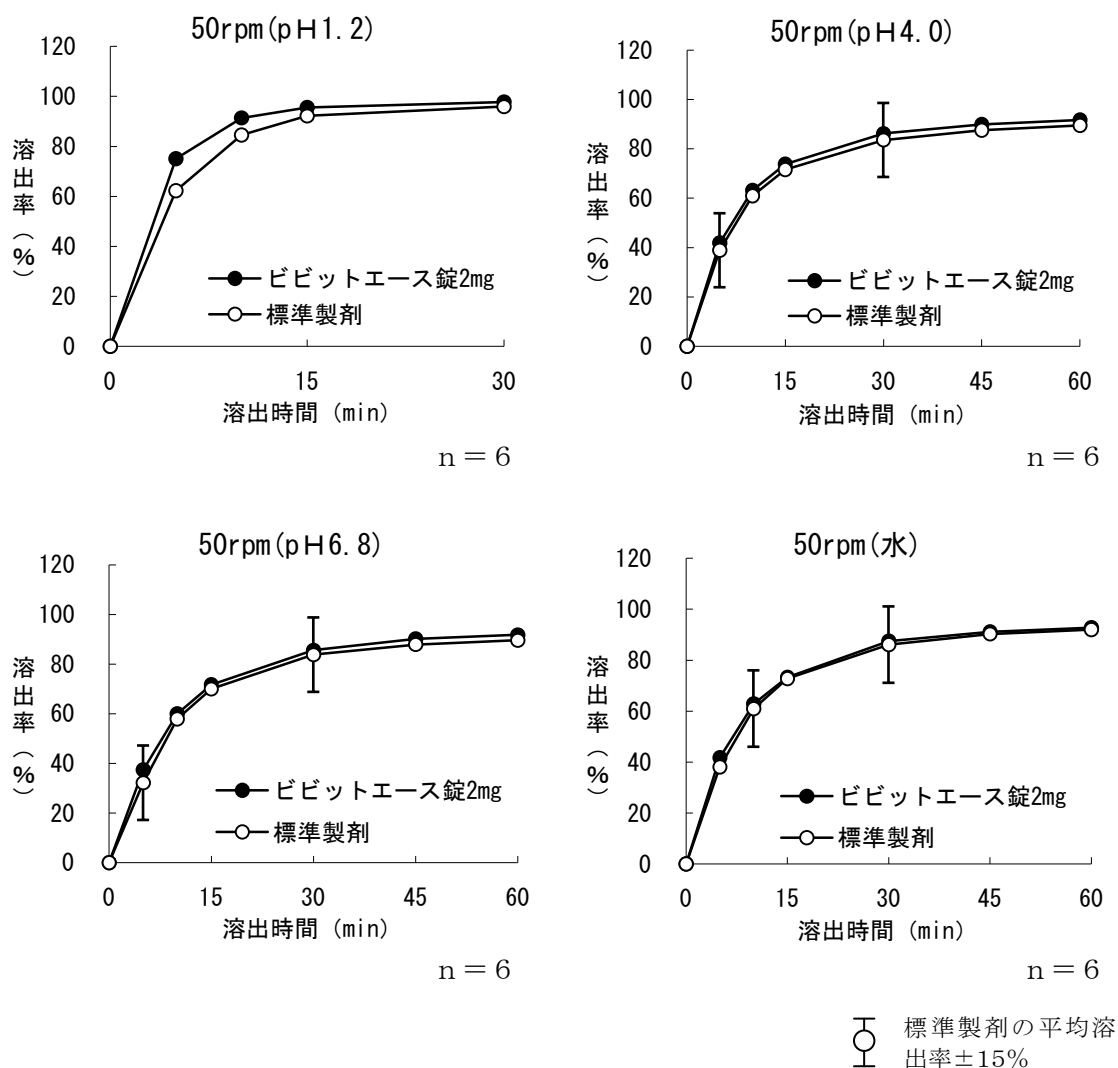


表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、2mg)	ビビットエース錠 2mg	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1. 2	15分	92. 2	95. 6	範囲内
			5分	38. 9	41. 9	範囲内
		pH4. 0	30分	83. 6	86. 2	範囲内
			5分	32. 2	37. 4	範囲内
		pH6. 8	30分	83. 8	85. 6	範囲内
			10分	61. 0	62. 9	範囲内
		水	30分	86. 1	87. 5	範囲内

(n=6)

【公的溶出規格への適合】

ビビットエース錠1mg及びビビットエース錠2mgは、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 紫外可視吸収スペクトル
- (3) 薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

●ビビットエース錠1mg

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、アルミ袋

バラ包装：アルミ袋、金属缶

●ビビットエース錠2mg

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、アルミ袋

バラ包装：ポリエチレン容器

14. その他

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. 用法及び用量

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。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

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する可能性があるときは服用させないこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 反復投与試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ジアゼパム、ニトラゼパム、トリアゾラム など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

ベンゾジアゼピン誘導体の特徴として、抗不安、鎮静・催眠、抗痙攣、筋弛緩、麻酔薬、鎮痛薬の増強作用を示す。中枢神経系でGABAは抑制性の伝達物質として働き、GABA受容体のサブタイプであるGABA_A受容体と塩素イオンチャネルが複合体を形成しているが、ベンゾジアゼピン誘導体の基本的作用は、GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位（ α サブユニット）に結合し、塩素イオン（Cl⁻）の細胞内流入を増強することである。その結果、神経細胞膜が過分極し、神経の興奮が抑制される。この作用により、大脳皮質や大脳辺縁系の過剰活動を抑制して、不安を減弱させる。

ベンゾジアゼピン誘導体は、抗不安作用以外に催眠作用や抗痙攣作用を示すが、これらの作用には上記に加えて、脳幹網様体など他の作用部位も関与している可能性がある。また、中枢性筋弛緩作用を示すが、これには多シナプス反射の抑制や脊髄におけるシナプス前抑制の増強が関与していると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁴⁾

	Tmax (hr)
ビビットエース錠1mg	1.34 ± 1.11

(Mean ± S. D., n = 16)

(3) 通常用量での血中濃度⁴⁾

【生物学的同等性試験】

●ビビットエース錠1mg

フルニトラゼパム製剤であるビビットエース錠1mgの医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はビビットエース錠1mgを健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のフルニトラゼパム濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

・試験デザイン

生物学的同等性に関する試験基準(薬審第718号 1980年5月30日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とする。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は14日間とする。

・投与条件

被験者に対して10時間の絶食下において、1錠中にフルニトラゼパムを1mg含有するビビットエース錠1mg2錠又は標準製剤2錠を180mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは、絶食かつ、安静にさせる。

・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 32及び48時間後の13時点とする。採血量は投与前は10mL、投与後は1回につき7mLとする。

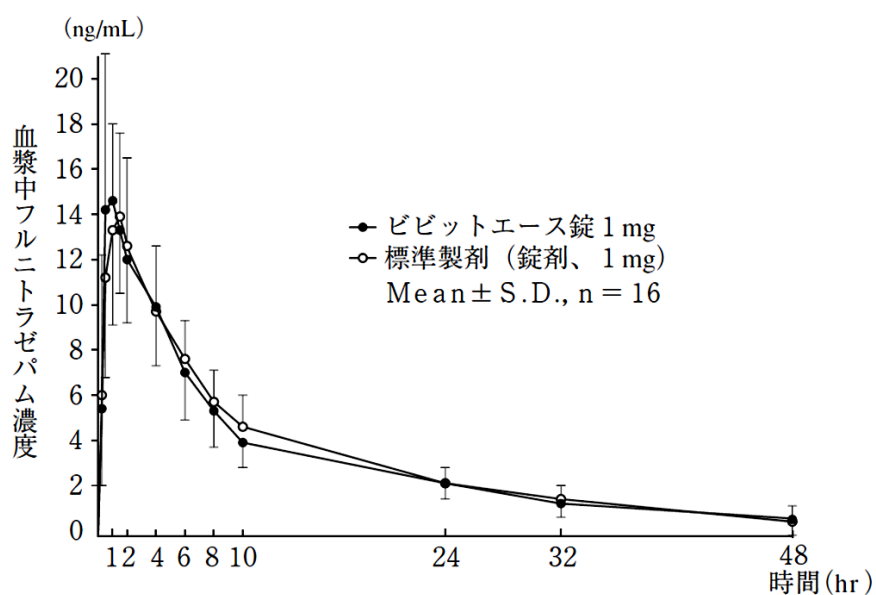
・分析法：ECD-GC法

<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→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	
				α 相	β 相
ビビットエース錠 1mg	151.8±33.7	17.0±5.7	1.34±1.11	4.5±1.5	19.3±14.5
標準製剤 (錠剤、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)

得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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。



血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

●ビビットエース錠2mg

ビビットエース錠2mgは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（医薬審第64号 2000年2月14日）」に基づき、ビビットエース錠1mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

試験液量 : 900 mL

温度 : 37 °C ± 0.5 °C

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験の第1液

pH5.0 = 薄めたMcIlvaine緩衝液

pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験の第2液

水 = 日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

平均溶出率

pH1.2

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点（10分及び30分）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±10%の範囲にある。

pH4.0

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点（15分及び90分）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±10%の範囲にある。

pH6.8

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点（30分及び90分）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±10%の範囲にある。

水

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の適当な2時点（15分及び90分）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。

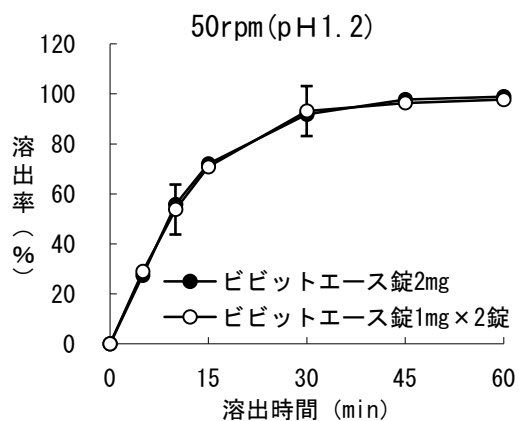
pH6.8(100rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点（10分及び60分）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±10%の範囲にある。

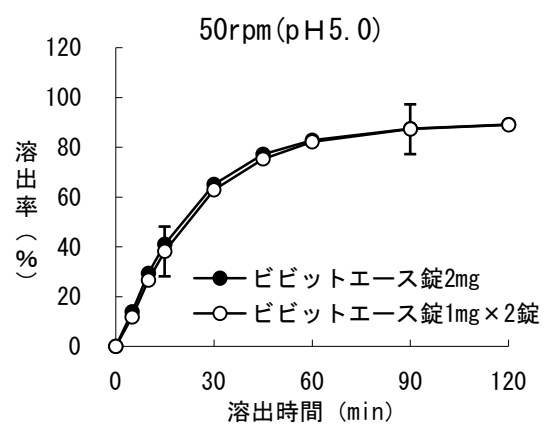
個々の溶出率

pH1.2、pH5.0、pH6.8(50rpm、100rpm)、水

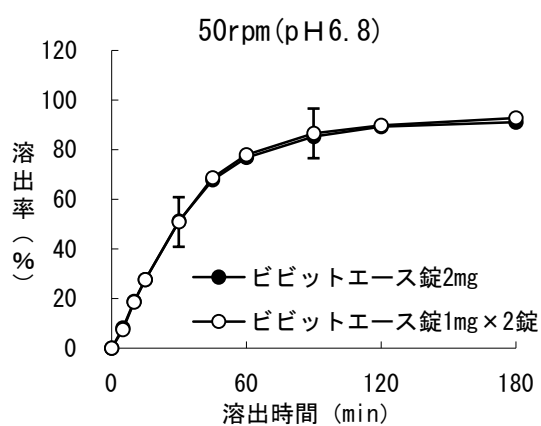
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。



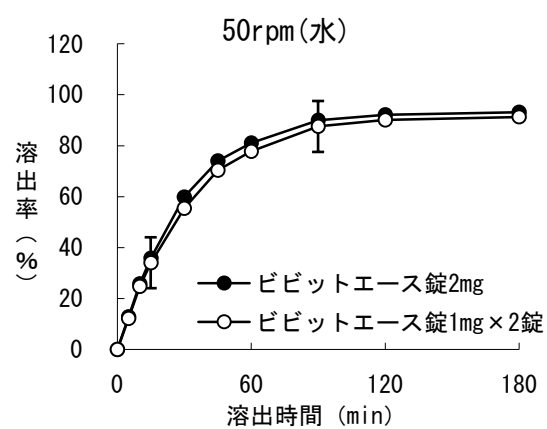
n = 12



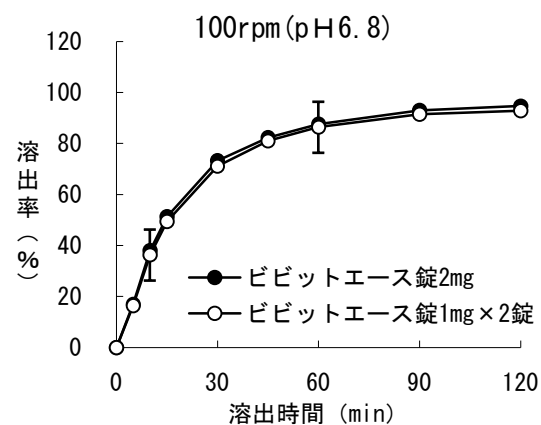
n = 12



n = 12



n = 12



n = 12

標準製剤の平均溶
出率 ± 10%

表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 ^{注)} × 2錠	ビビットエース錠 2mg	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1. 2	10分	53. 8	55. 8	範囲内
			30分	93. 2	91. 9	範囲内
		pH5. 0	15分	38. 2	41. 0	範囲内
			90分	87. 3	87. 5	範囲内
		pH6. 8	30分	50. 9	51. 2	範囲内
			90分	86. 6	85. 3	範囲内
		水	15分	34. 1	35. 9	範囲内
			90分	87. 6	90. 0	範囲内
	100rpm	pH6. 8	10分	36. 3	38. 0	範囲内
			60分	86. 4	87. 6	範囲内

(n=12)

注) 標準製剤としてビビットエース錠1mgを使用

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

回転数	試験液	判定時間	標準製剤の 平均溶出率(%)	試験製剤の 平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)	判定
50rpm	pH1. 2	30分	93. 2	91. 9	86. 8~96. 4	適
	pH5. 0	90分	87. 3	87. 5	85. 5~89. 7	適
	pH6. 8	90分	86. 6	85. 3	80. 7~90. 1	適
	水	90分	87. 6	90. 0	86. 4~92. 3	適
100rpm	pH5. 0	60分	86. 4	87. 6	86. 9~88. 6	適

(n=12)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

VII. 1. (3)参照

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) **血液－脳関門通過性**
該当資料なし
- (2) **胎児への移行性**
該当資料なし
- (3) **乳汁中への移行性**
該当資料なし
- (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

5. 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 (CYP450 等) の分子種**
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比率**
該当資料なし
- (5) **活性代謝物の速度論的パラメータ**
該当資料なし

6. 排泄

- (1) **排泄部位**
該当資料なし
- (2) **排泄率**
該当資料なし
- (3) **排泄速度**
該当資料なし

7. 透析等による除去率

- (1) **腹膜透析**
該当資料なし
- (2) **血液透析**
該当資料なし
- (3) **直接血液灌流**
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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- (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。〕

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

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
〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 衰弱患者
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (3) 心障害のある患者〔呼吸抑制があらわれやすい。〕
- (4) 肝障害又は腎障害のある患者
- (5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれやすい。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意事項とその理由及び処置方法

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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
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。	機序不明
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（CYP3A4）を阻害するため本剤の血中濃度が上昇する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **依存性**：大量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、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は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。
- 2) **刺激興奮、錯乱**：統合失調症等の精神障害者に投与すると逆にこのような症状があらわれることがある。
- 3) **呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス**：呼吸抑制があらわれることがある。また、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。
- 4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 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ので、患者の状態を十分に観察し、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。
- 5) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 6) **悪性症候群（Syndrome malin）**：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。
- 7) **意識障害**：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。（【用法及び用量】の項参照）
- 8) **一過性前向性健忘、もうろう状態**：一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、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。異常が認められた場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	頻 度 不 明
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 (GOT) 、ALT (GPT) 、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 ^{注)}	発疹
そ の 他	けん怠感、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) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常

該当資料なし

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. その他の副作用
過敏症^{注)} : 発疹
注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、慎重に投与すること (【用法及び用量】の項参照)。[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。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。
 - 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る。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- (2) 授乳婦へ投与する場合は授乳を避けさせること。
 - 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。
 - 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。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1) 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。
- (2) 症状：うとうと状態から昏睡等の中樞神経抑制作用に基づく症状
- (3) 処置：胃洗浄、活性炭による吸着、フルマゼニルの投与

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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。）

15. 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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

(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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期限又は使用期限

使用期限：外装に表示（3年）

2. 貯法・保存条件

遮光・気密容器
（光で黄変化することがある）

3. 薬剤取扱い上の注意点

習慣性医薬品：注意－習慣性あり

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

●ビビットエース錠1mg

PTP包装：100錠、1, 200錠

バラ包装：1, 200錠

●ビビットエース錠2mg

PTP包装：100錠、1, 200錠

バラ包装：1, 200錠

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サイレース錠1mg／錠2mg

同 効 薬：ジアゼパム、ニトラゼパム、トリアゾラム など

7. 国際誕生年月日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

●ビビットエース錠1mg

製造販売承認年月日：1991年8月26日

承認番号：(03AM)0660

●ビビットエース錠2mg

製造販売承認年月日：2003年3月11日

承認番号：21500AMZ00132000

9. 薬価基準収載年月日

●ビビットエース錠1mg

1992年7月10日

●ビビットエース錠2mg

2003年7月4日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 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

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）により、1回の投薬は30日分が上限とされている。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ビビットエース錠1mg：1124008F1040

ビビットエース錠2mg：1124008F2055

15. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1 . 引 用 文 献

- 1) 辰巳化学株式会社 社内資料（安定性試験）
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料（溶出試験）
- 3) 第十五改正 日本薬局方解説書
- 4) 辰巳化学株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）

2 . その他の参考文献

なし

X II . 参 考 資 料

1 . 主な外国での発売状況

X III . 備 考

その他の関連資料

なし



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地
電話 (076) 247-1231 代表