

催眠・抗痙れん剤

※ **ニトラゼパム錠5mg「ツルハラ」**
 ※ **ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」**
Nitrazepam Tablets「TSURUHARA」

規 制 区 分	
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）	
貯 法	遮光保存
使用期限	外箱、容器に表示

	錠5mg※	錠10mg※
承認番号	22500AMX 00784000	22500AMX 00785000
薬価収載	2013年6月	
販売開始	1981年9月	
再評価結果	1997年6月	
効能追加	1994年3月	

【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〔筋弛緩作用により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、肺炎腫、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場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕（「副作用」の項参照）

【組成・性状】







組 成

ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」は1錠中ニトラゼパム 5mg および添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、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、軽質無水ケイ酸を含有する。ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」は1錠中ニトラゼパム 10mg および添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、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、軽質無水ケイ酸を含有する。

製剤の性状

ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」は白色～微帯黄色の割線入り錠剤で識別記号は TSU367 である。

ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」は白色～微帯黄色の割線入り錠剤で識別記号は TSU368 である。

5mg				直径：約 7.5mm 厚さ：約 3.7mm 質量：約 180mg
10mg				直径：約 9.0mm 厚さ：約 3.7mm 質量：約 290mg

【効能・効果】

1. 不眠症
2. 麻酔前投薬
3. 異型小発作群
 點頭てんかん、ミオクロヌス発作、失立発作等
 焦点性発作
 焦点性痙攣発作、精神運動発作、自律神経発作等

【用法・用量】

1. 不眠症に用いる場合
 通常、成人にはニトラゼパムとして1回 5～10mg を就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
2. 麻酔前投薬の場合
 通常、成人にはニトラゼパムとして1回 5～10mg を就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患により適宜増減する。
3. 抗てんかん剤として用いる場合
 通常、成人・小児ともニトラゼパムとして1日 5～15mg を適宜分割投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

《用法・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をする可能性があるときは服用させないこと。

【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）衰弱者〔嗜眠状態や運動失調になりやすい。〕
 - 2）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 3）心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 4）肝障害、腎障害のある患者〔肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので、薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。〕

5）脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれる。〕

（2）重要な基本的注意

- 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、**抗てんかん剤として用いる場合以外は、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（クロルプロマジン、フェノバルビタール等） アルコール	併用により中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	相加的な中枢神経抑制作用の増強
MAO 阻害剤	併用により中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	本剤の代謝が抑制される。
シメチジン	併用により本剤の作用が増強することがある。	シメチジンの肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が抑制され、血漿中濃度が上昇する。

（4）副作用

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

1. 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス（頻度不明）：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認し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。

※※2. 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^{1) 2)}。

※※3. 刺激興奮、錯乱（頻度不明）：刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。

4. 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：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。

2）重大な副作用（類薬）

一過性前向き健忘、もうろう状態（頻度不明）：類薬（他の不眠症治療薬）において、一過性前向き健忘、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、類薬において、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。

3）その他の副作用

	頻 度 不 明
精神神経系	ふらつき、頭痛・頭重感、眠気・残眠感、めまい、不安、見当識障害、興奮、不快感、多幸症、歩行失調、不機嫌

	頻 度 不 明
循環器*	血圧低下、徐脈傾向
消化器	口渇、食欲不振、便秘、悪心・嘔吐、下痢
過敏症**	発疹、痒痒感
骨 格 筋	倦怠感等の筋緊張低下症状
そ の 他	夜尿、頻尿、発熱、覚醒遅延傾向*

*: 麻酔前投薬として用いた場合

** : 症状があらわれた場合には投与を中止すること

(5) 高齢者への投与

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

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦(3カ月以内)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化合物の投与を受けた患者の中に、奇形を有する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。〕

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化合物で報告されている。

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化合物(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。〕

5) ラットでの試験(50、100、200mg/kg、妊娠第8～14日目(7日間)経口)において50mg/kg投与群に内臓の異常所見(仮性水腎症等)が比較的多く観察され、100mg/kg投与群に外形(水頭症・小耳症等)及び骨格(頸椎々弓異常等)異常所見が、有意に高く観察されている。また、100、200mg/kg投与群で胎児死亡の著明な増加が認められている。

(7) 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。

(8) 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、更には穿孔を起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。)

(9) 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。

【抗てんかん剤として用いる場合には下記事項にも注意すること。】

(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

脳に老年性変化のある患者〔意識障害を助長することがある。〕

(2) 副作用

その他の副作用

	頻 度 不 明
精神神経系	傾眠
呼吸器**	気道分泌過多(重症脳障害のある患者に用いた場合)
消化器**	嚥下障害(重症脳障害のある患者に用いた場合)
中枢神経系**	大発作の回数増加(大発作てんかんを伴う患者に用いた場合)

** : 症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(3) 小児等への投与

乳児、幼児又は小児に投与した場合、気道分泌過多、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。

(4) その他の注意

- 1) 長期間ベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)を投与されているてんかん患者に、フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与して痙攣発作を誘発したとの報告がある。
- 2) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

溶出挙動

ニトラゼパム錠5mg「ツルハラ」³⁾、ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」⁴⁾は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた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。

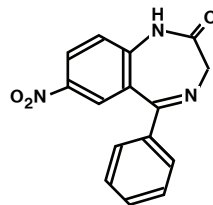
【薬効薬理】

睡眠作用

ネコにおいて自発的及び電氣的刺激時の脳波の頻度を減少させる⁵⁾。また同じくネコで電氣的刺激による大脳辺縁系の後発射閾値を上昇させるが、フェノバルビタールと異なり皮質のそれには影響を与えない⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: ニトラゼパム (Nitrazepam)

化学名: 7-Nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式: C₁₅H₁₁N₃O₃

分子量: 281.27

性状: ニトラゼパムは白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸(100)に溶けやすく、アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約227℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、5年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ニトラゼパム錠5mg「ツルハラ」⁷⁾、ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」⁸⁾は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

【包装】

5mg: 100錠(PTP)、1000錠(PTP)、1200錠(バラ)、6000錠(PTP・バラ)

10mg: 100錠(PTP)、1000錠(PTP)、1200錠(バラ)、6000錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 多賀谷正順他: 日本医事新報、2896、43(1979)
- 2) 遠藤俊吉他: 精神医学、21、1117(1979)
- 3) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 4) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 5) Schallek, W. et al.: Int. J. Neuropharmacol., 4, 317(1964)
- 6) Schallek, W. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 149,467(1964)
- 7) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 8) 鶴原製薬株式会社 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料についても下記へご請求ください。

鶴原製薬株式会社 医薬情報部

〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

TEL: 072-761-1456(代表) FAX: 072-760-5252

本剤は1回90日分を超える投薬は認められていません。



製造販売元
鶴原製薬株式会社
大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

(C24)
(C25)-72 28-1703
A703-S