

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

睡眠誘導剤、抗痙攣剤
ニトラゼパム錠
ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」
Nitrazepam Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品 ^{注1)} 、処方箋医薬品 ^{注2)} 注1) 注意－習慣性あり 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中ニトラゼパム 5mg 含有
一般名	和名：ニトラゼパム 洋名：Nitrazepam
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認：2013 年 7 月 22 日 薬価基準収載：2022 年 12 月 9 日 販売開始：1978 年 6 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	13
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	13
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	13
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	13
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	13
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	14
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	14
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	14
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	14
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	15
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	15
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	15
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	15
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	16
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	18
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	19
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	20
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	20
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	22
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	22
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	23
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	23
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	23
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	24
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	24
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	24
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	24
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9	4. 取扱い上の注意点.....	24
5. 臨床成績.....	9	5. 患者向け資材.....	24

略語表

6.	同一成分・同効薬.....	24
7.	国際誕生年月日	24
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 取載年月日、販売開始年月日.....	24
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	24
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	25
11.	再審査期間	25
12.	投薬期間制限に関する情報.....	26
13.	各種コード.....	26
14.	保険給付上の注意	26
X I.	文献	27
1.	引用文献	27
2.	その他の参考文献.....	27
X II.	参考資料	28
1.	主な外国での発売状況	28
2.	海外における臨床支援情報	28
X III.	備考	29
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報.....	29
2.	その他の関連資料.....	29

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
S.D.	標準偏差

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ニトラゼパムを有効成分とする睡眠誘導剤、抗痙攣剤である。

「ノイクロニック錠 5」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1978年1月26日に承認を取得、1978年6月1日に販売を開始した。

1979年2月17日、「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）」の効能又は効果追加が承認された。

1997年6月5日、再評価（薬効再評価）の結果、「製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」との再評価結果を得た。これに伴い1997年9月26日、「麻酔前投与の場合」における用法及び用量変更が承認された。

2003年9月25日、再評価（品質再評価）の結果、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2013年7月22日、医療事故防止のため、販売名を「ノイクロニック錠 5」から「ニトラゼパム錠 5mg 「テバ」」に変更の承認を得て、2013年12月13日から販売を開始した。

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ニトラゼパムを有効成分とする睡眠誘導剤、抗痙攣剤である。
- (2) 重大な副作用として、呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、依存性、刺激興奮、錯乱、肝機能障害、黄疸、一過性前向き健忘、もうろう状態が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」

(2) 洋名

Nitrazepam Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ニトラゼパム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

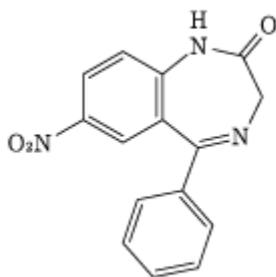
Nitrazepam (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬：-azepam

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₁N₃O₃

分子量：281.27

5. 化学名 (命名法) 又は本質

7-Nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 227℃（分解）

(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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 呈色反応

本品のメタノール溶液に水酸化ナトリウム試液を加えるとき、液は黄色を呈する。

2) 定性反応

本品に希塩酸を加え煮沸し、冷後、ろ過する。ろ液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。

3) 呈色反応

(2) のろ液に水酸化ナトリウム試液、ニンヒドリン試液を加え加熱するとき、液は紫色を呈する。

4) 紫外可視吸光度測定法

本品のエタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし、過塩素酸で滴定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」		
色・剤形	白色の素錠		
外形		直径：8.4mm 厚さ：3.6mm 質量：100mg	
識別コード (PTP)	t 162 5mg		

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」
有効成分	1錠中：ニトラゼパム 5mg
添加剤	アルファー化デンプン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 長期保存試験

◇ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」 長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態：PTP包装]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	36 ヶ月
性状 <白色の素錠>	適合	適合
水分 (%) <10%以下>	6±0 ^{※2}	7±0 ^{※2}
溶出性 (%) <45分、70%以上>	97~103	96~102
含量 (%) ^{※1} <95~105%>	101±1 ^{※2}	100±1 ^{※2}

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：平均値±標準偏差 (S.D.)

(2) 無包装状態の安定性

◇ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	344801	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) <45分、70%以上>	344801	94.3~96.0	93.9~95.7
残存率 (%)	344801	100	97.7
(参考値) 硬度 (kg)	344801	8.0	9.9

◇ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	344801	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) <45分、70%以上>	344801	94.3~96.0	93.3~97.0
残存率 (%)	344801	100	99.8
(参考値) 硬度 (kg)	344801	8.0	6.2

◇ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 <白色の素錠>	344801	白色の素錠	微黄色の素錠
溶出性 (%) <45 分、70%以上>	344801	94.3~96.0	95.3~97.2
残存率 (%)	344801	100	99.8
(参考値) 硬度 (kg)	344801	8.0	8.2

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出規格

ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」の溶出性は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により 50rpm で試験を行う)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	45 分	70%以上

(2) 溶出試験²⁾

品質再評価

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号別添）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

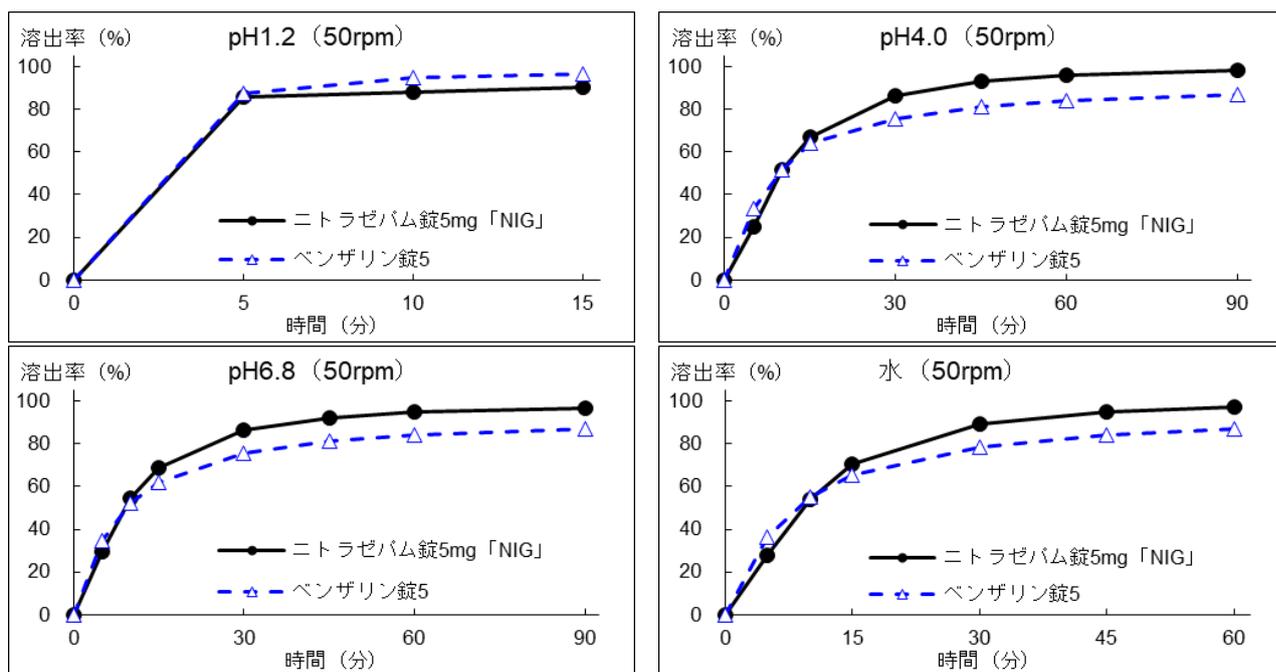
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ベンザリン錠 5）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1200錠 [アルミ袋、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	バラ包装
PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー: アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	袋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○不眠症

○麻酔前投薬

○異型小発作群

点頭てんかん、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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈不眠症〉

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。

〈麻酔前投薬〉

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。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈不眠症〉

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

睡眠誘導剤、抗痙攣剤（ベンゾジアゼピン系）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

脳内のベンゾジアゼピン受容体を介して GABA 受容体機能を亢進させ神経抑制性に働き、不眠の原因となる外来刺激が視床下部や脳幹網様体を中心とする賦活系に流入し、更には脳全体に広がっていくのを抑制する^{3)・4)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

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

(1) 治療上有効な血中濃度

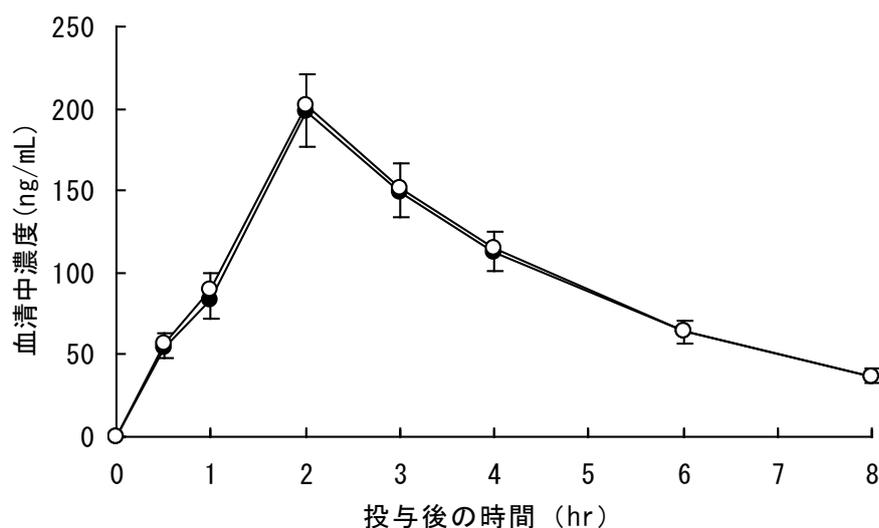
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<参考データ：ビーグル犬>

ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」とベンザリン錠 5 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠（ニトラゼパムとして 10mg）雄性ビーグル犬に単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

被験動物数	雄性ビーグル犬：10 匹
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法 単回経口投与
投与量	製剤 2 錠（ニトラゼパムとして 10mg）
採血時間	8 時点（投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8 時間）
休薬期間	2 週間
分析法	GS/MS 法



○：ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」 ●：ベンザリン錠 5 (n=10、平均±標準偏差)

<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=10)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ニトラゼパム錠 5mg「NIG」	10	787.30±63.38	202.13±19.24	2.0±0.0	2.4±0.1
ベンザリン錠 5	10	772.28±69.81	197.78±20.64	2.0±0.0	2.5±0.1

血清中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験動物の選択、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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(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) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

2.3 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。]

(解説)

2.2 ベンジジアゼピン系薬剤等の抗コリン作用を持つ薬剤は、瞳孔括約筋を弛緩させ散瞳を起こすが、このとき虹彩根部が厚くなる。このため緑内障患者で狭隅角の場合には、隅角を圧迫して房水の排出困難をもたらし眼圧を上昇させることがある。ただし本剤の抗コリン作用は弱く、そのため緑内障のうち急性の閉塞隅角緑内障において禁忌としている^{6,7)}。

2.3 ベンジジアゼピン系薬剤は、脳内の GABA 受容体増強作用により中枢神経に対し抑制的に働き、その薬理作用の一つの筋弛緩作用から症状を悪化させるおそれがある。

重症筋無力症：眼症状が主体となり、眼瞼下垂、眼球運動障害による複視は高頻度に認められ、表情筋も冒され筋無力症性顔貌を生じる。血清には神経筋接合部のシナプス後膜上にあるアセチルコリン受容体 (AChR) に対する抗体が存在し、自己免疫機序により AChR の破壊現象がみられる。そのために神経筋接合部での刺激伝達障害が生じ、骨格筋の易疲労性、筋力低下が出現する。嚥下・構音障害や四肢筋の脱力もみられる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。)

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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に注意すること。

8.2 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。[11.1.2 参照]

(解説)

8.1 ニトラゼパム製剤 5mg の 7 日間連続投与により、翌朝の薬物血中濃度が上昇し、眠気の増加と反応時間の延長を認めた報告がある⁸⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 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

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。[11.1.1 参照]

9.1.2 衰弱患者

作用が強くあらわれる。

9.1.3 心障害のある患者

心障害が悪化するおそれがある。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれる。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

9.1.5 脳に老年性変化のある患者

作用が強くあらわれる。

(解説)

9.1.1 中等度以上の呼吸不全の患者、また慢性閉塞性肺疾患患者で低換気状態にある患者に投与したとき、換気を抑制して血中 PO_2 を低下させ、かつ PCO_2 値の上昇をもたらすことがある。また、更に重篤な炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある^{9)・10)}。

炭酸ガスナルコーシス：重症の炭酸ガス (CO_2) 中毒。肺泡換気量の低下により高炭酸ガス血症、呼吸性アシドーシスとなり、意識障害を来した状態。頭痛、顔面紅潮、発汗に始まり、血圧は上昇していき、やがて傾眠、昏睡に陥る。

9.1.3 心不全時には、末梢組織の血流が低下するが、脳への血流は比較的保たれるため、中枢神経系の薬物濃度が相対的に上昇し、作用が増強することがあるといわれている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤は、大量投与したときに低血圧を示すことがある。これは心循環器系への直接作用ではなく、大脳辺縁系や視床下部等自律神経中枢への抑制作用を介した二次的な作用と考えられている¹¹⁾。

9.1.4 中枢神経系作用薬は、脳に器質的障害のある患者では作用が強くあらわれることがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。

(解説)

常用量の 1/3～1/2 程度から開始して経過をみながらその後の投与量を決定するのが望ましい¹²⁾。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。

(解説)

肝障害のある患者では肝血流量の低下や薬物代謝酵素の減少等により、代謝が遅延し血中半減期が延長するといわれている。また、胆汁うっ滞は血中ビリルビンの増加を起こし、ビリルビンは薬物の蛋白結合と競合するので、薬物の蛋白結合率が低下し遊離型が増加することが考えられる¹³⁾。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤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。

9.5.2 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¹⁴⁾。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。

9.5.3 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。

9.5.4 ラットでの試験〔50、100、200mg/kg 強制経口投与、妊娠 8～14 日 (7 日間)〕において、50mg/kg 投与群で内臓変異 (仮性水腎症等) の発現率の増加がみられ、100mg/kg 投与群で外形異常 (水頭症、小眼症、小耳症、尾の異常等) 及び骨格異常 (頸椎弓異常等) の発現率の増加がみられた。また、100 及び 200mg/kg 投与群で胎児死亡率の増加がみられた¹⁵⁾。

(解説)

9.5.1 他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた妊婦から口蓋裂等の奇形を有する児の発生が増加したとのレトロスペクティブな疫学調査が報告されている。しかし、調査方法の偏りに関する考慮が十分でないという指摘がある。また、より大きな疫学調査でベンゾジアゼピン系薬剤の使用と奇形発生や胎児死亡等について因果関係は認められなかったと報告されている¹⁶⁾。

9.5.2 ・妊娠後期の分娩までの 8 週間、毎晩 10mg のニトラゼパムを服用した 29 歳の女性が、眠りがちで哺乳しつづかない男児を出産した。生後 3 日目では過度の傾眠傾向にあり、無反応で母乳を吸うことはできなかった。7 日目には退院できるまでに回復したと報告されている¹⁴⁾。
・国内でのベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状の集積状況から、ベンゾジアゼピン系薬剤に共通の注意事項として、母体へのベンゾジアゼピン系薬剤投与後の新生児に発現する離脱症状の症状を追記し、注意を喚起した。

9.5.3 ・妊娠後期の婦人にニトラゼパム 5mg を経口投与したとき、12 時間後の母親の血中と臍帯血中のニトラゼパム濃度は同程度であったと報告されている¹⁷⁾。

・国内でのベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状の集積状況から、ベンゾジアゼピン系薬剤に共通の注意事項として「新生児の離脱症状」の記載を変更した。

9.5.4 ラットの胎児器官の形成期 (ラット妊娠期間 3 週間のうち器官形成されると考えられる期間) に、ニトラゼパムの比較的高用量を投与したときの試験結果では、内臓変異、外形異常及び骨格異常の発現率の増加、胎児死亡率の増加がみられた。なお、この動物試験結果は、厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.11 (1975 年) に掲載された¹⁵⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中への移行が報告されている¹⁸⁾。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。

(解説)

母親 3 例に出産後 5 日間ニトラゼパム 5mg を午前 8 時に経口投与し、翌日の午前 9 時に母親の血漿中濃度を、午前 9 時と午後 5 時 45 分に母乳中濃度を測定したとき、血漿中濃度のプラトー値は 0.15～0.2 mg Eq/mL、母乳中濃度は 0.05～0.1mg Eq/mL を示したとの報告がある¹⁹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈不眠症、麻酔前投薬〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

9.7.2 乳児、幼児又は小児では、気道分泌過多、嚥下障害（0.1%未満）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。

(解説)

9.7.2 ニトラゼパムは輪状咽頭筋の反射を抑制する²⁰⁾。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

高齢者では、分布容積が増加し、肝の機能低下により、血中半減期が延長する^{20)、22)}。また、薬剤に対する感受性の亢進が示唆されている²³⁾。このため、若年者に比べ過度鎮静やふらつきによる転倒、骨折を起こしやすい。初回用量は一般に成人の1/2程度から開始し、症状に応じて適宜増減する²⁴⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
アルコール 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	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので併用しないことが望ましい。やむを得ず併用する場合には慎重に投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
MAO 阻害剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので併用しないことが望ましい。やむを得ず併用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	本剤の中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	本剤の代謝が抑制される。

(解説)

アルコール、中枢神経抑制剤：

本剤は脳内の GABA 受容体機能を亢進させ中枢神経に対し抑制的に作用し、一方フェノチアジン誘導体はシナプス後膜でのモノアミン受容体遮断作用により神経抑制性に作用するため、併用したとき鎮静作用を増強する。

バルビツール酸誘導体の作用機序の一つは、GABA 作用の増強によるものもあって考えられており、

本剤と併用したときバルビツール酸誘導体の中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。また、アルコールによる鎮静・催眠、精神運動機能障害、記憶障害、血圧降下作用を増強する^{25)・26)}。アルコールとベンゾジアゼピン系薬剤は、共に中枢神経抑制作用を持ち、協調運動、末梢刺激の反応時間や認知、覚醒度、記憶等を用量依存的に障害する。

また、アルコールの肝での酸化的代謝には CYP が関与するため、この代謝系によるベンゾジアゼピン系薬物は、急性の飲酒によって代謝が抑制され血中半減期が延長することがある²⁷⁾。ニトラゼパムにおいても、肝での酸化的代謝は CYP が関与している。しかし、主代謝経路はニトロ基の還元によるものであり、ニトラゼパムのクリアランス全体に占める酸化的代謝の割合は低い²⁸⁾。

MAO 阻害剤：

MAO 阻害剤はベンゾジアゼピン系薬剤の代謝を抑制し、鎮静作用を増強する。クロルジアゼポキシドとの併用では過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮、易刺激性、舞踏病様不随意運動等が出現したとの報告がある。

シメチジン：

シメチジンはベンゾジアゼピン系薬剤の肝での CYP による代謝を抑制し、血中半減期を延長する可能性がある^{27)・29)}。

ニトラゼパムにおいても、肝での酸化的代謝は CYP が関与している。しかし、主代謝経路はニトロ基の還元によるアミノ体の生成と、それに続くアセチル抱合であり、ニトラゼパムのクリアランス全体に占める酸化的代謝の割合は低い²⁸⁾。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制 (0.1%未満)、炭酸ガスナルコーシス (頻度不明)

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、換気を図るなど適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

11.1.2 依存性

連用により薬物依存 (0.1%未満) 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 (0.1%未満)、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状 (0.1~5%未満) 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。[8.2 参照]

11.1.3 刺激興奮、錯乱 (いずれも頻度不明)

11.1.4 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、 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。

11.1.5 一過性前向性健忘、もうろう状態 (いずれも頻度不明)

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。

(解説)

11.1.2 身体依存は服用量が多いほどかつ服用期間が長いほど起こりやすいが、治療量でも4ヵ月以上の連用例ではリスクが高くなる。治療量のベンゾジアゼピン系薬剤 (ジアゼパム等価で 14.1mg) を1年以上服用して突然中止した場合、58~100%の患者で離脱症状がみられたとの報告がある。

ベンゾジアゼピン系薬剤は治療初期には不安や不眠への有用性が高いので、初期には指示量を規則的に服用させ、良好な睡眠がとれるようになった後に、服用量を 1/2 から 1/4 と週単位で漸減し、最終的には頓用とする。長期間続いた不眠では、3 ヶ月前後を治療期間の目安とし、この期間内に薬物療法を併用しながら、生活のリズムを整えさせるのが好ましい^{30)・31)}。

離脱症状によるもの：

神経症状：痙攣、手指振戦、協調運動障害、深部知覚障害、発汗等³²⁾

精神症状：不眠、不穏、興奮、不安、焦燥、易刺激性、幻覚、譫妄状態等³²⁾

処置方法：再投与後漸減。1 週間あたり 1 日量の 1/4 以下で少なくとも 4 週間以上かけて徐々に減量する。この際生じる離脱症状には抗うつ薬や抗精神病薬で対処する³⁰⁾。

11.1.3 本来、鎮静作用を持つ薬剤の投与によって、逆に多動、多弁、多幸、刺激興奮、錯乱等を起こすことがあり、奇異反応と呼ばれる。過量投与（ベンゾジアゼピン系薬剤の複数併用時にも注意）や高齢者、小児、脳器質障害、精神病、認知症を伴う患者で起こりやすい。薬剤の中止により改善するが、精神症状の悪化と判断し、薬を更に増量したりするおそれがあるので注意が必要である^{33)・34)}。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用 〈効能共通〉			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒感等
精神神経系	眠気・残眠感、頭痛・頭重感、めまい、不安、見当識障害、興奮、不機嫌、不快感、多幸症等		ふらつき、歩行失調、傾眠 ^{注2)}
循環器 ^{注1)}	軽度の血圧低下	徐脈傾向	
消化器	口渇、悪心・嘔吐、下痢等	嚥下障害 ^{注3)}	食欲不振、便秘
骨格筋			倦怠感等の筋緊張低下症状
呼吸器		気道分泌過多 ^{注3)}	
中枢神経系	大発作の回数増加 ^{注4)}		
その他	夜尿・頻尿、発熱等		覚醒遅延傾向 ^{注1)}

注 1) 麻酔前投薬として用いた場合
注 2) 抗てんかん剤として用いた場合
注 3) 抗てんかん剤として重症脳障害のある患者に用いた場合
注 4) 抗てんかん剤として大発作てんかんを伴う患者に用いた場合
注 5) 発現頻度は、再評価の結果を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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を必ず読むこと。

(解説)

1) 過量服用時の中毒症状³⁵⁾

調査対象例 68 症例のうち、単独例では不穏、興奮、譫妄、言語障害、筋弛緩が、併用例では呼吸抑制、舌根沈下等の症状が多くみられた。その他の主な中毒症状は、深部反射低下、悪心・嘔吐、失禁、末梢冷感・チアノーゼ等であった。

①意識障害

意識レベルと服用量の相関はみられず、JCS (3-3-9 度方式) 分類 3 群 (刺激をしても覚醒しない状態) の意識障害を示した例はほとんど身体的基疾患 (脳器質的障害、肺炎、狭心症、甲状腺機能低下等) や高齢等の個体側の要因がみられた。意識障害との関係をみた場合、1 群の意識障害では不穏、興奮、譫妄、言語障害、筋弛緩、2 群では不穏、興奮、譫妄、協調運動障害、また 3 群では言語障害、筋弛緩等が主な症状としてみられた。

②vital signs

体温は低下傾向、呼吸は速くなる傾向がみられ、脈拍は頻脈と徐脈が各々 1 割程度みられた。

③検査値異常

AST、ALT、LDH、CK、WBC の上昇、RBC、Hb、Ht 低下等がみられた。

④心電図異常

PQ 延長が 2 例、QT 延長、陰性 T 波、軽度 ST-T 異常、SA ブロックが各 1 例にみられた。

2) 症例

①35 歳、女、体重 40kg、基礎疾患不明

ニトラゼパム 5mg 錠 100 錠 (500mg) 服用、約 1 時間後近医で胃洗浄を受け、救急搬送される。入院時、もうろう状態であるが、応答可能。対光反射緩慢、不穏興奮、皮膚湿潤、発汗、口内乾燥等を認めるも、全身状態は良好で輸液のみで経過観察。翌日には軽快退院。

②71 歳、女、基礎疾患 (狭心症)

午前 5 時頃墓の前で左手首を切りニトラゼパム 5mg 錠 54 錠 (270mg) を服用したのを発見され、約 2 時間後入院。入院時、意識レベル 100、低体温 (32.4℃)、縮瞳、呼吸抑制、気道分泌過多、流涎、発汗、筋弛緩、深部反射低下、左手首切傷。検査値異常 [WBC 9600、RBC 308、AST 41、CK 780、ECG 異常 (QT 延長)、低 O₂ 血症等の所見]。胃洗浄、輸液、O₂ 吸入、利尿剤、呼吸促進剤、低体温には熱気浴を施行、12 時間後には体温は 36℃ 台に回復、呼吸状態もこれと共に回復。傾眠状態が持続したが 4 日目には覚醒。

③幼児誤用例：1 歳、男、体重 9kg、基礎疾患なし

5mg1 錠服用後、約 5 分後位から目をよくこすり眠そうになり、約 10 分後受診。興奮状態で歩行不可 (ふらつく)、流涎。特に処置せず。約 1 時間後入眠、約 2 時間で覚醒。その後は落ち着き歩行も可能となる。

3) 処置^{35)、36)}

①催吐、緩下剤・活性炭の投与、胃洗浄

消化管内の薬剤を吸着させるために活性炭 (薬用炭) の投与が有効である。投与量は成人では 40~80g (通常は 40g)、小児では 1g/kg をその 5 倍量以上の水 (活性炭が腸管内で固まるのを防ぐため) に懸濁させ投与する。投与を数時間ごとに繰り返すのが効果的であるが、その場合には活性炭の量を初回量の 1/2~1/3 とする³⁷⁾。また、胃洗浄は誤嚥を防止するため気管内挿管を行ってから行う。一般的に服用後 4 時間以内なら有効と考えられるが、活性炭を用いる場合は活性炭 10~20%液を 200mL 程度の量で繰り返し実施する。

②拮抗薬：フルマゼニルの投与

投与後速やかに覚醒するが、作用持続時間が短いため再入眠することが多い³⁸⁾。抗てんかん剤として使用されたニトラゼパムを大量服用したときは、フルマゼニルの投与により作用の拮抗が起こり、痙攣発作を起こすことがあるのでフルマゼニルは投与しないことが望ましい²⁹⁾。また、ベ

ベンゾジアゼピン系以外の薬剤を同時服用している場合、拮抗薬の投与により相対的にそれらの薬剤の作用が強くなるおそれがある（例：抗うつ剤等）。

③呼吸器・循環器系の保持

上気道閉塞や誤嚥のおそれのあるときは気管内挿管をする。血圧を維持し、また利尿を促進するため輸液、昇圧剤の投与を行う。

④薬物の排泄促進

血液灌流が有効であるが、単独服用例では必要となることは少ない。また、本剤は血液透析ではほとんど除去されない。

⑤誤嚥による肺炎の予防

抗菌スペクトルの広範囲な抗菌薬の投与を行う。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

15.1.2 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。

15.1.3 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、抗てんかん薬の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。

（解説）

FDA は 2008 年 12 月に「てんかん、精神疾患等の患者を対象とした、抗てんかん薬の投与による臨床試験の集計結果において、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが上昇した」との抗てんかん薬の臨床試験の集計・検討結果を公表し、使用に関する注意に自殺念慮及び自殺企図の追記を指示した。本邦においても同様のリスク増加の可能性が考えられることから、抗てんかん剤として用いる場合の自殺念慮、自殺企図に関する注意を「その他の注意」の項に追記し、注意喚起を図ることとなった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品 ^{注1)} 、 処方箋医薬品 ^{注2)} 注 1) 注意－習慣性あり 注 2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ニトラゼパム	向精神薬、習慣性医薬品

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ベンザリン錠 5、ネルボン錠 5mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	ノイクロニック錠 5	1978年 1月26日	15300AMZ00143000	1978年 4月1日	1978年 4月1日
販売名 変更	ニトラゼパム錠 5mg 「テバ」	2013年 7月13日	22500AMX01282000	2013年 12月13日	2013年 12月13日
承継	ニトラゼパム錠 5mg 「NIG」	〃	〃	2022年 12月9日	2022年 12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<効能又は効果追加>

追加年月日：1979年2月17日

販売名：ノイクロニック錠5

内容：・麻酔前投薬
 ・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

<再評価結果に伴う用法及び用量変更>

変更年月日：1997年9月4日

販売名：ノイクロニック錠5

内容：麻酔前投与の場合：

通常、成人にはニトラゼパムとして1回5~10mg（本剤1~2錠）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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再評価結果（薬効再評価）>

結果公表日：1997年6月5日

販売名：ノイクロニック錠5

評価判定：麻酔前投薬に係る用法・用量について、より適切なものに改めた。

	承認内容	再評価結果
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	承認内容と同じ
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。 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。	1. 承認内容と同じ 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. 承認内容と同じ

___：再評価対象

<再評価結果（品質再評価）>

結果公表日：2003年9月25日

販売名：ノイクロニック錠5

結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報**25. 保険給付上の注意**

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、1回90日分を限度として投薬する。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニトラゼパム錠 5mg「NIG」	1124003F2010	1124003F2311	100347504	620034704

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 山本研一, 他：脳と神経. 1969 ; 21 (5) : 488-502
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店 ; 2021 : C-3900-C-3904
- 5) 社内資料：薬物動態試験
- 6) 清水晃幸：日本医事新報. 1993 ; 3630 : 137-138
- 7) 弘瀬 修, 他：眼科. 1991 ; 33 (12) : 1517-1519
- 8) 村岡真理：日大医学雑誌. 1990 ; 49 (6) : 575-582
- 9) 古田寿一, 他：呼吸. 1995 ; 14 (5) : 537-541
- 10) 河野修興：医薬ジャーナル. 1995 ; 31 (9) : 2219-2223
- 11) 内山 真, 他：臨床精神医学. 1991 ; 20 (3) : 285-291
- 12) 堀川直史, 他：臨床精神医学. 1991 ; 20 (3) : 265-273
- 13) 長沼英俊, 他：臨床精神医学. 1991 ; 20 (3) : 275-283
- 14) Speight, A. N. P. : Lancet. 1977 ; 2 (8043) : 878 (PMID : 72227)
- 15) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.11. 1975 : 1-4
- 16) 佐藤孝道編：妊娠と薬. 1173 例の相談事例とその情報. 薬業時報社. 東京. 1992 ; pp.57-60
- 17) Kangas, L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977 ; 12 (5) : 355-357 (PMID : 598407)
- 18) Matheson I. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1990 ; 30 : 787-793 (PMID : 2288825)
- 19) Randall, L. O., et al. : The Benzodiazepines. 1973 ; 99-127, Raven Press, New York
- 20) Wyllie, E. et al. : N. Engl. J. Med. 1986 ; 314 (1) : 35-38 (PMID : 3940315)
- 21) Kangas, L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979 ; 15 : 163-170 (PMID : 456400)
- 22) Jochemsen, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 15 (3) : 295-302 (PMID : 6849765)
- 23) Castleden, C. M. et al. : Br. Med. J. 1977 ; 1 (6052) : 10-12 (PMID : 318894)
- 24) 三浦貞則：Geriatr. Med. 1993 ; 31 (3) : 363-371
- 25) 小林美苗, 他：臨床薬理. 1994 ; 25 (1) : 249-250
- 26) 小鳥居 湛：日獨医報. 1992 ; 37 (1) : 65-72
- 27) 千葉 寛：医学のあゆみ. 1997 ; 182 (11) : 803-806
- 28) 戸内 明, 他：医薬品研究. 1997 ; 28 (2) : 100-104
- 29) USP DI; Vol. I . Drug Information for the Health Care Professional. 18th ed. 1998; pp. 531, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville. Maryland
- 30) 藤堂直之：精神医学. 1992 ; 34 (8) : 843-847
- 31) 宮岡 等, 他：日本医事新報. 1993 ; 3620 : 141
- 32) 多賀谷正順, 他：日本医事新報. 1979 ; 2896 : 43-47
- 33) 高木俊介：精神科治療学. 1993 ; 8 (2) : 185-192
- 34) 三浦貞則：臨牀と研究. 1993 ; 70 (4) : 1041-1045
- 35) 島田栄子, 他：最新医学. 1989 ; 44 (11) : 2349-2359
- 36) 村崎光邦：綜合臨牀. 1982 ; 31 (増刊号) : 1426-1434
- 37) 尾家重治, 他：日本医事新報. 1990 ; 3451 : 43-46
- 38) 新宮 興, 他：ファルマシア. 1990 ; 26 (11) : 1133-1136

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	nitrazepam	C

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category C :

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

粉碎物の安定性試験

ニトラゼパム錠 5mg「NIG」の粉碎物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は 2 週後に規格外であった。

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間		
		開始時	2 週	4 週
性状	234702	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) * <95~105%>	234702	95.1~96.2	93.3~94.4	93.6~94.4

※：表示量に対する含有率 (%) 規格外：太字

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：234702

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ニトラゼパム錠 5mg「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

該当資料なし