

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 2013 に準拠して作成

ネルボン[®]錠5mg
ネルボン[®]錠10mg
ネルボン[®]散1%
 (ニトラゼパム製剤)
NELBON[®] Tablets 5mg・10mg, Powder 1%

剤形	素錠、粉末	
製剤の規制区分	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）	
規格・含量	ネルボン錠 5mg : 1錠中にニトラゼパム（日局）5mg を含有 ネルボン錠 10mg : 1錠中にニトラゼパム（日局）10mg を含有 ネルボン散 1% : 散 1g 中にニトラゼパム（日局）10mg を含有	
一般名	和名：ニトラゼパム（JAN） 洋名：Nitrazepam（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ネルボン錠 5mg	製造販売承認年月日：2001年7月17日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2001年9月7日（販売名変更による） 発売年月日：1967年3月14日
	ネルボン錠 10mg	製造販売承認年月日：1967年2月25日 薬価基準収載年月日：1967年7月1日 発売年月日：1967年3月14日
	ネルボン散 1%	製造販売承認年月日：2006年1月30日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 発売年月日：1967年3月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/	

本 IF は 2020 年 9 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づいて作成した。

IF 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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①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（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
1. 販売名	2	14. その他	8
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	9
2. 一般名	2	3. 臨床成績	9
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	9
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	10
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	13
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	13
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	17
8. 患者・病態別試験	17	4) 患者・病態別試験	17
9. 治療的使用	17	(6) 治療的使用	17
10. 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	17	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	17
11. 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	17	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	17
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	18
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	21
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	22
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	22
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	22
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	27
5. 食事・併用薬の影響	27	(5) 食事・併用薬の影響	27
6. 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	27	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	27
7. 薬物速度論的パラメータ	27	2. 薬物速度論的パラメータ	27
(1) 解析方法	27	(1) 解析方法	27
(2) 吸収速度定数	28	(2) 吸収速度定数	28
(3) バイオアベイラビリティ	28	(3) バイオアベイラビリティ	28
(4) 消失速度定数	28	(4) 消失速度定数	28
(5) クリアランス	28	(5) クリアランス	28
(6) 分布容積	28	(6) 分布容積	28
(7) 血漿蛋白結合率	28	(7) 血漿蛋白結合率	28
8. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6		
9. 製剤の各種条件下における安定性	6		
10. 調製法及び溶解後の安定性	7		
11. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
12. 溶出性	8		
13. 生物学的試験法	8		
14. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

3. 吸 収	29	13. 過量投与	39
4. 分 布	29	14. 適用上の注意	40
(1) 血液－脳関門通過性	29	15. その他の注意	40
(2) 血液－胎盤関門通過性	29	16. その他	40
(3) 乳汁への移行性	30		
(4) 髄液への移行性	30		
(5) その他の組織への移行性	31		
5. 代 謝	31	IX. 非臨床試験に関する項目	41
(1) 代謝部位及び代謝経路	31	1. 薬理試験	41
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	32	(1) 薬効薬理試験	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32	(2) 副次的薬理試験	41
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32	(3) 安全性薬理試験	41
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32	(4) その他の薬理試験	41
6. 排 泄	32	2. 毒性試験	41
(1) 排泄部位及び経路	32	(1) 単回投与毒性試験	41
(2) 排泄率	32	(2) 反復投与毒性試験	42
(3) 排泄速度	32	(3) 生殖発生毒性試験	42
7. トランスポーターに関する情報	33	(4) その他の特殊毒性	42
8. 透析等による除去率	33		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34	X. 管理的事項に関する項目	43
1. 警告内容とその理由	34	1. 規制区分	43
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	34	2. 有効期間又は使用期限	43
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	34	3. 貯法・保存条件	43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	34	4. 薬剤取扱い上の注意点	43
5. 慎重投与内容とその理由	34	5. 承認条件等	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35	6. 包 装	43
7. 相互作用	35	7. 容器の材質	44
(1) 併用禁忌とその理由	35	8. 同一成分・同効薬	44
(2) 併用注意とその理由	36	9. 国際誕生年月日	44
8. 副作用	36	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
(1) 副作用の概要	36	11. 薬価基準収載年月日	44
(2) 重大な副作用と初期症状	36	12. 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	44
(3) その他の副作用	37	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	44
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	38	14. 再審査期間	45
(5) 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	38	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	38	16. 各種コード	45
9. 高齢者への投与	38	17. 保険給付上の注意	45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39		
11. 小児等への投与	39	XI. 文 献	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39	1. 引用文献	46
		2. その他の参考文献	48
		XII. 参考資料	49
		1. 主な外国での発売状況	49
		2. 海外における臨床支援情報	49
		XIII. 備 考	51
		その他の関連資料	51

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1961年、Randallらによりクロルジアゼポキシドに精神安定作用、筋弛緩作用、抗痙攣作用及び馴化作用があることが見出され、それを契機とした研究の成果として、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤が多数開発された。クロルジアゼポキシド及びジアゼパムは精神安定剤として臨床使用されていたが、ニトラゼパムは精神安定作用のほかにヒトにおいて強い催眠作用を示すことが見出され、ヨーロッパを中心に主として催眠剤として臨床展開され、市販に供された。薬理的には、視床下部、大脳辺縁系に抑制的に作用し、作用発現までの時間が短いこと、速やかに深睡眠に入ること、覚醒系をブロックしないことなどが示された。臨床的には各科領域において試用され、ほぼ期待に添う結果が得られ、本邦では1967年2月「ネルボン錠」、「ネルボン錠10mg」、「ネルボン散」として製造販売承認された。なお、1968年7月に「麻酔前投薬」、1971年8月に「異型小発作群、焦点性発作」の効能・効果が追加承認されている。

不眠症に対する睡眠薬としての再評価が行われた結果、1976年7月、効能・効果が不眠症として統一された。また、1997年6月、麻酔前投与に係る用法・用量の表現がより適切なものに改められた。

医療事故防止対策として2001年7月「ネルボン錠」は「ネルボン錠5mg」に、2006年1月「ネルボン散」は「ネルボン散1%」にそれぞれ販売名が変更された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 自然に近い睡眠が得られる。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 投与後通常15～45分程度で入眠し、持続も約6～8時間と自然の睡眠のサイクルに類似のパターンを示す。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(3) 総症例3,847例中705件（18.33%）に副作用が認められた。その主なものはふらつき（4.37%）、けん怠感（3.98%）、眠気・残眠感（3.59%）、口渇（1.91%）等であった。〔再評価結果〕

重大な副作用としては頻度は不明であるが、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、黄疸が報告されている。また類薬で一過性前向性健忘、もうろう状態が報告されている。

（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ネルボン[®]錠 5mg

ネルボン[®]錠 10mg

ネルボン[®]散 1%

(2)洋名

NELBON[®] Tablets 5mg

NELBON[®] T Tablets 10mg

NELBON[®] Powder 1%

(3)名称の由来

睡眠導入剤として良き（仏語：bon）ねむり睡眠（寝る）をもたらすという意味を含ませている。

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）

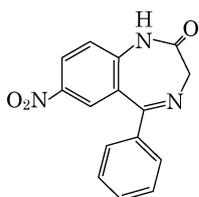
Nitrazepam（INN）

(3)ステム

ジアゼパム誘導体の同類薬に分類されている。：-azepam

二酸化窒素誘導体：nit-

3. 構造式又は示性式



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）

7-Nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CS-275

略号：NZP

7. CAS 登録番号

146-22-5

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。

溶解度（37℃）

pH1.2	2900 μ g/mL
pH4.0	56 μ g/mL
pH6.8	43 μ g/mL
水	44 μ g/mL

(3) 吸湿性

ほとんど吸湿しない。

相対湿度 100%、室温の容器内で 1 ヶ月間保存する時、重量増加は 1%以下である。

(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

pKa1=2.8、pKa2=11.0

(6) 分配係数

（オクタノール/水）：125*

*) Colin-Dollery : Therapeutic Drugs 1991:N98-N100, Churehill Livingstone

(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

粉末状態において、光、温度及び湿度に対して比較的安定であり、定量値、TLC 像、UV スペクトルなどにほとんど変化を認めない。但し、曝光したものは外観がやや黄かっ色を帯びる。

水	37℃、3 時間で約 1%分解する。
液性（pH）	pH1.2、pH4.0 及び pH6.8 において、37℃、3 時間で、それぞれ約 53%、約 34%及び約 1%分解する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ニトラゼパム」による

4. 有効成分の定量法

日局「ニトラゼパム」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード	
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)		
ネルボン錠 5mg	素錠 (割線入)	白色		11.1	3.6	450	NF111
ネルボン錠 10mg							
ネルボン散 1%	粉末	白色	—			—	

(2) 製剤の物性

ネルボン散 1%

粒度分布：18号残留 0.0%

18号通過 30号残留 5%以下

安息角（落下角）：35°

比容積：静的 2.0mL/g

動的 1.6mL/g

(3) 識別コード

ネルボン錠 5mg・ネルボン錠 10mg

上記「IV.1(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠又は散 1g 中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ネルボン錠 5mg	ニトラゼパム（日局） 5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、 D-マンニトール、ポビドン、タルク、 ステアリン酸マグネシウム
ネルボン錠 10mg	ニトラゼパム（日局） 10mg	
ネルボン散 1%	ニトラゼパム（日局） 10mg	パレイショデンプン、トウモロコシ デンプン、乳糖水和物

(2) 添加物

上記「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量」参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ネルボン錠 5mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	ポリ袋・缶	変化なし
			PTP・アルミピロー・箱	

試験項目：外観、含量、溶出試験

ネルボン錠 10mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	60 ヶ月	PTP・アルミピロー・箱	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

ネルボン散 1%

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	褐色ガラス瓶・乾燥剤・箱	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

<参考情報>

無包装状態における安定性

ネルボン錠 5mg

	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
開始時	片面割線入りの白色の錠剤	99	9	5(4~5)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40°C	3 ヶ月	片面割線入りのわずかに微黄色の錠剤	変化なし	9	6(5~7)

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25°C/75%RH	3 ヶ月	片面割線入りのわずかに微黄色の錠剤	変化なし	4	7(7~8)

3) 光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
1,000lx (室温)	120 万 lx・hr	片面割線入りの微黄色から淡黄色の錠剤	変化なし	6	4(3~6)

ネルボン錠 10mg

	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
開始時	片面割線入りの白色の錠剤	98	6	5(4~5)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温 度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40℃	3 ヶ月	片面割線入りのわずかに微黄色の錠剤	変化なし	7	4(4~5)

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25℃/75%RH	3 ヶ月	片面割線入りのわずかに微黄色の錠剤	変化なし	4	6(5~6)

3) 光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性 状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
1,000lx (室温)	120 万 lx・hr	片面割線入りの微黄色から淡黄色の錠剤	変化なし	5	4(3~5)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ネルボン散 1%

最悪条件 30℃/92%RH、中間条件 20℃/75%RH、最良条件 5℃/52%RH 及び室温で経時的に観察し、配合変化（外観）の有無を判定。

●最悪条件で、変化が全く又はほとんど認められなかったもの

解熱・鎮痛剤	アセチルサリチル酸
抗ヒスタミン剤	アレルギン散
催眠・鎮静・鎮痙剤	フェノバルビタール散、プロモバレリル尿素、パパペリン塩酸塩
鎮咳・去痰剤	ジヒドロコデインリン酸塩散、デキストロメトルファン臭化水素酸塩散
強心剤	カフェイン
制酸剤	アドソルビン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム
消化剤	タカヂアスターゼ*
消化性潰瘍治療剤	メサフィリン散、キャベジンU散、ロートエキス散
ビタミン剤	アスコルビン酸細顆粒*
肝臓疾患治療剤	リバオール散
抗生物質・化学療法剤	スルファジメトキシム、イソニアジド、ピラマイド
ホルモン剤	プレドニゾロン散

*単味でも外観の変化は配合品と同程度である。

7. 溶出性

ネルボン錠 5mg・10mg

局外規「ニトラゼパム錠」溶出試験による

ネルボン散 1%

局外規「ニトラゼパム散」溶出試験による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応（水酸化ナトリウム試液による）

(2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 不眠症

2. 麻酔前投薬

3. 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

焦点性けいれん発作、精神運動発作、自律神経発作等

2. 用法及び用量

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を就寝前又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。

解説：2007年3月に米国において、催眠鎮静剤の全製造業者に対して、睡眠随伴症状(夢遊症状等)に関する表示を強調するよう指示が出された。日本においても、同種医薬品において同様のリスクが考えられるため記載した。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

1. 不眠症^{1,2,3)}

内科、外科、精神科領域疾患における情動障害による睡眠障害を対象に、ニトラゼパムを投与(大部分が5～10mg)し、入眠時間、睡眠持続時間、睡眠状態等各項目から総合判定が行われた結果、73.3%(77/105)に効果が認められた。また各種睡眠障害を対象とした比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められた。

2. 麻酔前投薬⁴⁾

外科、麻酔科における手術前後及び手術の不安等からくる不眠、手術前緊張等を対象に前投薬した場合、88.3%(121/137)に効果が認められた。

3. てんかん^{5,6)}

異型小発作群、焦点性発作等のてんかん発作に対し、半数以上〔異型小発作群 53.3%(56/105)、焦点性

発作 55.2% (48/87)] に発作の減少ならびに完全抑制が認められた。有効例における効果の発現は、多くは 1~2 週で発作が消失しており、また脳波異常所見、特に hypsarrhythmia の改善が認められた。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

臨床効果

不眠症

対 象	投与法	投与量 (mg)	例数	著効	有効	やや有効	無効	文献
内科的疾患を有し、不眠を訴える者	就眠 30 分前に 1 日 1 回 5mg、無効例に 10、15mg 投与、投与回数は 1~65 回	5	34	9	17	6	2	3
		10	1			1		
		15	1	1				
内科的疾患で不眠を訴える入院及び外来患者	原則として就寝 1 時間前に内服、投与期間は 1~14 日	2.5	1	1				7
		5	20	6	6	1	7	
		10	2		2			
入院及び外来通院中の患者のうち不眠を訴える者	5~15mg を 1 回量として就寝前に投与した。使用回数は 1~60 回	5	6		2	2	2	未発表
		10	9		7	2		
		15	1		1			
外来患者及び入院患者で睡眠障害を示す者	症状の程度に応じて 5~20mg を夜間就寝前に頓用した。1~14 回投与	3.8	1		1			8
		5	11	5	4		2	
		10	14	2	10		2	
		12.5	1		1			
		15	1				1	
20	2		2					

麻酔前投薬

対 象	投与法・投与量 (mg)	例数	著効	有効	やや有効	無効	文献
全身麻酔下で手術を行った症例	前夜就眠時 5mg、手術 1.5 時間前 15mg 服用	50		58		2	9
	前夜就眠時 5mg、手術 1.5 時間前 10mg 服用	10					
	前夜就眠時 10mg、手術 1.5 時間前 10mg 服用	20		20	0		
各種の手術の予定された患者	手術前夜、午後 9~10 時頃に 10mg 内服	57		43		14	未発表

平常と同程度以上眠った場合を有効とし、それ以外を無効と判定して集計した。

対 象	投与法	結 果		
各科全身麻酔症例 50 例 ⁴⁾	手術前夜就寝前にニトラゼパム 10mg を経口投与。起床時の調査。	手術前夜の入眠時間		
		すぐ眠れた	27 例	54%
		平常とかわらない	14 例	28%
		なかなか眠れず	9 例	18%
		手術前夜の睡眠状態		
		よく眠れた	25 例	50%
		平常と同じくらい	20 例	40%
		平常より眠れず	5 例	10%
		朝の覚醒状態		
		気分爽快	7 例	14%
		平常とかわらない	43 例	86%
		気分が悪い	0 例	0%

てんかん

発作形態		投与法	投与量 (mg/日)	例数	著効	有効	やや 有効	無効 不変	文献
異型 小発作群	點頭てんかん	1日 5mg 食後服用より始め、経過により 10mg、15mg と増量する方法と、始めから 10~15mg を朝、夕 2 回に分服する方法によった。投与期間は 2 週間単位で経過観察し、原則として長期持続投与した。	10	2		1		1	10
	ミオクロヌス発作		10	2		1			
	失立発作		15	1		1		1 (悪化)	
焦点性 発作	焦点性けいれん 発作		5	1	1				
	精神運動発作		2.5	5		1		1 (悪化)	
			5		2	1			
			10		3	2	1 1 (悪化) 3		
自律神経発作	5		23	5	8	2	1 (悪化)		
				10	3	2	1 (悪化)		
				15	2	1 (悪化)			
意識消失発作	5	8	2	1		1 (悪化)			
10	1			1 (悪化)					
15	2								
異型 小発作群	點頭てんかん	乳児 0.3mg、幼児 0.5mg から始めて 0.1mg 宛増量。学童以上 1mg から始めて 0.2mg 宛増量。15 歳以上 3mg から始めて 1mg まで増量。従来使用してきた抗てんかん薬剤に加えて使用。観察期間 3~8 ヶ月。	0.4	10	1	1			
			1		1				
			2		1				
			3		1				
			3.3		1				
			3.5		1				
4			1						
5			1						
8	1								
ミオクロヌス発作	0.5		5	2	1				
	0.6	1							
失立発作	1	1	1						
焦点性 発作	焦点性けいれん 発作	4	0.6	4	1	1			
			1		1				
			1.4		1				
	精神運動発作		3	15	1	2	2	3 1 1	
			0.6		2			1	
			1		2			1	
2	1								
3	2								
5	1								
8	1								

発作形態		投与方法	投与量 (mg/日)	例数	著効	有効	やや 有効	無効 不変	文献
異型 小発作群	點頭てんかん	1日量1.25~25mgを原則として食後分服、投与期間は3日~38週(約半数は20週以上)。従来使用してきた抗てんかん剤を中止せず追加投与。	5	1		1			11
	ミオクロヌス発作		5 10 ~15 20~25	9	1	2	1 1 1	1 (悪化) 1	
	失立発作		5 10 12.5	4	1		1 1	1	
焦点性 発作	焦点性けいれん 発作		2.5 7.5 10	4		1 2		1	11
	精神運動発作		1.25 5 7.5 10 15	18		1	2 1	1 2 1 3 1 (悪化)	
異型 小発作群	點頭てんかん	体重1kgあたり1mgになるまで、数日から2週間の間隔で少量より漸次増量した。投与期間は概ね2~8ヵ月。	多くは5~ 7.5mg	12	6		5	1	6
	ミオクロヌス発作			1				1	
	焦点性けいれん 発作			6		1	5		
	精神運動発作			2		1	1		
異型 小発作群	點頭てんかん	既に使用している薬剤に併用して、1歳未満2~4mg、1~3歳未満3~5mg、3~5歳未満5~7mg、5歳以上5~10mg、と年齢に応じ、相当する量で投与開始し、無効又は効果不十分の場合は、1~2mgずつ段階的に増量。治療期間は大多数が3~6ヵ月。		35	12	7	4	12	12
	ミオクロヌス発作			5			2	3	
	失立発作			1	1				
異型 小発作群	點頭てんかん	0.1~1mg/kg。 投与期間は1ヵ月~1年2ヵ月。	0.2mg/kg	15	3	3		1 1 1 1	13
			0.3mg/kg						
			0.4mg/kg						
			0.5mg/kg						
			0.6mg/kg						
			0.7mg/kg						
	1.0mg/kg								
失立発作	0.2mg/kg	1	1						

- 3) 新城之介ほか:内科領域における各種不眠障害に対する Nitrazepam (ネルボン) の使用治験 (社内資料)
- 4) 久保 脩ほか:外科 1968;30(2):204-206
- 5) 石橋泰子ほか:小児の精神と神経 1968;8(3):189-192

- 6) 福島 裕ほか：脳と神経 1968;20(12):1297-1301
- 7) 村尾 覚、片山宗一：新薬と臨床 1967;16(1):23-25
- 8) 杉田 力、石川一郎：精神医学 1967;9(9):682-688
- 9) 阿部光正ほか：新薬と臨床 1966;15(12):1579-1581
- 10) 田中和子ほか：難治性てんかんおよびその境界疾患における Nitrazepam の使用経験（社内資料）
- 11) 田所靖男：精神医学 1968;10(12):996-1000
- 12) 加藤昌弘ほか：小児科臨床 1968;21(3):353-355
- 13) 埜中征哉、上野留夫：小児科診療 1968;31(9):1283

注) 本剤の承認効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

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

焦点性けいれん発作、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を就寝前又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。

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

- 2) 比較試験

プラセボとの比較検討ではニトラゼパム1回量5～20mg（5mgと10mgが大多数）と比較されており、効果の判定は入眠に要する時間（寝つき）、睡眠（持続）時間、睡眠時間（熟眠効果）、途中覚醒、又は鎮静効果（主として麻酔前投薬として使用の場合）等から、またこれら各項目の総合効果及び医師、看護師、患者の評価に基づいて行われており、プラセボと比較して明らかな有意性が認められている。また、標準薬との比較検討ではニトラゼパムとジアゼパム、ヒドロキシジンなどとの比較検討が行われている。

対 象	投与法	結 果																				
入院及び外来通院中の患者 27 例 ¹⁴⁾	使用量は 10mg を 1 回量とし、就寝前に服用させ、連日又は不眠時頓用的に用いた。	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニトラゼパム投与群</td> <td>18</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>プラセボ投与群</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>9</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>27</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> <p>ニトラゼパム投与群とプラセボ群との有効率の差の検定を行うと χ^2 検定 $\chi^2=9.88$ $P<0.01=9.21$ 危険率 1% で有意差が認められた。</p>		有効	やや有効	無効	計	ニトラゼパム投与群	18	4	1	23	プラセボ投与群	9	5	9	23	計	27	9	10	46
	有効	やや有効	無効	計																		
ニトラゼパム投与群	18	4	1	23																		
プラセボ投与群	9	5	9	23																		
計	27	9	10	46																		
神経精神科開放病棟における入院患者 17 名(延べ 108 例) ¹⁵⁾	二重盲検法 同一患者が、ある時はニトラゼパム (10mg) を、他のときはプラセボを与えられるというように、無作為な交差計画に従った。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 入眠効果 入眠までの時間が、プラセボのそれより短いという結論を導くことはできなかった。 2. 睡眠持続効果 9時間以上の睡眠持続効果に関しては、プラセボ効果以上の薬効を有するといえる。(P>0.05) 3. 熟眠効果 χ^2 検定で 5%水準で本剤が熟眠効果を有するという結果を得た。 																				
内科入院患者中不眠を訴える諸種疾患患者 24 例 ¹⁶⁾	就寝 1 時間前に服用 初回プラセボ投与以後、プラセボ又はニトラゼパム 5mg、クロスオーバー、計 4~7 日、1 日毎効果判定。	<p>総合判定 有効率 91.7%</p> <p>著効：8 ニトラゼパム以外では睡眠がまったく十分でない。 有効：11 ニトラゼパムで有効であるが、一度効果を得るとプラセボでも少し効果有り。 やや有効：3 ニトラゼパム投与により睡眠を得ても熟睡までに至らない。 無効：2</p>																				
入院中の睡眠障害を有する患者 33 例、及び睡眠障害のない健康志願者 30 例 ¹⁷⁾	睡眠障害 ニトラゼパムのみ投与群 9 例、ニトラゼパム 5mg とプラセボのクロスオーバー 24 例 (就眠できない場合 5~10mg 追加投与) 健康志願者 ニトラゼパム 5mg 15 例、プラセボ 15 例	不眠患者では、プラセボ群に比べニトラゼパム群のほうが、就眠を早め、睡眠持続を長くする作用があった。 健康志願者では患者におけるほど、両群間に差なし。																				
機会的に不眠を訴える入院患者 34 例、及び不眠を主訴とし、他に軽い頭重感、不安、緊張、抑うつ気分を有するもの、習慣的不眠外来患者 27 例 ¹⁸⁾	入院患者に対して 1 回 10mg とし、平均 4 回投与。外来患者に対しては、連続投与とし、原則として 1 日 10mg 1 週間投与し、さらに就眠できないと訴えたものに、1 週間後に 5mg を追加し、最高 20mg までとした。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 入眠時間 機会的な不眠患者：平均するとニトラゼパム服用で 31.5 分、プラセボで 46.8 分。 習慣的不眠患者：投与前の入眠時間平均が 96.5 分、初回投与、投与量平均 11.3mg で 58.2 分、3 週目で投与量平均 15.2mg で 43.5 分。 2. 睡眠時間 機会的な不眠患者：プラセボより平均 1 時間 30 分の睡眠時間の延長がみられた。 習慣的不眠患者：投与前に比し初回投与で平均約 1 時間、3 週目でさらに 1 時間の延長が認められた。 3. 熟睡感 機会的な不眠患者：「非常にねぐるしい」プラセボ 6 例、ニトラゼパムなし。「よく眠れた」ニトラゼパム 87.7%。 習慣的不眠患者：投与前と初回時との比較 「非常にねぐるしい」47.9%から 8.9%に減少、「よく眠れた」13.1%から 52.2%に増加。 																				
口腔外科入院全身麻酔下で口腔外科手術を行った 150 例 ¹⁹⁾	5mg、10mg、15mg、プラセボを麻酔開始 1 時間半前に内服。平均 0.2~0.3mg/kg 小児、高齢者、poor risk には 0.2mg/kg 又はそれ以下。	ニトラゼパム使用群において血圧、脈拍数の変動は 10%内外。 呼吸抑制は観察されない。 手術前夜の投与により 70%に良好な入眠、睡眠を得た。 導入前の不安、興奮などは減少、麻酔の導入も円滑であった。 ニトラゼパム使用群において血圧、脈拍数の変動は 10%内外。																				

対 象	投与法	結 果																																																																																		
吸入麻酔による手術患者 89 例 (13 歳～72 歳) ²⁰⁾	二重盲検法 5mg、10mg、20mg のニトラゼパム又はプラセボを麻酔開始の 2 時間前に内服。	<p>催眠効果</p> <table border="1" data-bbox="810 315 1422 562"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">アトロピン非投与群</th> <th colspan="3">アトロピン併用群</th> </tr> <tr> <th>プラセボ</th> <th>5mg</th> <th>10mg</th> <th>プラセボ</th> <th>10mg</th> <th>20mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著効</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>有効</td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td></td> <td>9</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>やや有効</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> <td></td> <td>9</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>10</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>10</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>5mg の投与例では無効例が多く、10mg 以上では明らかに効果がみられた。10mg と 20mg との間には有意差はない。アトロピン投与群と非投与群の間にもほとんど差はみられない。</p> <p>鎮静効果</p> <table border="1" data-bbox="810 712 1422 958"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">アトロピン非投与群</th> <th colspan="3">アトロピン併用群</th> </tr> <tr> <th>プラセボ</th> <th>5mg</th> <th>10mg</th> <th>プラセボ</th> <th>10mg</th> <th>20mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著効</td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td></td> <td>4</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>有効</td> <td></td> <td>3</td> <td>5</td> <td></td> <td>8</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>やや有効</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>11</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>プラセボ群においても既に多少効果のある場合が多いが、5mg、10mg と増すに従って有効率も効果の程度も漸増することが認められた。10mg と 20mg との間に有意の差はない。</p>		アトロピン非投与群			アトロピン併用群			プラセボ	5mg	10mg	プラセボ	10mg	20mg	著効					1	2	有効			3		9	2	やや有効	1	4	7		9	4	無効	10	12	6	7	10	2		アトロピン非投与群			アトロピン併用群			プラセボ	5mg	10mg	プラセボ	10mg	20mg	著効			2		4	1	有効		3	5		8	2	やや有効	6	7	6	4	11	6	無効	5	6	3	3	6	1
	アトロピン非投与群			アトロピン併用群																																																																																
	プラセボ	5mg	10mg	プラセボ	10mg	20mg																																																																														
著効					1	2																																																																														
有効			3		9	2																																																																														
やや有効	1	4	7		9	4																																																																														
無効	10	12	6	7	10	2																																																																														
	アトロピン非投与群			アトロピン併用群																																																																																
	プラセボ	5mg	10mg	プラセボ	10mg	20mg																																																																														
著効			2		4	1																																																																														
有効		3	5		8	2																																																																														
やや有効	6	7	6	4	11	6																																																																														
無効	5	6	3	3	6	1																																																																														
術前検査で各種臓器に異常を認めていない全身麻酔例 32 例、局所麻酔例 29 例 (16～65 歳) ²¹⁾	術前夜及び麻酔導入前 2 時間に各 1 錠、更に麻酔導入 1 時間前にペチロルファン、アトロピン硫酸塩水和物或いは C-ノブロンを注射。二重盲検法により、プラセボとニトラゼパム 5mg、ニトラゼパム 5mg と 10mg を比較。	<p>前投薬の総合判定</p> <p>手術室入室時に効果が適度と判定された症例は、5mg 群、10mg 群が 60%であったのに対して、偽薬群では 20%であった。無効例は 5mg 群、10mg 群で 5～10%であったが、偽薬群では 40%であった。</p>																																																																																		

対 象	投与法	結 果																									
肝腎機能正常、 内分泌疾患及び ステロイド投与 歴の病歴のない 手術患者 69 例 ²²⁾	手術前日午後 8 時、及び手術 当日午前 7 時に経口投与（全 例に当日朝 8 時 30 分アトロ ピン 0.25mg ずつを静注及び 筋注し麻酔導入） 薬剤投与量 コントロール：薬なし プラセボ（ラクトース）：2 錠 ジアゼパム：0.2mg/kg ニトラゼパム：0.2mg/kg ヒドロキシジン：2.5mg/kg	術前の不安感（手術当日朝 8 時 30 分）																									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>まったく心 配でない</th> <th>やや心配</th> <th>非常に 心配</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>2 (18.2)</td> <td>7 (63.6)</td> <td>2 (18.2)</td> <td>11 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ジアゼパム</td> <td>12 (80.0)</td> <td>3 (20.0)</td> <td>0 (0)</td> <td>15 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ニトラゼパム</td> <td>11 (78.6)</td> <td>3 (21.4)</td> <td>0 (0)</td> <td>14 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ヒドロキシジン</td> <td>7 (50.0)</td> <td>6 (42.9)</td> <td>1 (7.1)</td> <td>14 (100.0)</td> </tr> </tbody> </table>		まったく心 配でない	やや心配	非常に 心配	計	プラセボ	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	11 (100.0)	ジアゼパム	12 (80.0)	3 (20.0)	0 (0)	15 (100.0)	ニトラゼパム	11 (78.6)	3 (21.4)	0 (0)	14 (100.0)	ヒドロキシジン	7 (50.0)	6 (42.9)	1 (7.1)	14 (100.0)
			まったく心 配でない	やや心配	非常に 心配	計																					
		プラセボ	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	11 (100.0)																					
		ジアゼパム	12 (80.0)	3 (20.0)	0 (0)	15 (100.0)																					
		ニトラゼパム	11 (78.6)	3 (21.4)	0 (0)	14 (100.0)																					
		ヒドロキシジン	7 (50.0)	6 (42.9)	1 (7.1)	14 (100.0)																					
		()内は%																									
		術前の傾眠状態（手術当日朝 8 時 30 分）																									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>I 度</th> <th>II 度～IV 度</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>11 (100.0)</td> <td>0 (0)</td> <td>11 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ジアゼパム</td> <td>8 (53.3)</td> <td>7 (46.7)</td> <td>15 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ニトラゼパム</td> <td>2 (14.3)</td> <td>12 (85.7)</td> <td>14 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ヒドロキシジン</td> <td>6 (42.9)</td> <td>8 (57.1)</td> <td>14 (100.0)</td> </tr> </tbody> </table>		I 度	II 度～IV 度	計	プラセボ	11 (100.0)	0 (0)	11 (100.0)	ジアゼパム	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (100.0)	ニトラゼパム	2 (14.3)	12 (85.7)	14 (100.0)	ヒドロキシジン	6 (42.9)	8 (57.1)	14 (100.0)					
	I 度	II 度～IV 度	計																								
プラセボ	11 (100.0)	0 (0)	11 (100.0)																								
ジアゼパム	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (100.0)																								
ニトラゼパム	2 (14.3)	12 (85.7)	14 (100.0)																								
ヒドロキシジン	6 (42.9)	8 (57.1)	14 (100.0)																								
()内は%																											
注) I 度：覚醒しておりまったく眠くないと答える II 度：覚醒しているが少し眠いと答える III 度：目をとじているが応答がはっきりしている IV 度：刺激すれば目覚めるが応答不確実																											
前夜の睡眠状態																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>眠れなかつ た (-)</th> <th>少し眠れた (+)</th> <th>よく眠れた (++)</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>6 (54.6)</td> <td>3 (27.3)</td> <td>2 (18.1)</td> <td>11 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ジアゼパム</td> <td>0 (0)</td> <td>5 (33.3)</td> <td>10 (66.7)</td> <td>15 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ニトラゼパム</td> <td>0 (0)</td> <td>3 (21.4)</td> <td>11 (78.6)</td> <td>14 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>ヒドロキシジン</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (7.1)</td> <td>13 (92.9)</td> <td>14 (100.0)</td> </tr> </tbody> </table>		眠れなかつ た (-)	少し眠れた (+)	よく眠れた (++)	計	プラセボ	6 (54.6)	3 (27.3)	2 (18.1)	11 (100.0)	ジアゼパム	0 (0)	5 (33.3)	10 (66.7)	15 (100.0)	ニトラゼパム	0 (0)	3 (21.4)	11 (78.6)	14 (100.0)	ヒドロキシジン	0 (0)	1 (7.1)	13 (92.9)	14 (100.0)		
	眠れなかつ た (-)	少し眠れた (+)	よく眠れた (++)	計																							
プラセボ	6 (54.6)	3 (27.3)	2 (18.1)	11 (100.0)																							
ジアゼパム	0 (0)	5 (33.3)	10 (66.7)	15 (100.0)																							
ニトラゼパム	0 (0)	3 (21.4)	11 (78.6)	14 (100.0)																							
ヒドロキシジン	0 (0)	1 (7.1)	13 (92.9)	14 (100.0)																							
()内は%																											
注) (-) 睡眠時間 2 時間以下 (+) 睡眠時間 3 時間～5 時間 (++) 睡眠時間 6 時間以上																											
各項につきジアゼパム、ニトラゼパム、ヒドロキシジンをそれぞれプラセボと比較し、危険率 5%の χ^2 検定を行った結果、ジアゼパム及びニトラゼパムはプラセボに比し有意な前夜の睡眠効果、有意な術前の不安感除去及び有意な傾眠効果をもたらしたが、ヒドロキシジンでは不安感には有意差は認められなかった。																											

- 14) 川上保雄、遠山啓一郎：Nitrazepam（ネルボン）の使用例（社内資料）
- 15) 矢幅義男ほか：精神医学 1967;9(9):677-681
- 16) 三宮茂人：ネルボンの使用経験（社内資料）
- 17) 桜井凶南男ほか：脳と神経 1967;19(11):1161-1165
- 18) 切替辰哉ほか：薬物療法 1968;1(4):447-450
- 19) 西 正勝：新歯潮 1968;2(12):445-449
- 20) 逸見 稔ほか：新薬と臨床 1968;17(5):622-624
- 21) 高北義彦ほか：新薬と臨床 1968;18(2):198-202
- 22) 尾山 力、高沢頼子：治療 1969;51(3):619-623

注) 本剤の承認用法・用量は以下のとおりである。

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を就寝前又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。

3) 安全性試験

依存性

厚生省モニター報告*)

症例	患者	原疾患	使用方法	症 状
1	45 女	抑うつ状態	1 日 5mg、 約 20 錠	幻視、興奮、多量の発汗、手指の振戦、筋攣縮、独り言などの禁断症状、この症状が 2～3 時間続く
2	37 男	不眠	1 日 10mg を 5 年 9 ヶ月、約 17g 使用	筋間代痙攣、協調運動の軽度障害、深部知覚障害、怒りっぽい、などの禁断症状が出現し、投与中止後 3 週間持続

*) 医薬品副作用情報 No.11 1975, 厚生省薬務局

禁断症状症例概要²³⁾

症例	年齢・性	既往症 合併症	服用量 mg/日	服用期間	禁断症状	
					神経症状	精神症状
1 入院	27 女	薬物乱用	60 (3 ヶ月)	1 年 1 ヶ月	痙攣発作 2 回	幻覚、不眠、せん妄状態
2 入院	41 男	アルコール症	50	4 年	(1 回目) +* (2 回目) 発現なし (3 回目) +*	幻覚、せん妄状態 発現なし 幻覚、せん妄状態
3 外来	32 女	特記すべきことなし	10～15	1 年	著明な異状所見認めず	不眠、不安、 焦燥感
4 外来	36 男	薬物乱用	30	5 年	異常所見認めず	発現認めず

*：手指振戦、筋攣縮

23) 多賀谷正順、越野好文：日本医事新報 No.2896, 1979:43-47

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン誘導体

トリアゾラム、ゾピクロン、ミダゾラム、プロチゾラム、ロルメタゼパム、フルニトラゼパム、ニメタゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、クアゼパム、ハロキサゾラム等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位 ^{24,25,26)}

脳内の特に大脳辺縁系に存在する抑制性アミノ酸であるγ-アミノ酪酸 (GABA) のシナプス後膜に存在する作用部位 GABA_A 受容体 Cl⁻チャネル複合体上のベンゾジアゼピン部位に結合する。

作用機序 ^{24,25)}

ベンゾジアゼピン誘導体はその受容体に結合することにより、GABA の GABA 受容体への親和性を増大させて Cl⁻チャネルの開口頻度を増加させ、Cl⁻透過性の亢進、シナプス後膜の過分極を經由して、神経抑制性に働き、鎮静、催眠、抗不安、筋弛緩、前行性健忘、抗痙攣作用などを示す。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1. 睡眠作用

(1) 本剤は大脳辺縁系（特に扁桃核、海馬）ならびに視床下部にその作用点があるとされており（ネコ及び家兎による実験）、情動障害をとり除いて覚醒賦活系への余剰刺激伝達を遮断して睡眠状態に導く ^{27,28,29)}。

1) ニトラゼパムのデカメトニウム不動化ネコにおける視床下部電気刺激による昇圧反応に対する抑制作用及び腸管運動抑制に対する遮断作用の ED₅₀ 値はそれぞれ 0.30±1.3mg/kg i.v. (n=9、mean±S.E.)、及び 0.50±1.5 mg/kg i.v. (n=10、mean±S.E.) であった ²⁷⁾。

デカメトニウム不動化ネコにおける視床及び皮質電気刺激の後発放電に対する閾値に対して、ニトラゼパムは視床の閾値は高めるが、皮質の閾値は高めなかった ²⁷⁾。

用量 (mg/kg i.v.)	後発放電に対する閾値 (mA、mean±S.E.)	
	視床	皮質
1	+13.3±3.0 (n=3)	-0.17±0.31 (n=3)

デカメトニウム不動化ネコにおける扁桃核電気刺激によって生ずる後反射誘発閾値に対して、ニトラゼパムはこの閾値を 1%の危険率で有意に高め、また尾状核、中隔部に及ぼす影響はなかった ^{30,31)}。

n	用量 (mg/kg i.v.)		閾値 (mAmp) 、mean±S.E.		
			尾状核	中隔	扁桃核
9	生理食塩水	平均投与前値	3.37±0.434	2.35±0.618	1.95±0.274
		投与による変動	-0.412±0.196	-0.125±0.073	-0.125±0.112
3	10		-0.35±0.05	+0.90±1.00	+2.67±1.40

2) ウサギ覚醒時の中脳網様体電気刺激による覚醒反応に対し、ニトラゼパムは新皮質よりも海馬における刺激閾値を高めた²⁸⁾。

用量 (mg/kg i.v.)	覚醒反応に要した刺激閾値 (対照群=100%)	
	新皮質	海馬
0.81	155 (n=3)	197 (n=3)
1.25	171 (n=5)	271 (n=4) * (n=1)
2.5	229 (n=5)	282 (n=4) * (n=1)

* 最も強い刺激時においても典型的な海馬覚醒反応 (θ-リズム) は起こらなかった。

(2) 本剤によって得られる睡眠は、脳波的にも、また外来刺激による覚醒反応の様相 (ラットによる実験)³²⁾ならびにヒトでの睡眠ポリグラフ³³⁾からみても自然睡眠に近いものである。

1) 慢性植込電極ラットの睡眠実験において、自然睡眠とニトラゼパム投与時の筋緊張、電気刺激、音響刺激に対する網様体の反応などを比較した結果、自然睡眠とニトラゼパムによって得られる睡眠とは高い類似性を示していた³²⁾。

	自然睡眠	ニトラゼパム (10mg/kg)
筋緊張	減少	明らかに減少
網様体の活性	僅かな減弱	僅かな減弱
網様体刺激反応閾値	1.4V	1.5V
電気刺激による網様体の覚醒反応	速やかに覚醒	速やかに覚醒
音響刺激による網様体の覚醒反応	速やかに覚醒	やや遅れて覚醒

2) 睡眠ポリグラフを指標とする検討

対象及び投与法	結果
健康男子 2例 ³³⁾ 就寝前に10mg ずつ8日間投与。 初日、4日目、8日目の睡眠状態を脳波、心拍、血圧の3点について終夜ポリグラフ的に観察記録。 投与中止後についても追究。	1) ニトラゼパムは作用機序及び脳波形に対する影響の点ではジアゼパムに類似している。しかし連続投与によって深睡眠の延長をみとめるようになる点、ジアゼパムと異った。 2) 他の睡眠薬に比し、入眠時の睡眠深度の増強は著しくないが、睡眠経過全体に対する作用は持続的であった。連続投与による慣れも他の睡眠薬が比較的早期に現われるのに比し、ニトラゼパムでは変化がおそくかつ少なかった。
健康女子 2例 ³⁴⁾ 就寝前に投与。 脳波、睡眠時間、心拍数、呼吸数、GSRなどの睡眠ポリグラフをプラセボ投与時と比較。	ニトラゼパム使用により睡眠時間が延長し、Spindle stage (注：紡錘波期、中等度睡眠期)が増加するが、睡眠の周期的変動や経過は自然睡眠に近い。 呼吸、心拍数、GSRなどには変化を来すが、自然睡眠時とほぼ同様である。 逆説相睡眠は不変か、やや増加の傾向を認める。
神経症性不眠 31歳 ³⁵⁾ ニトラゼパム5mgを投与し、睡眠ポリグラフを指標とし、クロルプロマジン、アモバルビタール、ジアゼパム、プラセボなどと比較。	1) ニトラゼパムは入眠状態を速やかに深睡眠に達する傾向が強いが、アモバルビタールのように急激に深睡眠にいたらしめないため、より自然の入眠状態に近いよう働く。 2) 中途覚醒を消失せしめ、自然の睡眠の周期的変動に近いものとし、逆説相睡眠の増加を来す。 3) 脈拍、呼吸に対してアモバルビタールが抑制的に働き、クロルプロマジンが増加させるがニトラゼパムはこれら脈拍、呼吸に対してはあまり変化を与えず、自然睡眠時と同じ変動を生ずる。

(3) 本剤は投与後通常 15～45 分程度で入眠し、持続も約 6～8 時間と自然の睡眠のサイクルに類似のパターンを示す^{1,2,3)}。

1) 入眠時間

不眠を訴える内科疾患 43 例にニトラゼパム 1 日 5～10mg を就寝前に投与した時の入眠までの時間は次のとおりであった¹⁾。

	入眠に要する時間		
	20 分以内	20 分～45 分	45 分以上
例 数	12 例	21 例	7 例
全投与例 40 例に対する%	30%	52.5%	17.5%

動脈硬化の存在を確認し不眠を訴える患者に就寝前 5mg を頓用、職業的緊張症例に 5mg 或いは 10mg を頓用、その他の疾患で比較的頑固な入眠障害を訴えた患者に使用した結果は次のとおりであった²⁾。

動脈硬化症例	入眠までの時間		職業的緊張症例	投与量	入眠までの時間	
	前	後			前	後
1	1 時間	15 分	1	5mg 10mg	1.5 時間	45 分 15 分
2	1 時間	10 分	2	5mg	45 分	30 分
3	1 時間	30 分	3	5mg	1 時間	20 分
4	1.5 時間	20 分	4	5mg	1 時間	5 分
5	1 時間	不定	その他疾患症例 5mg 7 日間持続		1 時間	30 分
6	1 時間	15 分	その他疾患症例 2		1 時間	15 分
7	45 分	20 分	その他疾患症例 3		1 時間	1 時間
8	30 分	30 分	その他疾患症例 4 2 週間持続		1 時間	15 分

2) 睡眠持続時間²⁾

内科的疾患を有し、不眠を訴えるもの 34 例に就眠 30 分前に 1 日 1 回 5mg を、無効例に 10mg 又は 15mg 投与した時（同一患者の投与回数は 1～65 回）の睡眠持続時間は次のとおりであった。

	睡眠持続時間			
	2 時間以上	4 時間以上	6 時間以上	8 時間以上
例 数	34 例	32 例	26 例	10 例
全投与例 34 例に対する%	100%	94%	76%	29%

2. 抗痙攣作用

マウスのペンテトラゾール、バメグライドなど薬物による間代性痙攣に対して抑制作用を示す^{36,37)}。

試験項目	ED ₅₀ (mg/kg, p.o.)
マウス最大電撃痙攣 ³⁶⁾ (30mA, 0.2sec)	30.6±3.7 (±S.E.)
マウス最小電撃痙攣 ³⁶⁾ (6mA, 0.2sec)	357
マウスペンテトラゾール痙攣 ³⁶⁾ (ペンテトラゾール 125mg/kg 皮下注)	0.69±0.1 (±S.E.)
マウスバメグライド痙攣 ³⁷⁾ (バメグライド 10mg/kg 腹腔内投与)	0.20 (95%信頼限界：0.13–0.30)
マウスピクロトキシン痙攣 (ピクロトキシン 10mg/kg 皮下注)	0.70

3. 静穏作用²⁹⁾

本剤には静穏作用（斗争マウス・粗暴サルに対する馴化作用）のあることが認められている。

肢を電気刺激して発現させたマウスの攻撃行動は、ニトラゼパム 5mg/kg を経口投与することによって抑制され、また攻撃的に振舞うサルに 0.125mg/kg を腹腔内投与した場合、運動機能に影響を与えることなく攻撃的行動が抑制された。

4. 筋弛緩作用²⁹⁾

本剤には筋弛緩作用のあることが認められている（マウス・ネコ）。

傾斜板上から半数のマウスが滑り落ちるのに要する用量（ED₅₀）は 15mg/kg 経口投与であり、ネコを除脳して生じる四肢強直に対しては 13mg/kg 静注により抑制された。

ラット脳粗シナプトソーム膜画分への³H-ジアゼパム結合に対するニトラゼパムの阻害 IC₅₀は 34nM であり³⁸⁾、ベンゾジアゼピン受容体への結合親和性の強さは筋弛緩作用、抗痙攣作用と相関することが知られている³⁹⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

本剤は投与後通常 15～45 分程度で入眠し、持続も約 6～8 時間と自然の睡眠のサイクルに類似のパターンを示す（「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」参照）

<参考：外国人データ>

「Ⅶ.1.(1)治療上有効な血中濃度」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

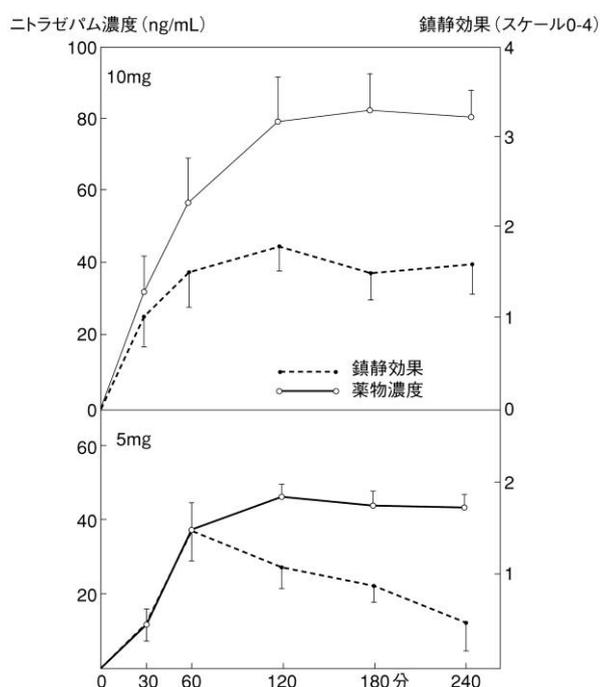
(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁴⁰⁾

健康成人にニトラゼパム 5mg あるいは 10mg を経口投与し、鎮静効果を指標に血中濃度との相関を調べたところ、投与後 4 時間までは血中濃度の上昇と共に薬効と相関したが、その後の経過時間では相関が認められなかった。

治療上有効な血中濃度を算出するのは難しいと推測される。



5mg、10mg のニトラゼパム投与後の主観的鎮静効果と血漿中ニトラゼパム濃度
Means±S.E.M で表示

(2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

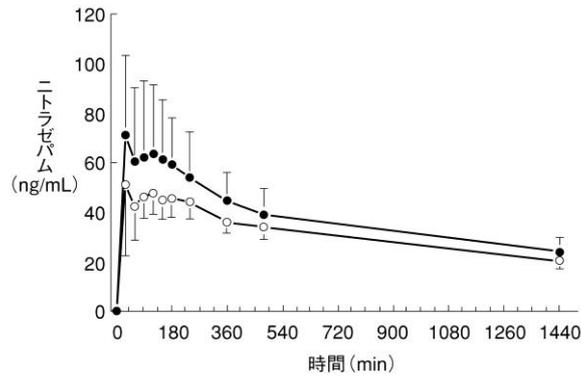
<参考：外国人データ>⁴¹⁾

ニトラゼパム 5mg 経口投与時、2 時間後 (0.5~4 時間) に最高血中濃度 11~66ng/mL を示す。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

日本人及び外国人⁴²⁾

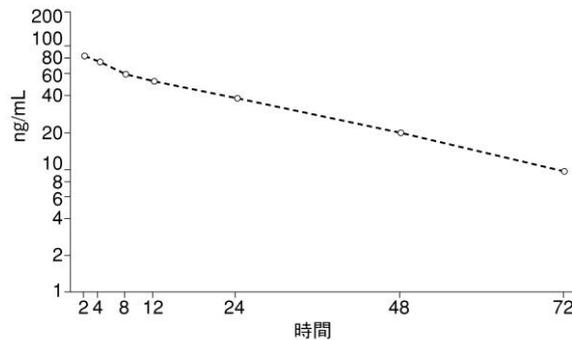
日本人及び白人の健康志願者各 8 例にニトラゼパム 5mg を経口投与した、無作為化二重盲検比較試験の結果によると、クリアランスがそれぞれ $0.91 \pm 0.165 \text{ mL/min/kg}$ 及び $1.17 \pm 0.492 \text{ mL/min/kg}$ 、 $t_{1/2}$ が 22.1 ± 4.96 時間及び 21.5 ± 7.51 時間と薬物動態学的パラメーターに有意差は認められていない。



日本人 (●) 及びヨーロッパ人 (○) 被験者における平均値±SD ニトラゼパム濃度-時間曲線

1) 健康成人<参考：外国人データ>⁴³⁾

健康成人 6 例にニトラゼパム 10mg を空腹時経口投与し、血漿中未変化ニトラゼパム濃度を蛍光法により測定した場合、速やかに吸収 (53~94%) され、未変化ニトラゼパムの血漿中濃度は投与後約 2 時間後には最高に達し、その時の血漿中濃度は平均 84ng/mL (68~108ng/mL) であった。

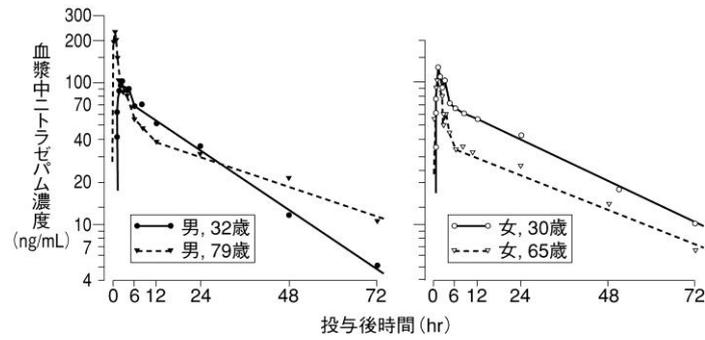


ニトラゼパム 10mg 経口投与後の血漿中濃度 (n=6)

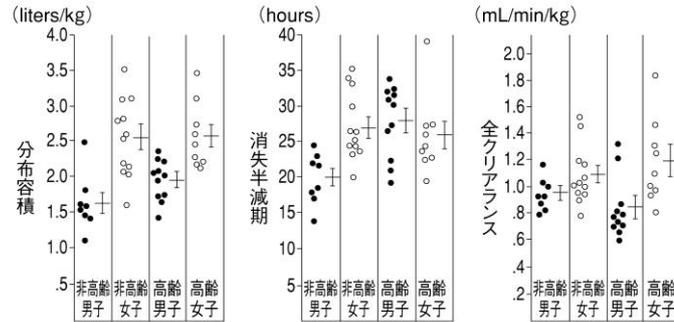
2) 高齢者との比較

①健康成人<参考：外国人データ>⁴⁴⁾

19~80 歳の健康成人男女 40 例に 10mg のニトラゼパムを空腹時 1 回経口投与し、経時的に採血して血漿中ニトラゼパム濃度をガスクロマトグラフィーで測定した結果は以下のとおりであり、ニトラゼパムのクリアランスに年齢の影響は少ないと考えられた。



典型的な非高齢男女、高齢男女におけるニトラゼパム血漿中濃度-時間曲線



年齢、性別の個別及び平均 (±SE) ニトラゼパム分布容積、消失 $t_{1/2}$ 及び全クリアランス

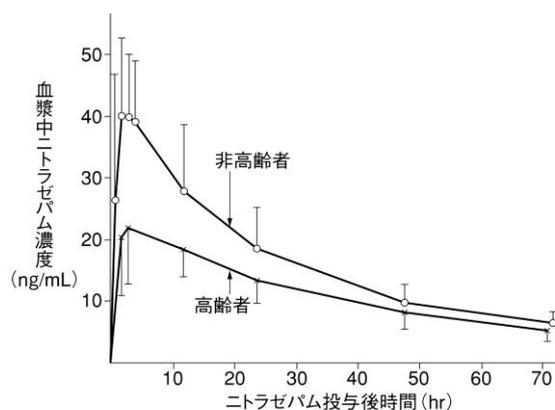
	非高齢男子 a)	非高齢女子 a)	高齢男子 b)	高齢女子 b)
被験者背景 n	8	12	11	9
年齢	35±1.6	27±1.9	67±1.9*	69±5.8*
全ニトラゼパム (遊離型+結合型) C_{max} (ng/mL)	161±27	101±12	164±24	138±12
T_{max} (hr)	0.84±0.16	2.4±0.5	0.81±0.11	0.9±0.3 [†]
消失 $t_{1/2}$ (hr)	20±1.3	27±1.4	28±1.5*	26±1.9
分布容積 L/kg	1.63±0.13	2.55±0.16	1.96±0.09 [†]	2.58±0.15
全クリアランス mL/min/kg	0.95±0.04	1.09±0.06	0.84±0.07	1.19±0.11

mean±SE. * $p < 0.01$, [†] $p < 0.05$ (Student's t test) 同一性の非高齢者との比較

a)非高齢男子/女子：19～44歳 b)高齢男子/女子：60～80歳

②疾患のある高齢者<参考：外国人データ>⁴⁵⁾

18～38歳(平均24.2歳)の健康志願者25例及び66～89歳(平均77.4歳)で脳卒中、心疾患、パーキンソン病、白血病、糖尿病などの疾患を有し、多剤治療中で入院の高齢不眠症患者12例に、5mgのニトラゼパムを健康志願者には午後8時、入院患者には午前8時に1回経口投与し、経時的に採血して血漿中ニトラゼパム濃度をガスクロマトグラフィーで測定した結果は以下のとおりであり、高齢患者では有意なβ相の消失半減期と分布容積の増加がみられた。



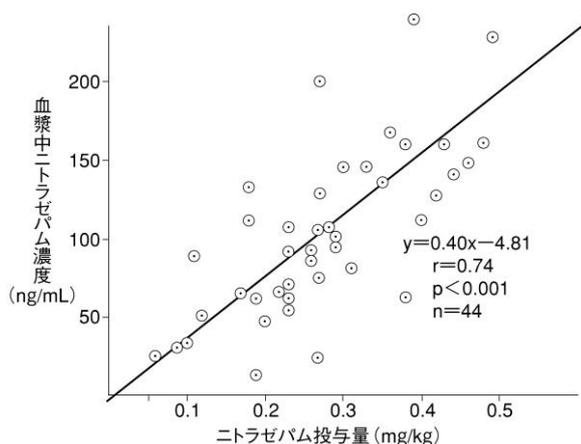
5mg 1 回経口投与後の高齢患者及び健康志願者における血漿中ニトラゼパム濃度 (ng/mL ; mean±SD)

	健康志願者	高齢患者	p
C_{max} (ng/mL)	39.9±12.7	21.8±9.2	<0.001
見かけの $V_{d\beta}$ (L/kg)	2.4±0.8	4.8±1.7	<0.001
$t_{1/2}$ (hr)	28.9±7.4	40.4±16.2	<0.01
全クリアランス (L/h)	4.1±2.0	4.7±1.5	N.S.
β 相消失曲線の傾き (h^{-1})	-0.0257±0.0074	-0.0198±0.0080	<0.05
AUC (ng·hr/mL)	1371±398	1079±295	<0.05

Mean±SD N.S.= not significant

3) てんかん児<参考：外国人データ>⁴⁵⁾

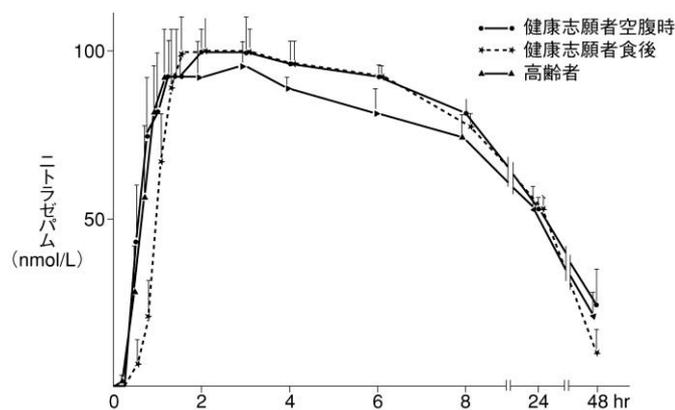
0.5～15 歳 (平均 6.6 歳) のてんかん児 44 例にニトラゼパムを 1 日 2 回或いは 3 回持続経口投与し、投与 8～14 時間後に採血して血漿中ニトラゼパム濃度をガスクロマトグラフィーで測定した場合、1 日投与量と血漿中濃度は相関していた。



ニトラゼパム連続投与中のてんかん児における 1 日投与量と血漿中ニトラゼパム濃度との関係

4) 食事の影響<参考：外国人データ>⁴⁶⁾

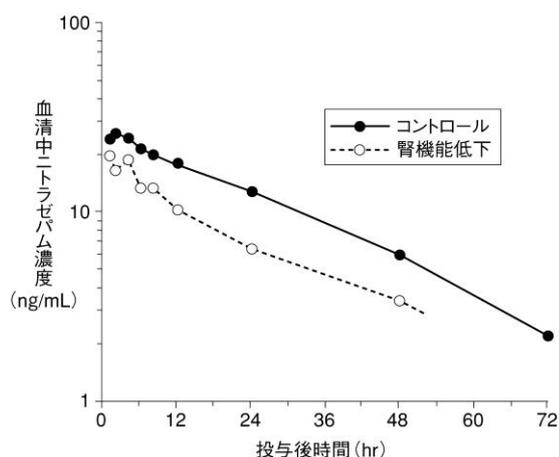
27～39 歳の健康志願者 8 例に空腹時又は食後、74 歳或いは 75 歳の高齢健康志願者 8 例に空腹時ニトラゼパム 5mg を経口投与し、経時的に血清中ニトラゼパム濃度をガスクロマトグラフィーで測定した結果は以下のとおりであり、個体間で C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-24h} を比較したが有意差は認められず、食事の影響は認められなかった。



高齢者 (▲—▲)、健康志願者空腹時 (●—●)、及び食後 (★---★)、条件における 5mg 投与後のニトラゼパム血清中濃度 (mean+SEM)

5) 腎機能低下患者<参考：外国人データ>⁴⁷⁾

8例の軽度～中等度の腎機能低下患者及び9例の腎機能正常者に空腹時1回ニトラゼパム5mgを経口投与し、経時的に血清中ニトラゼパム濃度をガスクロマトグラフィーで測定した結果は以下のとおりであり、軽度～中等度の腎機能低下はニトラゼパムの薬物動態学的パラメータに影響を及ぼさなかった。



腎機能正常コントロール被験者及び腎機能低下患者における平均ニトラゼパム濃度

	Mean±SE 値		Student's t 値
	コントロール	腎機能低下患者	
被験者背景 例数	9	8	
年齢 (歳)	63±6	74±7	1.14*
血清クレアチニン (mg/100mL)	1.05±0.06	2.39±0.24	5.68 (p<0.001)
全ニトラゼパム (遊離型+結合型) 消失 t _{1/2} (hr)	24.5±2.5	31.5±11.1	0.65*
分布容積 (L/kg)	3.61±0.58	4.16±0.32	0.80*
クリアランス (mL/min/kg)	1.71±0.2	4.21±2.3	1.15*

* Not significant

6) 肝機能低下患者<参考：外国人データ>⁴⁸⁾

22～49 歳の健康志願者 9 例、67～76 歳の高齢健康志願者 8 例、及び 39～66 歳のアルコール性肝硬変患者 12 例（全ビリルビン：13～416 μ mol/L、SGOT：12～97U/L、血清アルブミン：27～44g/L、プロトロンビン時間：12.8～22.6 秒）にニトラゼパムの 5.24mg を静注して薬物動態学的パラメータを比較した結果、アルコール性肝硬変患者の $t_{1/2}$ 、クリアランス、分布容積は健康志願者、高齢健康志願者に比較して有意差は認められず、血中ニトラゼパムの遊離体濃度は 35% 高値を示したものの有意差は認められていない。

	健康志願者	高齢健康志願者	肝硬変患者
消失 $t_{1/2}$ (hr)	25.3 \pm 3.3	37.8 \pm 13.8	30.5 \pm 9.3
V (L/kg)	1.89 \pm 0.25	2.93 \pm 1.17	2.17 \pm 0.59
全クリアランス (mL/min)	63 \pm 13	64 \pm 16	59 \pm 16
遊離薬物 (%)	13.0 \pm 1.8	13.9 \pm 1.1	18.9 \pm 4.3
遊離薬物クリアランス (mL/min)	489 \pm 100	456 \pm 103	320 \pm 83

Mean \pm SD

7) 反復投与<参考：外国人データ>⁴⁴⁾

21～33 歳（平均 24.6 歳）の健康志願者 11 例及び 73～94 歳（平均 80.8 歳）で脳卒中、心疾患、パーキンソン病、白血病、糖尿病などの疾患を有し、多剤治療中で入院の高齢不眠症患者 10 例、21～59 歳（平均 41.8 歳）の神経系疾患を有する不眠症患者 26 例、及び 0.5～15 歳（平均 6.6 歳）のてんかん児 44 例にニトラゼパム 5mg（てんかん児を除く）を反復経口投与した時の定常状態の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

	健康志願者	高齢患者	神経系疾患	てんかん児
投与期間	2 週間	2 ヶ月間	長期	長期
用量 (μ g/kg)	75.3 \pm 2.1	86.6 \pm 9.0	85.5 \pm 35.0	280 \pm 110
\bar{t}_{ss} (days)	～3.5	～7.5	—	—
\bar{C}_{ss} (ng/mL)	57 \pm 17	45 \pm 12	49 \pm 18	114 \pm 60
休薬後の $t_{1/2}$ (hr)	24.2 \pm 4.9	39.6 \pm 13.8	30.3 \pm 7.0 (n=4)	—

mean \pm SD \bar{t}_{ss} =定常状態に到達するに必要な時間 \bar{C}_{ss} =定常状態レベルで測定

—：未測定

(4)中毒域<参考：外国人データ>⁴¹⁾

中毒症状を示した患者（ニトラゼパム投与量 75～500mg、平均 200mg）の最高血中濃度（投与 2.5～12 時間後）は 143～1745ng/mL（平均 1160ng/mL）と報告されている。

(5)食事・併用薬の影響

「VII.1.(3) 4)食事の影響」、 「VIII.7.(2)併用注意とその理由」 参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

<参考：外国人データ>⁴⁹⁾

1.92h⁻¹

(21～30歳の健康成人男子志願者12例にニトラゼパム5mgを経口投与)

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁵⁰⁾

97±12% (mean±SD)

(23～27歳の健康成人男子志願者7例にニトラゼパム5mgを経口投与)

¹⁴C標識ニトラゼパムを静注、経口投与して求められた絶対的バイオアベイラビリティは約90% (54～93%)である⁴¹⁾。

(4)消失速度定数

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁴⁶⁾

32.0±7.2h⁻¹ (t_{1/2}=22.2±7.2hとして)⁴⁶⁾

(5)クリアランス

下記「VII.2.(6)分布容積」の項参照

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

対象 (外国人)	投与量・投与経路	クリアランス (mL/min)	分布容積 (L/kg)	文献
健康成人男子 (n=12)	5mg 経口	68	2.53	51
高齢者 (66～89歳、n=12)	5mg 経口	78.3±25	4.8±1.7	53
対照 (21～38歳、n=25)		68.3±33	2.4±0.8	
日本人健康志願者 (n=8)	5mg 経口	50.8±11.4 (mean±SD)	/	48
白人健康志願者 (n=8)		65.6±22.6 (mean±SD)		
腎機能低下患者 (血清クレアチニン=2.4mg/dL、n=8)	5mg 経口	281±149 (mean±SE)	4.16±0.32 (mean±SE)	49
正常者		111±15 (mean±SE)	3.61±0.58 (mean±SE)	
肝障害患者 (n=12)	5.24mg 静注	59±16 (mean±SD)	2.17±0.59 (mean±SD)	50

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(7)血漿蛋白結合率

80～90%^{43,47,50,*}

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-3733～C-3736, 廣川書店)

3. 吸 収

消化管からの吸収は良好で、投与量の約 80%が経口吸収される^{43,*}。

寄与は小さいものの腸肝循環の可能性も報告されている⁵²。

(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-3733~C-3736, 廣川書店)

4. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

インフォームドコンセントの得られたヒトについて、脳・血管関門 (BBB) 透過性をインディケータ希釈法により評価したところ、ニトラゼパムは有意に BBB を透過することが報告されている⁵⁵。

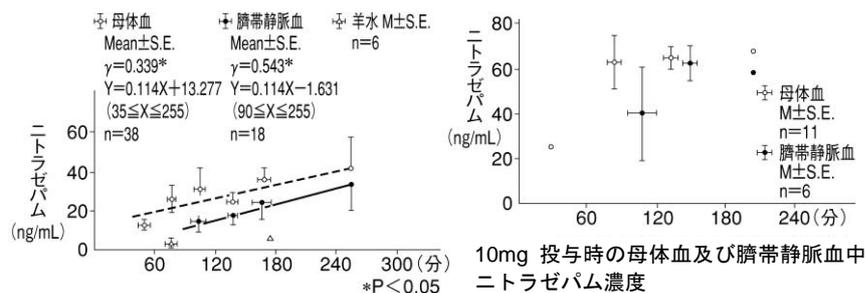
<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C-ニトラゼパム 30mg/kg を腹腔内投与 23 時間後における脳内分布については、「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照

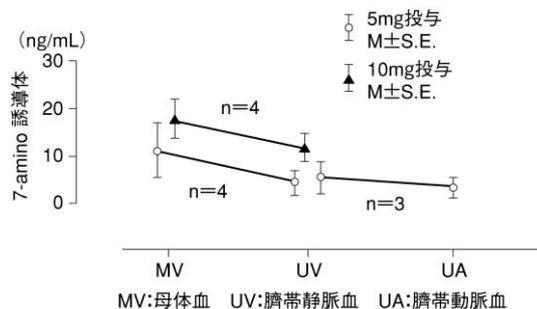
(2)血液—胎盤関門通過性

胎盤通過性

分娩時にニトラゼパム 5mg 及び 10mg を母体に投与した場合、投与後速やかに胎盤を通過し、5mg 投与では児に母体の約 8 割が、10mg 投与では 9.5 割が移行した。また、代謝物の 7-amino 誘導体にも胎盤通過性が認められた⁵⁴。



5mg 投与時の母体血、臍帯血及び羊水中ニトラゼパム濃度



母体血、臍帯血中 7-amino 誘導体濃度

<参考：外国人データ>⁵⁵

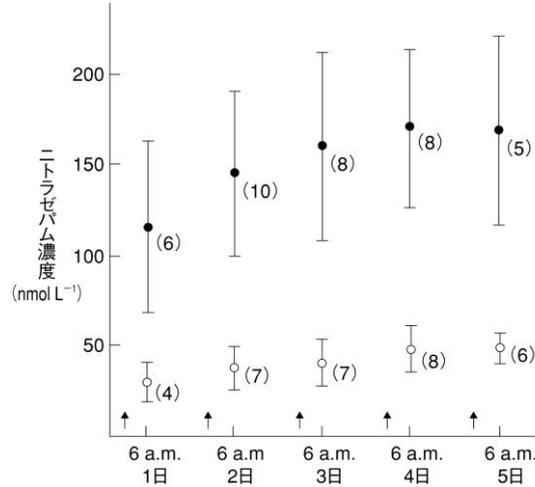
6 例の妊娠 14~17 週妊婦及び 12 例の 36~40 週妊婦にニトラゼパム 5mg を経口投与した結果、血中よりも低い移行性は認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁵⁶⁾

出産後の授乳婦 10 例にニトラゼパム 5mg を 1 日 1 回 5 日間毎夜経口投与した時の 6~8 時間後の乳汁中/血漿中ニトラゼパム濃度比は 0.27 ± 0.06 (mean \pm SD) であった。



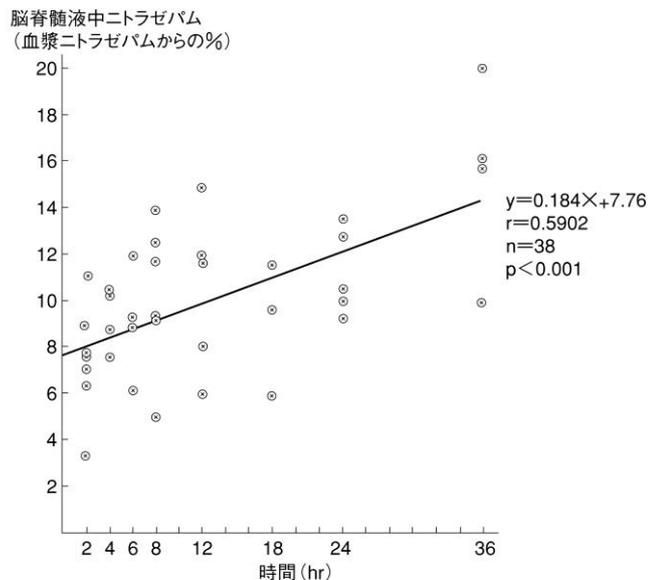
出産後 5 夜 5mg ニトラゼパム投与 (↑) 後の産婦からの血漿中 (●) 及び乳汁中 (○) ニトラゼパム濃度 (mean \pm SD) カッコ内は被験者数

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁵⁷⁾

種々の神経系疾患を有する患者 38 例にニトラゼパム 5mg を 1 回経口投与した時、4 時間後に最高脳脊髄液中濃度 3.0 ± 0.3 ng/mL (mean \pm SEM) を示し、脳脊髄液中/血漿中濃度比は 8.0% (2 時間) から 15.6% (36 時間) で、平均で血漿中濃度の約 10% であり、その値は血漿中遊離薬物濃度とほぼ一致した。



5mg 1 回経口投与後の血漿中ニトラゼパム濃度に対する脳脊髄液中濃度%の増加

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに 30mg/kg の ¹⁴C-ニトラゼパムを腹腔内投与した場合の 23 時間後におけるニトラゼパムの臓器内分布は以下のとおりであり、脳、脳脊髄液への移行性は比較的高い⁵⁸⁾。

肝臓	5.17 μ g/g	骨格筋（半膜様筋も含む）	0.63 μ g/g
肺臓	2.89	腎臓周囲脂肪組織	0.84
心臓	1.43	胃底部の筋肉	2.11
脾臓	2.18	胃内容物	17.00
脳	0.65	小腸内容物	63.14
腎臓	5.30	大腸内容物	340.43
下顎唾液腺	1.07	膀胱内容物	372.24
副腎	3.62	全血液	1.47
甲状腺	3.59	脳脊髄液	1.20
睾丸	1.08		

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位*)

生体内での代謝部位は大部分は肝であるが、一部は腸管壁で薬物代謝酵素により代謝される。

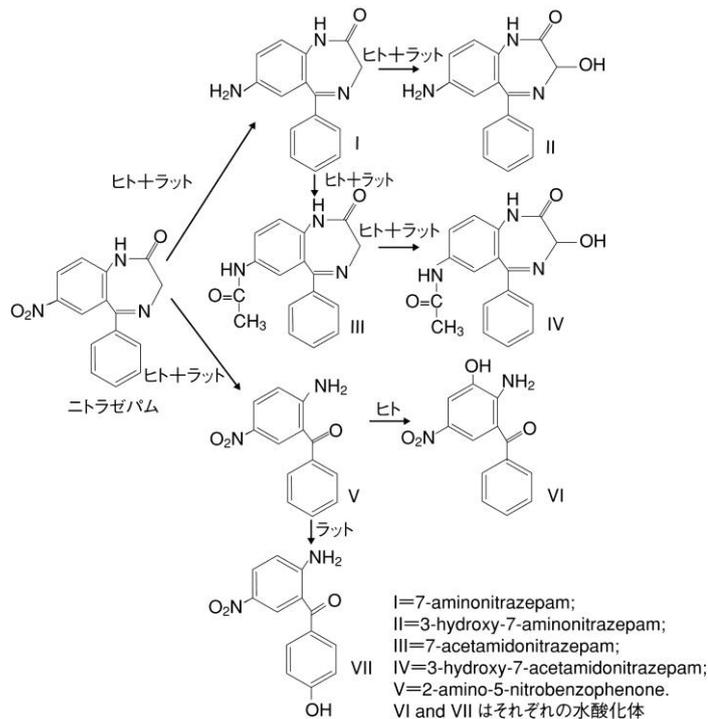
(* 第十七改正日本薬局方解説書 2016: C-3733~C-3736, 廣川書店)

<参考：ラット、モルモット、ウサギ、マウス>^{59,60)}

ラット主要組織の 1.15%KCl ホモジネートから調整された 9,000g 画分での 7-amino 誘導体への還元活性は、肝 (100%) で最も高く、以下腎 (12%)、心 (11%)、肺 (7%)、骨格筋 (6%)、脾 (3%)、脳 (0%) の順であった。ラット、モルモット、ウサギ、マウスの肝環流液の代謝物は 7-amino 誘導体で、その一部はさらに 7-acetamido 誘導体にまで代謝された。マウスでは 7-amino 誘導体は認められたが、7-acetamido 誘導体は認められなかった。

代謝経路^{40,58,61)}

ニトラゼパムをヒト、ラットに投与した時の代謝経路は次のとおりであり、7-amino 及び 7-acetamido 誘導体が主で、その他に 2-amino-5-nitrobenzophenone、3-hydroxy-7-aminonitrazepam と 3-hydroxy-7-acetamodonitrazepam に代謝される。2 例の健康成人 (女性) に ¹⁴C-ニトラゼパムの 4mg を経口投与した時、血漿中の全放射能の約 94% が未変化体と 7-amino 誘導体で、7-amino 誘導体の濃度は未変化体の約 1/6 と約半分であった (「VII.4.(2)血液-胎盤関門通過性」参照)。



(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ニトラゼパムはヒト肝ミクロソームによる代謝はわずかであり、ニトロ基の還元によるアミノ体の生成と、それに引き続くアセチル抱合が主代謝経路であった (*in vitro*)⁶¹⁾。このアセチル化のステップは、スルファメタジンと同一の遺伝子多形性の支配下にあることが示されている⁶²⁾。臨床的には CYP3A4 の関与はほとんど認められていない⁶³⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果で 6～47%が代謝され、体内循環への移行は 4%以下である*。

*) Colin-Dollery : Therapeutic Drugs 1991:N98-N100, Churehill Livingstone

(4)代謝物の活性の有無及び比率

いずれの代謝物にも活性はない*。

*) Colin-Dollery : Therapeutic Drugs 1991:N98-N100, Churehill Livingstone

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主な排泄部位は腎で、¹⁴C-ニトラゼパム経口投与後 120 時間で投与量の約 70%が尿中に排泄され、ニトラゼパムの未吸収を含め一部が糞中に排泄される⁴¹⁾。

(2)排泄率

下記「VII.6.(3)排泄速度」参照

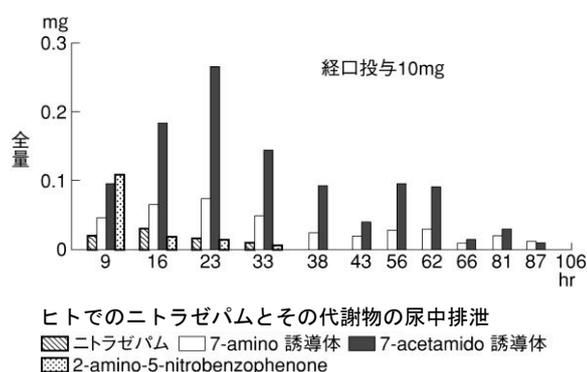
(3)排泄速度

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁶³⁾

2 例の健康成人男子に 10mg を経口投与し、ニトラゼパム及びその代謝物の尿中排泄について比色法により経

時的に観察した結果、その主な排泄物は代謝物の 7-acetamido 誘導体と 7-amino 誘導体で、大部分が 24～48 時間以内に排泄され、投与量の約 13～20%が尿中に排泄される。



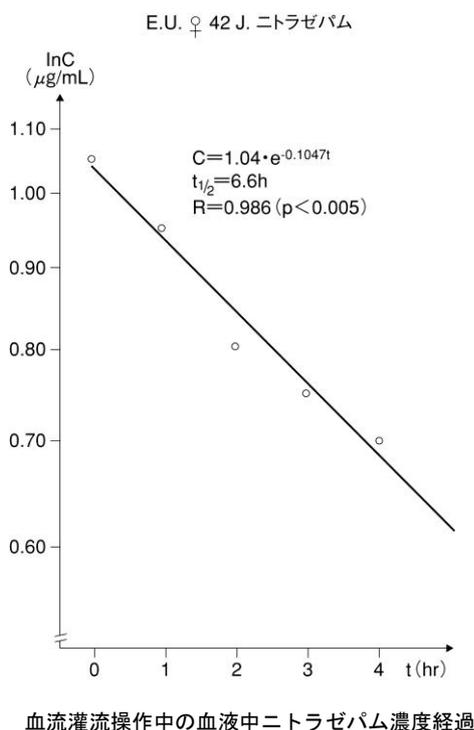
7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

直接血液灌流

ニトラゼパムの体外排出には他薬剤に比較して排出能は低いけれどもアンバーライト XAD-4 樹脂による吸着型血液浄化処置が報告されている⁶⁴⁾。



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（原則禁忌を含む）

【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. 急性閉塞隅角緑内障のある患者 [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。]
3. 重症筋無力症のある患者 [筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。]

解説：1. 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
2. ベンゾジアゼピン系薬剤等の弱い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閉塞隅角の場合には、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。
3. ベンゾジアゼピン系薬剤は主に大脳辺縁系、視床下部のベンゾジアゼピン受容体と共役する γ -アミノ酪酸（GABA）受容体機能を亢進させ神経抑制的に働くが、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。ベンゾジアゼピン系薬剤共通の禁忌項目。

【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）。]

解説：催眠の適応をもつベンゾジアゼピン系薬剤に共通の事項。炭酸ガスナルコーシスは呼吸不全の結果生ずる中枢神経症状で、真夜中から早朝にかけて起こるのが特徴とされている。呼吸障害のある患者の多くは動脈血の炭酸ガスの蓄積が起こっており換気が低下しているが、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により呼吸が抑制され、更に換気低下を助長することも考えられる。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

解説：(1) 一般に衰弱患者では薬物の作用が強くとされており、ベンゾジアゼピン系薬剤では嗜眠状態や運動失調等の副作用が現れやすい。

- (2) 高齢者では一般に腎機能、肝機能が低下しており、薬剤の排泄遅延による蓄積が起りやすく、薬剤の副作用が発現しやすいといわれている。また、高齢者では嗜眠状態や運動失調になりやすいので少量より段階的に増量する等注意が必要である。
- (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り、心疾患のある場合には血流量の低下の影響等注意が必要である。低血圧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。
- (4) 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て遊離型が増加し、作用が増強することが考えられる。腎障害のある患者では、排泄機能が低下しているため、薬剤の排泄が遅延し、蓄積による症状の悪化もしくは副作用の発現の可能性がある。
- (5) 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と現れることがある。

【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。]

解説：高齢者では嗜眠状態や運動失調等の副作用が出現しやすいので注意を要する。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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）。

解説：(1) 中枢神経系に対する抑制作用があるので精神的緊張を要する危険な仕事に従事しないよう注意する。

(2) ベンゾジアゼピン受容体作動薬への薬物依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起する。

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

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	併用によりその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	併用によりその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されることがある。	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。

解説：本剤は主に大脳辺縁系や視床下部の GABA 抑制性神経機能を亢進させ、中枢神経系の神経伝達では抑制的に作用し、一方フェノチアジン誘導体も興奮性神経の節後神経でのモノアミン受容体遮断作用により抑制的に作用するため、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 神経作用の増強によるものもあると考えられており、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。

MAO 阻害剤はベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果を増強する。

シメチジン⁶⁵⁾

健康成人男子 6 例にニトラゼパム単独投与 (5mg 又は 10mg) 又はシメチジン併用投与時の薬物動態学的パラメータを比較した結果、シメチジンはニトラゼパムの吸収速度、最高血中濃度、最高血中濃度到達時間に影響を及ぼさなかったが、ニトラゼパムの全身クリアランスを 1.41mL/min/kg から 1.17mL/min/kg に低下させ、排泄半減時間 ($t_{1/2}$) を 22.2h から 27.8h に遅延させた。シメチジンはニトラゼパムの代謝を抑制してクリアランスを変え、ニトラゼパムの作用を増強することが示唆された。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用 (本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 総症例 3,847 例中 705 件 (18.33%) に副作用が認められた。その主なものはふらつき (4.37%)、けん怠感 (3.98%)、眠気・残眠感 (3.59%)、口渇 (1.91%) 等であった。 [再評価結果]

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用 (本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) (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保し、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^{23,66)}。

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）

一過性前向性健忘、もうろう状態：類薬（他の不眠症治療薬）において、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、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

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(3) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	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
循環器 ^{注1)}		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 ^{注2)}			発疹、 そう痒感
骨格筋	けん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 ^{注1)}

注 1) 麻酔前投薬として用いた場合

注 2) 投与を中止すること。

【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。】

2. 副作用（頻度不明）

(1) 精神神経系：傾眠があらわれることがある。

(2) その他：

1) 重症脳障害のある患者に用いた場合、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適切な処置を行うこと。

2) 大発作てんかんを伴う患者に用いた場合、大発作の回数が増加することがあるので、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適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

使用成績調査等の調査を行っておらず、国内既発表の文献 76 報より集計した。

副作用の種類と発現頻度（国内）

副作用の種類		出現例数	出現率 (%)
精神・神経系	ふらふら感	168	5.10
	眠気（残眠感）	138	4.19
	けん怠感	120	3.64
	頭痛・頭重感	52	1.58
	不快感	28	0.85
	めまい	24	0.73
	不安・いらいら・興奮	7	0.21
	多弁	5	0.15
	見当識障害	5	0.15
	多幸福感	3	0.09
	もうろう	2	0.06
消化器系	口渇	35	1.06
	悪心・嘔吐	26	0.79
	宿酔	24	0.73
	食欲不振	4	0.12
	胃・腹痛	3	0.09
	下痢	2	0.06
	便秘	1	0.03
	胃部不快感	1	0.03
循環器系	血圧低下	9	0.27
	チアノーゼ	3	0.09
	動悸・息ぎれ・のぼせ	3	0.09
	しびれ	1	0.03

総症例数 3,294 例

再評価申請時の集計より

(5)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

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(3) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}			発疹、 そう痒感

注2) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。]

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3 ヶ月以内）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の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）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。〕
- (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。〕
- (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⁶⁷⁾。

11.小児等への投与

【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。】

3. 小児等への投与

乳児、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。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

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。

<参考>

（処置法）

ベンゾジアゼピン系薬剤等の催眠・鎮静薬中毒に対する治療方針を成書より以下に抜粋引用する⁶⁸⁾。

■ベンゾジアゼピン系薬中毒

特異的な治療法は存在しない。また、治療係数が大きいため、中毒そのもので致死的となることはほとんどない。しかし、遷延する意識障害や咳嗽反射の低下などにより、脱水、低体温、誤嚥性肺炎、嘔吐物による気道閉塞、コンパートメント症候群といった身体合併症が生じる危険性があるため、輸液投与などの全身管理を行うことが大切である。拮抗薬であるフルマゼニルは、半減期が短いため治療には不適である。さらに三環系抗うつ薬などのけいれんを起こしやすい薬物中毒を併発していたり、てんかん

や頭部外傷・手術の既往がある患者には、フルマゼニルによってベンゾジアゼピンの抗けいれん作用が減弱し、けいれんが誘発されることがあるため、使用は控える。

(「Ⅷ.15.その他の注意」参照)

■専門医へのコンサルト

患者のほとんどは自殺企図・自傷行為であるため、精神科へコンサルトを行う。

14.適用上の注意

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

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。】

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。

16.その他

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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

(1)イヌの呼吸、血圧及び心電図に及ぼす作用

イヌの呼吸、血圧及び心電図に及ぼす作用を検討したところ、呼吸についてはニトラゼパム、ジアゼパム及びフェノバルビタールのいずれの薬物もほとんど変化を及ぼさなかった。また血圧については、上記3薬剤とも多少降圧作用が認められた。また心電図については全く影響が認められなかった。（社内資料）

(2)モルモットの摘出心耳に対する作用

心拍数減少効果はフェノバルビタールよりニトラゼパムの方が強く、また心筋の収縮力減少作用は、同じくフェノバルビタールよりもニトラゼパムの方が強い。しかしニトラゼパムが最も強い。（社内資料）

(3)ウサギ、モルモットの摘出腸管及びモルモットの摘出子宮に対する作用

ウサギの摘出腸管の自動運動に対してはフェノバルビタールが一過性の抑制を示し、ニトラゼパム、ジアゼパムはいずれも持続的抑制効果があり、その作用はジアゼパムの方が強い。モルモットの摘出腸管の鎮痙作用については、ジアゼパムに抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用、抗ブラジキニン作用及び抗ニコチン作用が認められたが、ニトラゼパムとフェノバルビタールにはそれらの作用はない。また、モルモットの摘出子宮の自動運動に対する作用は、ジアゼパムとフェノバルビタールとは同程度で、ニトラゼパムが最も弱い。（社内資料）

(4)その他の作用

利尿作用、鎮静作用、消炎作用は軽度ながら認められているが、咳反射に対する影響やホルモン様作用も認められていない²⁹⁾。

(4)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

急性毒性²⁹⁾

LD₅₀値

種類	投与法	LD ₅₀ mg/kg*
マウス	腹腔内	275±31** (72時間)
	経口	1,800±143** (72時間)
	皮下	>400
ラット	経口	825±80** (7日)
ウサギ	経口	520±63.1** (5日)

*LD₅₀値は Miller and Tainter 法によって算出した。 **標準偏差

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性

(マウス 雄：2・10・40・80・160mg/kg/日、雌：2・10・20・40・80・160・240・320mg/kg/日 1ヵ月間 経口投与)

体重変化、血液学的変化、臨床化学的検索、病理組織学的所見に異常は認められていない。

(ラット 4・40・80・240mg/kg/日 4週間 経口投与)

80mg/kg以上の投与量で主要臓器に萎縮傾向が認められ、睾丸では精細管の荒廃が認められた。

(社内資料)

慢性毒性

(ラット 4・40・80・240mg/kg/日 26週間 経口投与)

40mg/kg投与群では体重増加・血液所見・肝機能・各臓器に対して、重大な障害は認められていない。40mg/kg以上の投与群では軽度の下痢、平衡障害、運動性失調、痙攣、発毛不全等の症状が観察された。

(社内資料)

(3)生殖発生毒性試験

マウス、ラットの動物実験（ラット：妊娠8～14日まで50・100・200mg/kg 7日間、マウス：妊娠7～12日まで100・200mg/kg 6日間、いずれも経口投与）により催奇形作用が報告されている²⁴⁾。

動物	実験群	母体数	外形				骨格		内臓	
			着床総数	胎児死亡(%)	外形異常(%)	胎児平均体重(g±SE)	観察数	骨格異常(%)	観察数	内臓変異(%)
ラット	無処理	22	304	9.9	1.5	3.40±0.075	274	1.8	0	—
	溶媒 (1%CMC 10mL/kg)	26	369	8.4	0	3.47±0.032	265	0	73	11.0
	ニトラゼパム 50mg/kg	25	365	4.9	1.4	3.42±0.042	277	2.5	70	47.1**
	ニトラゼパム 100mg/kg	20	288	**	**	3.21±0.102	68	**	0	—
	ニトラゼパム 200mg/kg	11	154	100	生存胎児数 0		0	—	0	—
マウス	無処理	25	294	23.5	3.1	1.30±0.037	224	4.0	0	—
	溶媒 (1%CMC 10mL/kg)	27	302	14.9	1.2	1.31±0.029	182	0	74	9.5
	ニトラゼパム 100mg/kg	22	251	9.6	0	** 1.14±0.030	227	3.1	0	—
	ニトラゼパム 200mg/kg	29	354	26.4	1.4	** 1.16±0.018	220	1.4	59	11.9

**有意差あり (P<0.01)

—：観察せず

催奇形作用はニトラゼパム代謝物に起因するもので、マウス、ラットの催奇形作用の差は7-acetamidonitrazepam レベルがマウスで低く、ラットで高いためと推察されている⁶⁹⁾。

ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I) 結果によると、20mg/kg投与群では妊娠前2週投与で精子形成細胞に影響は認められなかったが、妊娠前4週投与で精子細胞の壊死が認められている^{70,71)}。

(4)その他の特殊毒性

変異原性はラットで認められるが、マウスでは弱い⁷²⁾。

小核試験については、チャイニーズハムスターV79細胞による試験で、ニトラゼパムに光感受性遺伝毒性陽性との報告がある⁷³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
有効成分：向精神薬、習慣性医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

ネルボン錠 5mg 4年

ネルボン錠 10mg 5年

ネルボン散 1% 4年

(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

錠剤は開封後は湿気を避け、遮光して保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ネルボン錠 5mg (PTP) 100錠

(缶) 1,000錠

ネルボン錠 10mg (PTP) 100錠

ネルボン散 1% (瓶) 100g

7. 容器の材質

ネルボン錠 5mg・10mg

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

缶（5mg 錠のみ）：金属、ポリエチレン袋

ネルボン散 1%

瓶：ガラス瓶（褐色）、金属キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ベンザリン

同効薬：ベンゾジアゼピン系催眠薬

中期作用型ベンゾジアゼピン誘導體

フルニトラゼパム、エスタゾラム

9. 国際誕生年月日

1964年12月17日（フランス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ネルボン錠 5mg	2001年7月17日（販売名変更による） 注：旧販売名：ネルボン錠：1967年2月25日	21300AMZ00545
ネルボン錠 10mg	1967年2月25日	14200AZZ01311
ネルボン散 1%	2006年1月30日（販売名変更による） 注：旧販売名：ネルボン散：1967年2月25日	21800AMX10065

11. 薬価基準収載年月日

ネルボン錠 5mg	2001年9月7日（販売名変更による）
ネルボン錠 10mg	1967年7月1日
ネルボン散 1%	2006年6月9日（販売名変更による）

12. 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

1968年7月24日

内容：「麻酔前投薬」に係る効能・効果、用法・用量の追加

1971年8月20日

内容：「異型小発作群、焦点性発作」に係る効能・効果、用法・用量の追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：

1976年7月23日

内容：不眠症に対する睡眠薬としての再評価が行われた結果、効能・効果が不眠症として統一された。

1997年6月5日

内容：麻酔前投与に係る用法・用量の表現がより適切なものに改められた。

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16.各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ネルボン錠 5mg	100345102	1124003F2230	610454053
ネルボン錠 10mg	100354302	1124003F3083	611120041
ネルボン散 1%	100335202	1124003B1070	620003589

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 内田茂美：基礎と臨床 1967;1(9):909-913
- 2) 服部 讓：基礎と臨床 1967;1(10):927-929
- 3) 新 城之介ほか：内科領域における各種不眠障害に対する Nitrazepam（ネルボン）の使用治験（社内資料）
- 4) 久保 脩ほか：外科 1968;30(2):204-206
- 5) 石橋泰子ほか：小児の精神と神経 1968;8(3):189-192
- 6) 福島 裕ほか：脳と神経 1968;20(12):1297-1301
- 7) 村尾 覚、片山宗一：新薬と臨床 1967;16(1):23-25
- 8) 杉田 力、石川一郎：精神医学 1967;9(9):682-688
- 9) 阿部光正ほか：新薬と臨床 1966;15(12):1579-1581
- 10) 田中和子ほか：難治性てんかんおよびその境界疾患における Nitrazepam の使用経験（社内資料）
- 11) 田所靖男：精神医学 1968;10(12):996-1000
- 12) 加藤昌弘ほか：小児科臨床 1968;21(3):353-355
- 13) 埜中征哉、上野留夫：小児科診療 1968;31(9):1283
- 14) 川上保雄、遠山啓一郎：Nitrazepam（ネルボン）の使用例（社内資料）
- 15) 矢幅義男ほか：精神医学 1967;9(9):677-681
- 16) 三宮茂人：ネルボンの使用経験（社内資料）
- 17) 桜井凶南男ほか：脳と神経 1967;19(11):1161-1165
- 18) 切替辰哉ほか：薬物療法 1968;1(4):447-450
- 19) 西 正勝：新歯潮 1968;2(12):445-449
- 20) 逸見 稔ほか：新薬と臨床 1968;17(5):622-624
- 21) 高北義彦ほか：新薬と臨床 1968;18(2):198-202
- 22) 尾山 力、高沢鞆子：治療 1969;51(3):619-623
- 23) 多賀谷正順、越野好文：日本医事新報 No.2896 1979:43-47
- 24) 村崎光邦：臨床精神医学 1993;22(4):421-431
- 25) 飯沼一字：小児科 2002;43(10):1477-1481
- 26) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第12版—薬物治療の基礎と臨床—〔上巻〕 2013:756-757, 廣川書店
- 27) Schallek W, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther 1964;149(3/4):467-483
- 28) Gogolak G and Pillat B : Prog Brain Res 1965;18:229-230
- 29) Randall LO, et al. : Schweiz Med Wochenschr 1965;95(10):334-337
- 30) Schallek W and Kuehn A : Med Pharmacol Exp 1965;12:204-208
- 31) Schallek W, et al. : Int J Neuropharmacol 1965;4(6):317-326
- 32) Soulairac A, et al. : Prog Brain Res 1965;18:194-220
- 33) 佐々木邦幸ほか：Nitrazepam（ネルボン）の睡眠ポリグラフィーによる検討（社内資料）
- 34) 遠藤四郎：正常人の睡眠に対する Nitrazepam（ネルボン）の影響について（予報）（社内資料）
- 35) 遠藤四郎：Nitrazepam（ネルボン）の神経症性不眠に対する効果について（予報）—睡眠ポリグラフを指標とし、Chlorpromazine, Amobarbital, Diazepam, Placebo との比較検討—（社内資料）
- 36) Banziger RF : Arch Int Pharmacodyn Ther 1965;154(1):131-136

- 37) 荒木泰典、田中 潔 : 福岡医学雑誌 1967;58(12):1092-1097
- 38) Squires RF and Brastrup C : Nature 1977;266(5604):732-734
- 39) Möhler H and Okada T : Science 1977;198(4319):849-851
- 40) Kangas L, et al. : Acta Pharmacol Toxicol 1977;41(1):65-73
- 41) Kangas L and Breimer DD : Clin Pharmacokinet 1981;6(5):346-366
- 42) van Gerven JMA, et al. : J Clin Pharmacol 1998;38(12):1129-1136
- 43) Rieder J : Arzneimittelforschung 1973;23(2):212-218
- 44) Greenblatt DJ, et al. : Clin Pharmacol Ther 1985;38(6):697-703
- 45) Kangas L, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1979;15(3):163-170
- 46) Holm V, et al. : Drug Nutr Interact 1982;1(4):307-311
- 47) Ochs HR, et al. : J Clin Psychopharmacol 1992;12(3):183-185
- 48) Jochemsen R, et al. : Br J Clin Pharmacol 1983;15(3):295-302
- 49) Kangas L, et al. : Acta Pharmacol Toxicol 1979;45(1):20-24
- 50) Jochemsen R, et al. : J Pharmacokinet Biopharm 1982;10(3):231-245
- 51) Iisalo E, et al. : Br J Clin Pharmacol 1977;4(5):646-647
- 52) Breimer DD, et al. : Br J Clin Pharmacol 1977;4:709-711
- 53) Hertz MM and Paulson OB : J Clin Invest 1980;65(5):1145-1151
- 54) 町田浩通ほか : 産科と婦人科 1981;48(1):49-52
- 55) Kangas L, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1977;12(5):355-357
- 56) Matheson I, et al. : Br J Clin Pharmacol 1990;30(6):787-793
- 57) Kangas L, et al. : Acta Pharmacol Toxicol 1977;41(1):74-79
- 58) Rieder J : Arzneimittelforschung 1965;15(10):1134-1148
- 59) Bartosek I, et al. : Eur J Pharmacol 1970;11(2):249-253
- 60) Bartosek I, et al. : Eur J Pharmacol 1970;11(3):378-382
- 61) 戸内 明ほか : 医薬品研究 1997;28(2):100-104
- 62) Karim AKMD and Evans DA : J Med Genet 1976;13(1):17-19
- 63) Sawada H and Shinohara K : Arch Toxicol 1971;28(3):214-221
- 64) Stein G, et al. : Z Gesamte Inn Med 1981;36(24):963-969
- 65) Ochs HR, et al. : Clin Pharmacol Ther 1983;34(2):227-230
- 66) 遠藤俊吉ほか : 精神医学 1979;21(10):1117-1119
- 67) 医薬品副作用情報 No.11 厚生省薬務局 No.2654 1975;104-110
- 68) 福井次矢、高木 誠、小室一成 総編集、北元 健 : 今日の治療指針 2017 年版: 2017;133-134, 医学書院
- 69) Takeno S, et al. : Toxicol Appl Pharmacol 1993;121(2):233-238
- 70) Sanbuissho A, et al. : J Toxicol Sci 1995;20(3):319-328
- 71) Kishi K, et al. : J Toxicol Sci 1995;20(3):329-339
- 72) Giri AK and Banerjee S : Mutat Res 1996;340(2-3):93-108
- 73) Kersten B, et al. : Mutat Res 2002;519(1-2):49-66

2. その他の参考文献

- ・「A comparison of oral midazolam nitrazepam and placebo in young and elderly subjects」 Castleden CM, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1987;32(3):253-257
- ・「ニトラゼパムの血中濃度－連用例での radioreceptor assay による測定－」 田上 聡ほか：薬理と治療 1981;9(4):1339-1350
- ・第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店
- ・医療用医薬品品質情報集 No.16 2003, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

以下の各国で販売されている。

オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、インドネシア、アイルランド、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、フィリピン、ロシア、南アフリカ、シンガポール、スウェーデン、スイス、タイ、英国、ベネズエラ
(Martindale, 38th ed., 2014)

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）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	C (ALODORM, Nitrazepam, Alphapharm Pty Limited. 2016年9月)	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.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

- (1) 妊婦（3 ヶ月以内）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の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）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。〕
- (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。〕
- (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⁶⁷⁾。

小児等に関する記載

海外ではニトラゼパム製剤は不眠症治療薬として使用され、以下のような記載がある。

出典	記載内容
英国の SPC (Mogadon 5mg Tablets, Meda Pharmaceuticals, 2014 年 7 月)	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <i>Posology:</i> Paediatric population Mogadon tablets are contraindicated for use in children.

なお、国内の効能・効果は不眠症、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（焦点性けいれん発作、精神運動発作、自律神経発作等）であり、抗てんかん剤として用いる場合の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【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。】

小児等への投与

乳児、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。

XIII. 備 考

その他の関連資料