

日本標準商品分類番号
871124, 871139

貯法	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。
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

向精神薬、習慣性医薬品※1)、処方箋医薬品※2)

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%

	錠5mg	錠10mg	散1%
承認番号	21300AMZ00545	14200AZZ01311	21800AMX10065
薬価収載	2001年9月	1967年7月	2006年6月
販売開始	2001年9月	1967年3月	2006年6月
再評価結果	1997年6月	1997年6月	1997年6月
効能追加	1971年8月	1971年8月	1971年8月

※1)注意—習慣性あり

※2)注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。〕

【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)。〕

【組成・性状】

1. 組成

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
ネルボン錠10mg	ニトラゼパム(日局) 10mg	タルク、ステアリン酸マグネシウム
ネルボン散1%	ニトラゼパム(日局) 10mg	バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物

2. 製剤の性状

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		5	—	NF111
			11.1	3.6	450	
**ネルボン錠10mg	素錠(割線入)	白色		10	—	NF112
			11.1	3.6	450	
ネルボン散1%	粉末	白色	—	—	—	—

【効能・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

【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。

【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)	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	併用により本剤の副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%)、倦怠感(3.98%)、眠気・残眠感(3.59%)、口渇(1.91%)等であった。〔再評価結果〕

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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)}。
- 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。
- 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: 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

	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	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 ^{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。

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

- 妊婦(3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、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。〕

- 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。〕

- 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。
- 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。〕
- 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³⁾。

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。)

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。】

- 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。]
- 副作用(頻度不明)
 - 精神神経系: 傾眠があらわれることがある。
 - その他:
 - 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。
 - 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。
- 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。
- その他の注意
 - 長期間ベンゾジアゼピン系薬剤(クラナゼパム)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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

海外における検討では、健康成人6例にニトラゼパム10mgを経口投与した場合、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時間後に最高に達し、その時の血漿中濃度は、平均84ng/mL(68~108ng/mL)である⁴⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人に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量について経時的に観察した結果、その主要代謝物は、7-amino及び7-acetamido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⁵⁾。

(外国人のデータ)

また、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*)⁶⁾。

【臨床成績】

1. 不眠症^{7,8,9)}

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¹⁰⁾

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^{11,12)}

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。

【薬効薬理】

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^{13,14,15)}。
- (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)¹⁶⁾ならびにヒトでの睡眠ポリグラフ¹⁷⁾からみても自然睡眠に近いものである。
- (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^{7,8,9)}。

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^{18,19)}。

3. 静穏作用

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¹⁵⁾。

4. 筋弛緩作用

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)¹⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

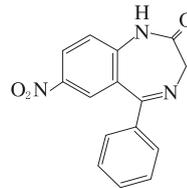
一般名: ニトラゼパム(Nitrazepam)

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

構造式:



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。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°C(分解)

【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

【主要文献】

- 1) 多賀谷正順ほか: 日本医事新報 1979; No.2896: 43-47
- 2) 遠藤俊吉ほか: 精神医学 1979; 21(10): 1117-1119
- 3) 医薬品副作用情報 No.11 厚生省薬務局 1975
- 4) Rieder J: Arzneimittelforschung 1973; 23(2): 212-218
- 5) Sawada H, et al.: Arch Toxicol. 1971; 28(3): 214-221
- 6) 戸内 明ほか: 医薬品研究 1997; 28(2): 100-104
- 7) 内田茂美: Clinical Report 1967; 1(9): 909-913
- 8) 服部 譲: Clinical Report 1967; 1(10): 927-929
- 9) 新城之介ほか: ネルボン文献集 No.1 1967: 36-38
- 10) 久保 脩ほか: 外科 1968; 30(2): 204-206
- 11) 石橋泰子ほか: 小児の精神と神経 1968; 8(3): 189-192
- 12) 福島 裕ほか: 脳と神経 1968; 20(12): 1297-1301
- 13) Schallek W, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1964; 149(3-4): 467-483
- 14) Gogolak G, et al.: Prog Brain Res. 1965; 18: 229-230
- 15) Randall LO, et al.: Schweiz Med Wochenschr. 1965; 95(10): 334-337
- 16) Soulairac A, et al.: Prog Brain Res. 1965; 18: 194-220
- 17) 遠藤四郎: ネルボン文献集 No.1 1967: 24-27
遠藤四郎: ネルボン文献集 No.1 1967: 28-33
- 18) Banziger RF: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1965; 154(1): 131-136
- 19) 荒木泰典ほか: 福岡医学雑誌 1967; 58(12): 1092-1097

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

本剤は厚生労働省告示第76号(平成22年3月5日付)に基づき、1回90日分を限度として投薬する。

alfresa

製造販売元
アルフレッサファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号