

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

催眠誘導剤・抗痙攣剤

ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」
ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」

Nitrazepam Tablets「TSURUHARA」

剤形	白色～微帯黄色の割線入り錠剤
製剤の規制区分	向精神薬（第三種） 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	ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」： 1錠中ニトラゼパム 5mg 含有 ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」： 1錠中ニトラゼパム 10mg 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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日：2013 年 6 月 21 日（販売名変更による） 販売開始年月日：1981 年 9 月 1 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/medical/member/

本 IF は 2024 年 2 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下さい。

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―

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、P M D A)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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。

(2020 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	27
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	27
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	28
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	29
6. RMPの概要	2	2. 禁忌内容とその理由	29
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	29
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	32
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	34
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	36
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	36
1. 剤形	6	2. 毒性試験	36
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	37
4. 力価	7	2. 有効期間	37
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	37
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	37
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	5. 患者向け資材	37
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	15	6. 同一成分・同効薬	37
9. 溶出性	15	7. 国際誕生年月日	37
10. 容器・包装	17	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	38
11. 別途提供される資材類	18	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	38
12. その他	18	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
V. 治療に関する項目	19	11. 再審査期間	38
1. 効能又は効果	19	12. 投薬期間制限に関する情報	38
2. 効能又は効果に関連する注意	19	13. 各種コード	38
3. 用法及び用量	19	14. 保険給付上の注意	38
4. 用法及び用量に関連する注意	19	X I. 文献	39
5. 臨床成績	20	1. 引用文献	39
VI. 薬効薬理に関する項目	22	2. その他の参考文献	39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	X II. 参考資料	40
2. 薬理作用	22	1. 主な外国での発売状況	40
VII. 薬物動態に関する項目	23	2. 海外における臨床支援情報	40
1. 血中濃度の推移	23	X III. 備考	41
2. 薬物速度論的パラメータ	25	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	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26	2. その他の関連資料	42
4. 吸収	26		
5. 分布	26		
6. 代謝	27		
7. 排泄	27		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」およびニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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 10 月 13 日にチスボン錠 5/チスボン錠 10 の販売名で承認を取得した後、1981 年 9 月 1 日に上市した。その後、2013 年 2 月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づき、『ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」/ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」』に販売名変更の承認を得て、2013 年 6 月より販売となった。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「不眠症」「麻酔前投薬」「異型小発作群、焦点性発作」に対する効能又は効果を示す。(V. -1. 参照)
- 2) 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¹⁻³。(VI. -2. 参照)
- 3) 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、一過性前向性健忘、もうろう状態が報告されている。(VIII. -8. 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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 「ツルハラ」

ニトラゼパム錠 10mg 「ツルハラ」

(2) 洋名：

Nitrazepam Tablets 5mg 「TSURUHARA」

Nitrazepam Tablets 10mg 「TSURUHARA」

(3) 名称の由来：

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「ツルハラ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

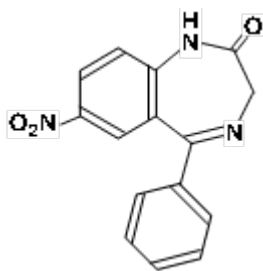
2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)： ニトラゼパム (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)： Nitrazepam (JAN)

(3) ステム (stem)： -azepam ; diazepam 誘導体

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) 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ある。

(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

確認試験法

- (1) 水酸化ナトリウム試液による呈色反応
- (2) 芳香族第一アミンの定性反応
- (3) ニンヒドリン試液による呈色反応
- (4) 紫外可視吸光度測定法

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ニトラゼパム錠 5mg/10mg 「ツルハラ」：白色～微帯黄色の割線入り錠剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ニトラゼパム錠 5mg 「ツルハラ」			ニトラゼパム錠 10mg 「ツルハラ」		
剤型	割線入り錠剤			割線入り錠剤		
色調	白色～微帯黄色			白色～微帯黄色		
外形	  			  		
大きさ	直径	厚さ	質量	直径	厚さ	質量
	約 7.5mm	約 3.7mm	約 180mg	約 9.0mm	約 3.7mm	約 290mg

(3) 識別コード

販売名	ニトラゼパム錠 5mg 「ツルハラ」	ニトラゼパム錠 10mg 「ツルハラ」
本体：表	TSU367	TSU368
本体：裏	なし	なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	有効成分（1錠中）	添加剤
ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」	ニトラゼパム 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸
ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」	ニトラゼパム 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸

(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

該当資料なし

4. 力価

該当資料なし

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⁴

ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」の安定性：

試験期間及び保管	試験期間	保 存 包 装	試 験 項 目
長期保存試験 室温	5 年	①ポリエチレン袋に入れブリキ缶包装(バラ包装) ②PTP 包装し、アルミ箔袋に入れ紙箱に入れる	(1) 性状 (2) 確認試験 (3) 質量偏差試験 (4) 崩壊試験 (5) 定量
加速試験 40℃ 75%RH 恒温恒湿器に入れる	6 ヶ月		
苛酷試験 散光下	1 ヶ月	錠剤をシャーレに入れる	(1) 性状 (2) 確認試験 (3) 崩壊試験 (4) 重量偏差試験 (5) 定量

安定性に関する考察

(1) 性状

いずれの条件においても、変化は認められなかった。

(2) 確認試験

いずれの条件においても、すべて「適」であった。

(3) 質量偏差試験

いずれの条件においても、すべて「適」であった。

(4) 崩壊試験

いずれの条件においても、変化は認められなかった。

(5) 定量

いずれの条件においても、含量の低下は認められなかった。

以上の結果から、本剤はこの包装形態において、室温で 5 年間安定であった。

包装	保管 条件	経過 日数	ロット	性状	確認試験 (1) (2) (3) (4)	質量偏差試験	崩壊試験(分)	定量(%)
P T P 包装	常温	製造時	701	白色の割線 を有する 錠剤	適	適	1.8~2.5	101.1
			702	〃	〃	〃	1.7~2.7	101.1
			703	〃	〃	〃	1.2~2.3	99.4
		1ヶ月	701	〃	〃	—	1.5~2.3	100.5
			702	〃	〃	—	2.0~2.6	101.6
			703	〃	〃	—	1.1~1.9	100.8
		3ヶ月	701	〃	〃	—	1.6~2.8	101.6
			702	〃	〃	—	2.2~2.8	100.4
			703	〃	〃	—	1.5~2.1	99.1
		6ヶ月	701	〃	〃	—	2.1~2.7	100.8
			702	〃	〃	—	1.8~2.5	99.6
			703	〃	〃	—	1.4~2.0	100.1
		1年	701	〃	〃	—	1.6~2.1	101.6
			702	〃	〃	—	1.9~2.4	100.5
			703	〃	〃	—	1.3~1.9	99.0
		1.5年	701	〃	〃	—	1.9~2.3	101.3
			702	〃	〃	—	1.6~2.0	100.9
			703	〃	〃	—	1.5~2.3	101.2
		2年	701	〃	〃	—	1.7~2.8	100.9
			702	〃	〃	—	2.0~3.2	101.6
			703	〃	〃	—	1.9~2.8	100.5
		3年	701	〃	〃	—	2.0~3.1	99.8
			702	〃	〃	—	1.8~2.5	100.3
			703	〃	〃	—	1.6~2.1	100.7
		4年	701	〃	〃	—	1.7~2.5	100.5
			702	〃	〃	—	2.1~3.2	101.1
			703	〃	〃	—	1.8~2.5	100.9
		5年	701	〃	〃	適	2.2~2.7	100.8
			702	〃	〃	〃	1.6~2.4	99.9
			703	〃	〃	〃	1.4~2.1	100.6
	40° 75%RH	1ヶ月	701	〃	〃	—	1.6~2.4	100.8
			702	〃	〃	—	1.8~2.3	100.2
			703	〃	〃	—	1.2~1.7	99.8
		3ヶ月	701	〃	〃	—	1.9~2.3	101.4
			702	〃	〃	—	1.6~2.2	100.7
			703	〃	〃	—	1.8~2.8	98.8
		6ヶ月	701	〃	〃	適	2.1~3.2	100.5
			702	〃	〃	〃	1.9~2.6	99.2
			703	〃	〃	〃	1.7~3.5	98.0

包装	保管 条件	経過 日数	ロット	性状	確認試験 (1) (2) (3) (4)	質量偏差試験	崩壊試験(分)	定量(%)
バラ包装	室温	1ヶ月	701	白色の割線 を有する 錠剤	適	—	1.6~2.3	100.9
			702	〃	〃	—	2.0~2.9	99.7
			703	〃	〃	—	2.0~3.1	101.3
		3ヶ月	701	〃	〃	—	2.0~2.8	100.6
			702	〃	〃	—	1.8~2.7	100.3
			703	〃	〃	—	1.7~2.6	101.5
		6ヶ月	701	〃	〃	—	1.9~2.5	99.8
			702	〃	〃	—	1.6~2.5	100.2
			703	〃	〃	—	1.4~2.3	99.6
		1年	701	〃	〃	—	2.3~3.1	100.9
			702	〃	〃	—	1.7~2.9	100.4
			703	〃	〃	—	1.7~2.4	99.1
		1.5年	701	〃	〃	—	1.9~2.6	101.1
			702	〃	〃	—	1.8~2.3	99.7
			703	〃	〃	—	1.8~3.0	100.2
		2年	701	〃	〃	—	1.6~2.2	100.5
			702	〃	〃	—	1.9~2.4	99.6
			703	〃	〃	—	2.0~3.1	99.8
		3年	701	〃	〃	—	2.1~2.9	99.8
			702	〃	〃	—	1.6~2.7	100.5
			703	〃	〃	—	1.8~2.7	101.0
		4年	701	〃	〃	—	1.8~2.6	100.1
			702	〃	〃	—	1.8~2.5	99.0
			703	〃	〃	—	1.6~3.2	101.3
		5年	701	〃	〃	適	1.6~2.9	101.1
			702	〃	〃	〃	1.5~2.4	100.3
			703	〃	〃	〃	2.1~2.8	99.9
	40° 75%RH	1ヶ月	701	〃	〃	—	1.7~2.5	99.7
			702	〃	〃	—	2.0~3.1	100.3
			703	〃	〃	—	1.6~2.5	99.6
		3ヶ月	701	〃	〃	—	2.1~2.8	100.2
			702	〃	〃	—	1.8~2.7	99.4
			703	〃	〃	—	1.8~2.4	101.1
		6ヶ月	701	〃	〃	適	1.8~2.4	100.6
			702	〃	〃	〃	2.1~3.2	100.9
			703	〃	〃	〃	2.5~3.3	98.8

保存 条件	包装	経過 日数	ロット	性状			確認試験			崩壊試験(分)			重量偏差試験			定量(%)			
				1回	2回	3回	1回	2回	3回	1回	2回	3回	1回	2回	3回	1回	2回	3回	平均
散光下	シャーレに入れる	製造	104NTM	白色の割線を有する錠剤	白色の割線を有する錠剤	白色の割線を有する錠剤	(1)適 (2)適 (3)適 (4)適	(1)適 (2)適 (3)適 (4)適	(1)適 (2)適 (3)適 (4)適	3.1	2.8	2.5	適	適	適	100.4	100.7	100.3	100.5
			105NTM	同上	同上	同上	同上	同上	同上	2.1	2.4	2.3	適	適	適	100.2	100.4	100.1	100.2
			106NTM	同上	同上	同上	同上	同上	同上	3.3	2.9	3.7	適	適	適	100.8	101.1	101.0	101.0
		1週間	104NTM	同上	同上	同上	同上	同上	同上	4.0	2.9	2.9	適	適	適	100.4	100.5	100.5	100.5
			105NTM	同上	同上	同上	同上	同上	同上	3.5	2.8	2.1	適	適	適	100.3	100.3	100.2	100.2
			106NTM	同上	同上	同上	同上	同上	同上	2.9	3.3	3.6	適	適	適	101.1	101.1	101.0	101.1
		1ヶ月	104NTM	変化あり(*)	変化あり(*)	変化あり(*)	同上	同上	同上	3.1	2.6	3.0	適	適	適	100.6	100.4	100.6	100.5
			105NTM	変化あり(*)	変化あり(*)	変化あり(*)	同上	同上	同上	2.4	4.0	2.8	適	適	適	100.1	100.4	100.1	100.2
			106NTM	変化あり(*)	変化あり(*)	変化あり(*)	同上	同上	同上	3.7	2.5	2.9	適	適	適	100.9	101.2	101.1	101.1

(*) : 規格内

ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」の安定性：

試験期間及び保管	試験期間	保 存 包 装	試 験 項 目
長期保存試験 室温	6 ヶ月	①バラ包装（着色ビンに入れる） ②PTP 包装し、アルミ箔袋に入れ 紙箱に入れる。	(1) 性状 (2) 確認試験 (3) 重量偏差試験 (4) 崩壊試験 (5) 定量
加速試験 4 0℃ 75%RH 恒温恒湿器に入れる			
苛酷試験 散光下	1 ヶ月	錠剤をシャーレに入れる	

試験期間及び保管	試験期間	保 存 包 装	試 験 項 目
長期保存試験 室温	5 年	① P T P 包装しセロニウム袋に 入れる ②バラ包装、ビニール袋に入れ セロニウム袋に入れる	(1) 性状 (2) 硬度 (3) 定量 (4) 溶出

安定性に関する考察

- (1) 性状：いずれの条件においても、変化は認められなかった。
- (2) 確認試験：いずれの条件においても規格に適合した。
- (3) 重量偏差試験：いずれの条件においても規格に適合した。
- (4) 崩壊試験：いずれの条件においても規格に適合した。
- (5) 定量：いずれの条件においても規格に適合した。
- (6) 硬度：いずれの条件においても規格に適合した。
- (7) 溶出：いずれの条件においても規格に適合した。

以上の結果から、本剤はこの包装形態において安定であった。

よって 5 年間はこの包装形態で安定な製剤と確認された。

保管 条件	包装	経過 日数	ロット	性状			確認試験 (1) (2) (3) (4)				崩壊試験 (分)			質量偏差試験			定量 (%)			
				1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回	平均	
		製造 時	104NTL	白色 錠剤 割線有	白色 錠剤 割線有	白色 錠剤 割線有	適	適	適	3.6	2.7	2.8	適	適	適	99.9	100.2	100.0	100.0	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.8	3.1	3.4	〃	〃	〃	100.4	100.7	100.3	100.5
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	2.8	2.3	〃	〃	〃	100.7	100.9	100.6	100.7
室温	着色ビンに入れる	1 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	3.0	3.3	〃	〃	〃	100.1	99.8	99.9	99.9	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.9	3.5	3.6	〃	〃	〃	100.5	100.2	100.7	100.5	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.3	3.0	3.0	〃	〃	〃	100.8	100.8	100.5	100.7	
		3 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.5	3.4	3.8	〃	〃	〃	100.0	99.7	99.7	99.8	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	4.0	3.7	〃	〃	〃	100.3	100.3	100.4	100.3	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.8	2.5	3.1	〃	〃	〃	100.6	100.5	100.1	100.4	
		6 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.1	2.9	3.5	〃	〃	〃	99.5	99.6	99.6	99.6	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	3.9	2.6	〃	〃	〃	100.1	100.0	100.2	100.1	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.8	2.9	2.3	〃	〃	〃	100.3	100.1	100.4	100.3	
	PTP 包装	1 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.1	3.6	3.1	〃	〃	〃	99.9	100.1	99.9	100.0	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.0	2.6	2.9	〃	〃	〃	100.4	100.5	100.6	100.5	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.0	3.0	2.6	〃	〃	〃	100.9	100.8	100.8	100.8	
		3 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.8	3.5	2.3	〃	〃	〃	99.6	99.8	100.0	99.8	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.6	4.1	4.3	〃	〃	〃	100.3	100.6	100.1	100.3	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.2	3.4	3.4	〃	〃	〃	100.6	100.6	100.7	100.6	
		6 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	3.0	3.0	〃	〃	〃	99.5	99.4	99.5	99.5	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.8	3.2	3.3	〃	〃	〃	100.0	100.3	100.2	100.2	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.1	3.7	2.6	〃	〃	〃	100.5	100.5	100.4	100.5	
40° 75%RH	着色ビン	1 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.7	3.1	2.6	〃	〃	〃	100.1	100.0	99.7	99.9	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.0	3.6	3.3	〃	〃	〃	100.4	100.2	100.5	100.4	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.1	3.5	3.0	〃	〃	〃	100.6	100.8	100.9	100.8	
		3 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.5	2.9	2.4	〃	〃	〃	99.5	99.4	99.3	99.4	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.8	3.1	4.5	〃	〃	〃	100.1	99.9	99.8	99.9	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.1	3.2	3.1	〃	〃	〃	100.3	100.4	100.1	100.3	
		6 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	3.8	3.2	〃	〃	〃	98.7	99.2	99.0	99.0	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	2.6	3.6	〃	〃	〃	99.7	99.6	99.4	99.6	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.3	3.2	2.9	〃	〃	〃	100.0	100.2	100.1	100.1	
	PTP 包装	1 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.9	3.5	3.1	〃	〃	〃	100.0	99.8	99.9	99.9	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.9	3.1	4.6	〃	〃	〃	100.3	100.2	100.3	100.3	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.3	3.1	3.0	〃	〃	〃	100.9	100.8	100.6	100.8	
		3 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.0	2.9	4.0	〃	〃	〃	99.4	99.7	99.2	99.4	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.8	3.9	2.7	〃	〃	〃	99.8	100.0	99.9	99.9	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.8	2.9	3.1	〃	〃	〃	100.5	100.4	100.4	100.4	
		6 ヶ月	104NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.4	3.1	4.1	〃	〃	〃	99.0	99.1	99.1	99.1	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.1	3.3	4.6	〃	〃	〃	99.0	99.5	99.4	99.3	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.7	2.4	3.3	〃	〃	〃	100.3	99.9	100.1	100.1	
散光下	シャーレ	2 週間	104NTL	わず かに 着色 あり	わず かに 着色 あり	わず かに 着色 あり	〃	〃	〃	3.3	2.8	2.5	〃	〃	〃	100.2	100.0	100.0	100.1	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.6	3.2	3.1	〃	〃	〃	100.4	100.2	100.6	100.4	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	4.1	3.3	3.3	〃	〃	〃	100.6	100.9	100.9	100.8	
		1 ヶ月	104NTL	変化 あり (*)	変化 あり (*)	変化 あり (*)	〃	〃	〃	3.1	2.5	3.3	〃	〃	〃	99.8	100.1	100.3	100.1	
			105NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	3.1	3.9	3.0	〃	〃	〃	100.5	100.3	100.7	100.5	
			106NTL	〃	〃	〃	〃	〃	〃	2.9	3.3	2.5	〃	〃	〃	101.0	100.5	100.7	100.7	

(*) : 規格内

保管 条件	包装	経過日数	ロット	性状	硬度 5kg 以上	定量 90.0～110.0%	溶出 60 分 75%以上
室温	P T P	製造時	402	白色～微黄白色	8.6～9.4	98.5	86.9～92.1 Ave. 89.1
			405	同上	7.8～8.6	100.4	82.0～86.6 Ave. 84.5
			407	同上	8.7～9.3	97.9	79.6～84.9 Ave. 82.5
		5 年	402	同上	6.0～6.3	99.1	88.8～90.7 Ave. 90.0
			405	同上	7.6～8.5	98.6	84.9～89.9 Ave. 88.1
			407	同上	8.3～8.9	98.1	86.7～88.7 Ave. 88.2
	バラ	製造時	403	同上	6.2～6.8	101.1	87.5～89.8 Ave. 88.5
			406	同上	7.2～7.4	99.5	78.8～85.3 Ave. 83.1
			404	同上	7.3～7.5	98.5	76.8～86.3 Ave. 83.2
		5 年	403	同上	5.1～5.4	98.3	86.5～90.4 Ave. 88.7
			406	同上	5.8～7.7	98.0	80.8～85.2 Ave. 82.7
			404	同上	5.8～7.1	98.1	81.8～83.2 Ave. 82.1

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性⁵

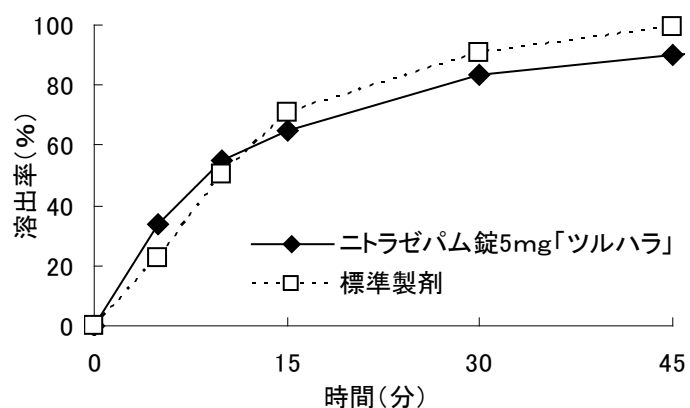
ニトラゼパム錠 5mg 「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「ニトラゼパム錠（5mg）」の判定基準に適合した。（オレンジブック No. 17 掲載）

試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

試験液：水

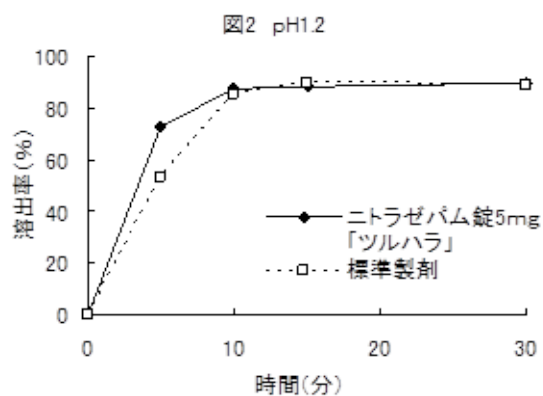
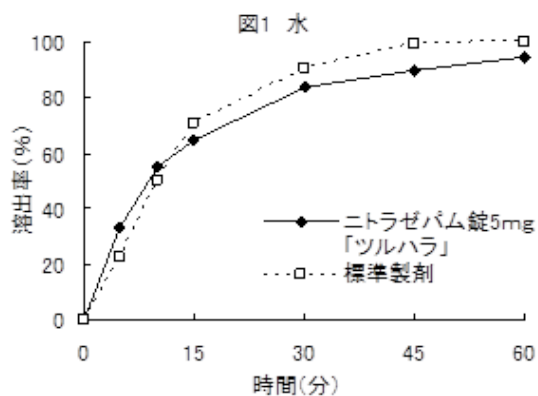
溶出規格：45分 70%以上

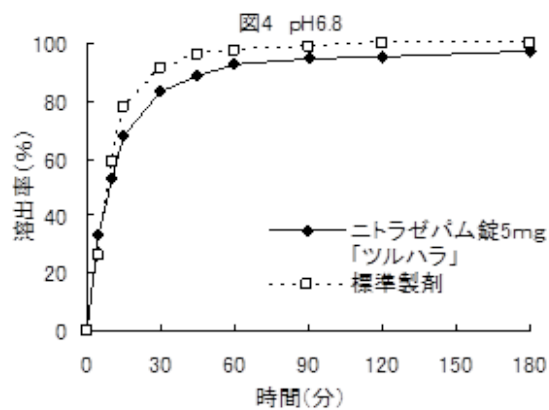
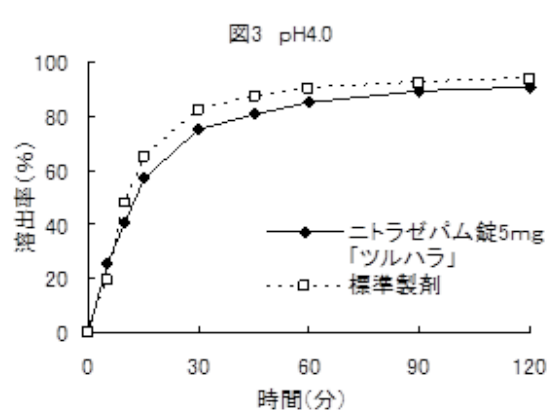


ニトラゼパム錠 5mg 「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。

試験結果

標準製剤を対照としたニトラゼパム錠 5mg 「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。ニトラゼパム錠 5mg 「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。





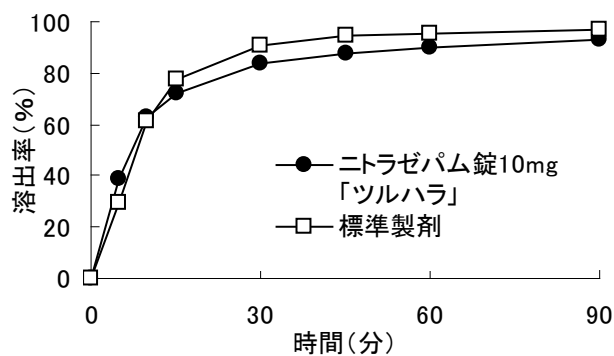
ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「ニトラゼパム錠(10mg)」に適合した。

試験方法：溶出試験法第2法（パドル法）

回転数：毎分50回転

試験液：水

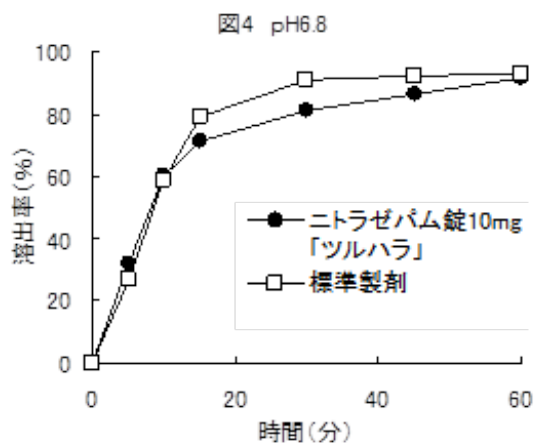
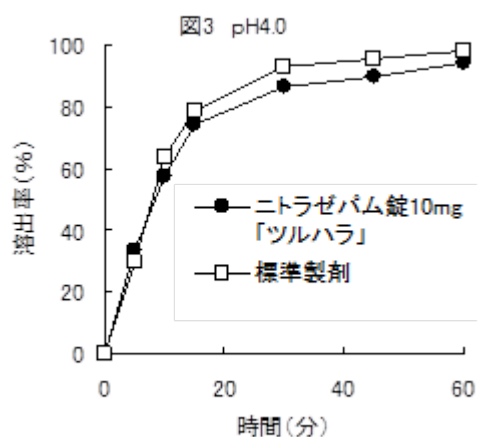
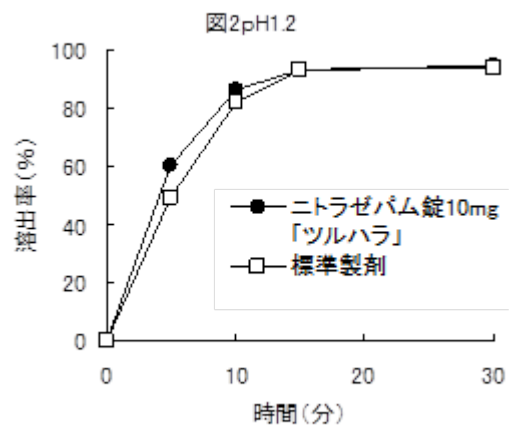
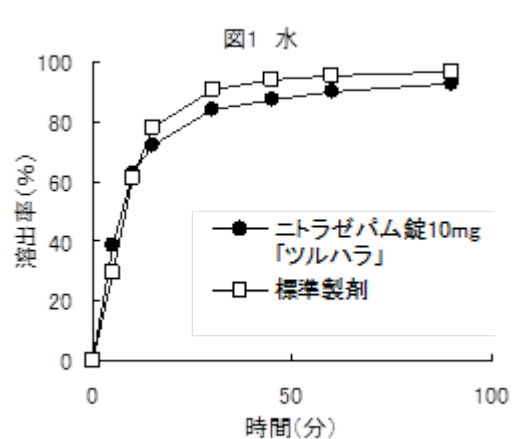
溶出規格：60分 75%以上



ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。

試験結果

標準製剤を対照としたニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



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

該当資料なし

(2) 包装

22. 包装

〈ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」〉

PTP : 100 錠 (10 錠×10)、1,000 錠 (10 錠×100、乾燥剤入り)

バラ [缶] : 1,200 錠

〈ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」〉

PTP : 100 錠 (10 錠×10)、1,000 錠 (10 錠×100、乾燥剤入り)

バラ [缶] : 1,200 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

P T P 包装：ポリ塩化ビニル アルミ箔

バラ包装：セロニウム袋 ブリキ缶

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 用法及び用量

〈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。

〈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。

〈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。

(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

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

ベンゾジアゼピン受容体刺激作用

エスタゾラム、フルニトラゼパム、トリアゾラム 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

ニトラゼパムは大脳辺縁系（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¹⁻³。

(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

16.1 血中濃度

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（68108ng/mL）であった（外国人データ）⁶。

【参考：非臨床試験】

ニトラゼパム錠 5 m g 「ツルハラ」と標準製剤との血中濃度比較による検討⁷

ニトラゼパム錠 5 m g 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血清中ニトラゼパム濃度推移を比較した。

<実験方法>

使用薬剤

- ・ニトラゼパム錠 5 m g 「ツルハラ」
- ・標準製剤（ネルボン錠）

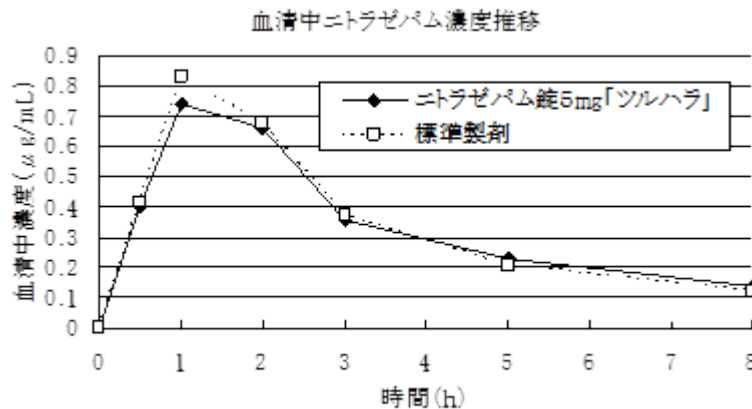
対象：雄性家兎 10 羽

投与量：製剤試験により同等と認められた両製剤 2 錠〔ニトラゼパム 10mg〕ずつを強制経口投与した。

投与方法：雄性家兎 10 羽を 2 群に分け、1 群にはニトラゼパム錠 5 m g 「ツルハラ」、他群には標準製剤を強制経口投与した。

採血時間：投与前、0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、5 時間、8 時間

結果：血清中ニトラゼパム濃度は、投与後 1 時間目にピークに達し、ニトラゼパム錠 5 m g 「ツルハラ」では平均 $0.74 \mu\text{g/mL}$ 、標準製剤では $0.83 \mu\text{g/mL}$ 検出された。その後減少し投与後 8 時間で両製剤ともピーク時の $1/6 \sim 1/5$ になった。この結果につき、繰り返しのある 2 元配置で分散分析したところ、投与順序および投与製剤の寄与は共に小さく問題はなかった。さらに、各時間における濃度の平均値について有意差検定をしたところ、有意差は認められなかった。以上の結果から、ニトラゼパム錠 5 m g 「ツルハラ」及び標準製剤は同等の製剤と認められた。



【参考：非臨床試験】

ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」と標準製剤との血中濃度比較による検討⁷

ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血清中ニトラゼパム濃度推移を比較した。

<実験方法>

使用薬剤

- ・ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」
- ・標準製剤

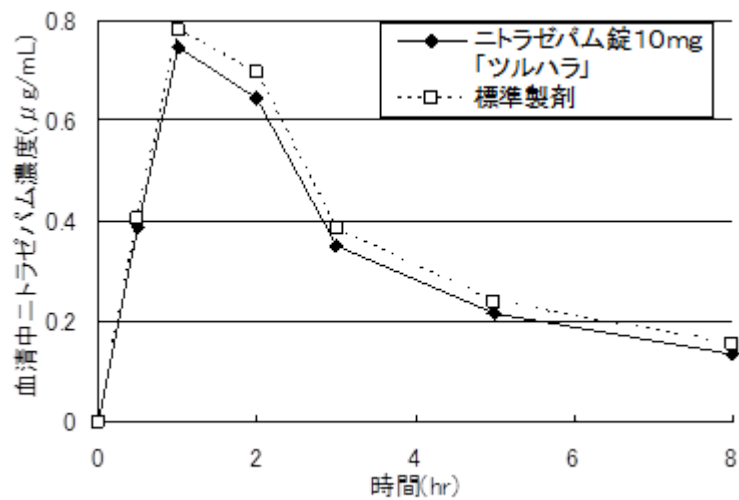
対象：雄性家兎10羽

投与量：製剤試験により同等と認められた両製剤1錠〔ニトラゼパム10mg〕ずつを強制経口投与した。

投与方法：雄性家兎10羽を2群に分け、1群にはニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」、他群には標準製剤を強制経口投与した。

採血時間：投与前、0.5時間、1時間、2時間、3時間、5時間、8時間

結果：血清中ニトラゼパム濃度は、投与後1時間目にピークに達し、ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」では平均 $0.75\mu\text{g/mL}$ 、標準製剤では $0.78\mu\text{g/mL}$ 検出された。その後減少し投与後8時間で両製剤ともピーク時の $1/6\sim 1/5$ になった。この結果につき、繰り返しのある2元配置で分散分析したところ、投与順序および投与製剤の寄与は共に小さく問題はなかった。さらに、各時間における濃度の平均値について有意差検定をしたところ、有意差は認められなかった。以上の結果から、ニトラゼパム錠10mg「ツルハラ」及び標準製剤は同等の製剤と認められた。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

VIII.-7. (2) 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) 参照

（３）乳汁への移行性

VIII.-6. (6) 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

16.4 代謝

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)⁸。健康成人にニトラゼパム 10mg を経口投与したとき、尿中の主要代謝物は、7-amino 体及び 7-acetamido 体であった。(外国人データ)⁹。

(2) 代謝に関与する酵素 (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

VII. -6. (1) を参照

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人にニトラゼパム 10mg を経口投与したとき、尿中には主に代謝物の 7-amino 体及び 7-acetamido 体として排泄された。投与 24 時間後の排泄率は 13~20%であった (外国人データ)⁹。

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〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V.-2. を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V.-4. を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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]

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

嗜眠状態や運動失調になりやすい。

9.1.3 心障害のある患者

症状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

意識障害を助長することがある。

(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。

(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。

(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、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。

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。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 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¹⁰。

(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^{11,12}。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。

(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、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。

(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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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
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 セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩	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。

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、炭酸ガスナルコーシス（いずれも頻度不明）

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、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

11.1.2 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^{13,14}。[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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	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、傾眠 ^{注3)} 、大発作回数増加 ^{注4)}
循環器 ^{注2)}	—	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	嚥下障害 ^{注5)}
過敏症	—	—	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2)} 、気道分泌過多 ^{注5)}

注1) 発現頻度は再評価時の文献調査による集計を含む。

注2) 麻酔前投薬として用いた場合

注3) 抗てんかん剤として用いた場合

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) 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

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。

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. その他の注意

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。

(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」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：向精神薬（第三種）、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（第三種）、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）

2. 有効期間

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

20. 取扱い上の注意

アルミ袋開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ベンザリン錠 2/錠 5/錠 10/細粒 1%、ネルボン錠 5mg/錠 10mg/散 1%

同 効 薬：エスタゾラム、フルニトラゼパム など

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

	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
チスボン錠 5	1978 年 10 月 13 日	15300AMZ01042000	1981年 9月1日	1981年 9 月 1 日
ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」	2013年 2月15日	22500AMX00784000	2013年 6月21日	2013年 6 月 21 日
チスボン錠 10	1978年 10月13日	15300AMZ01043000	1981年 9月1日	1981年 9 月 1 日
ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」	2013年 2月15日	22500AMX00785000	2013年 6月21日	2013年 6 月 21 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

1994 年 3 月 12 日(麻酔前投薬、異型小発作群、焦点性発作を追加)

1997 年 10 月 13 日(再評価結果に伴う用法・用量の変更)

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

1997 年 6 月 5 日(用法用量の変更)

2003 年 9 月 25 日(品質再評価結果)

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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、投薬量 は 1 回 90 日分を
限度とされています。

13. 各種コード

	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 番号 (9 桁)	レセプト電算処理 システム用コード
ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」	1124003F2010	1124003F2273	100342001	620034201
ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」	1124003F3016	1124003F3164	100352901	620035201

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. Schallek, W. et al. Arch Int Pharmacodyn Ther. 149, 467–483 (1964).
2. Gogolak, G. et al. Prog Brain Res. 18, 229–230 (1965).
3. Randall, L. O. et al. Schweiz Med Wochenschr. 95, 334–337 (1965).
4. 鶴原製薬株式会社. 安定性に関する資料（社内資料）.
5. 鶴原製薬株式会社. 溶出に関する資料（社内資料）.
6. Rieder, J. Arzneimittel Forschung. 23, 212–218 (1973).
7. 鶴原製薬株式会社. 生物学的同等性試験（社内資料）.
8. 戸内 明 他. 医薬品研究. 28, 100–104 (1997).
9. Sawada, H. & Shinoara, K. 28, 214–221 (1971).
10. 厚生省薬務局. 医薬品副作用情報. No.11, 1–9 (1975).
11. Matheson, I., Lunde, P. K. & Bredesen, J. E. Br J Clin Pharmacol 30, 787–793 (1990).
12. Randall, L. O. et al. The Benzodiazepines. New York : Raven Press. 99–127 (1973).
13. 多賀谷正順 他. 日本医事新報. No.2896, 43–47 (1979).
14. 遠藤俊吉 他. 精神医学. 21, 1117–1119 (1979).
15. 鶴原製薬株式会社. 簡易懸濁法試験（社内資料）.

2. その他の参考文献

該当なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性¹⁵

1) 試験方法

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに約55℃の湯20mLを吸い取り、5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル(8Fr.チューブ)の注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物が見られなければ、通過性に問題なしとする。

2) 判定方法

【適否】

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

適2：錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない

【水(約55℃)】

薬品を約55℃の温湯20mLに入れ、5分または10分後に攪拌したときの崩壊状況

○：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能

×：投与困難

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

ー：簡易懸濁法対象外

【破壊→水】

○：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能な崩壊状況

×：投与困難な崩壊状況

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある。

－：安定性により破壊できない製剤

3) 試験結果

品目	適否	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水	
			5 分	10 分	5 分	10 分
ニトラゼパム錠 5mg「ツルハラ」	適 1	8Fr	○			
ニトラゼパム錠 10mg「ツルハラ」	適 1	8Fr	○			

2. その他の関連資料

該当資料なし



鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号