

睡眠障害改善剤

向精神薬  
習慣性医薬品<sup>注1)</sup>  
指定医薬品  
要指示医薬品<sup>注2)</sup>

**ドラール錠15**  
**ドラール錠20**  
クアゼパム錠  
**DORAL® TABLETS**

貯法：室温保存

開封後は湿気を避けて、遮光保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注1) 注意—習慣性あり

注2) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

	錠15	錠20
承認番号	21100AMY00142	21100AMY00143
薬価収載	1999年8月	1999年8月
販売開始	1999年11月	1999年11月

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 急性閉塞隅角緑内障のある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- (3) 重症筋無力症のある患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 睡眠時無呼吸症候群の患者〔呼吸障害を悪化させるおそれがある。〕
- (5) リトナビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

**【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。〕

**\*【組成・性状】**

	錠15	錠20
有効成分 (1錠中)	クアゼパム 15mg	クアゼパム 20mg
添加物	セルロース、アルファー化デンプン、ラウリル硫酸Na、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、黄色5号、黄色5号アルミニウムレーキ、乳糖	
性状・剤形	淡橙色・においなし・わずかに特異な味・素錠(割線入り)	
外形		
規格	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 8.5 2.8 200	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 9.0 3.3 267
識別コード	SS515	SS520

**【効能・効果】**

- 1. 不眠症
- 2. 麻酔前投薬

**【用法・用量】**

1. 不眠症	通常、成人にはクアゼパムとして1回20mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日最高量は30mgとする。
2. 麻酔前投薬	手術前夜：通常、成人にはクアゼパムとして1回15～30mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日最高量は30mgとする。

**【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) 衰弱患者〔作用が強くなるおそれがある。〕
- (2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (3) 心障害のある患者〔心障害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〔作用が強くなるおそれがある。〕

- \*\* (6) 統合失調症等の精神障害者〔「重大な副作用」の項参照〕
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 食後の服用を避けること〔「相互作用」の項参照〕。
- (2) 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。**
- (3) 本剤を投与する場合、反応に個人差があるため少量から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に行うこと。ただし、30mgを超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。
- (4) 不眠症に対して投与する場合は、継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状等の異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。
- (5) 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。

**\*\*3. 相互作用**

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9、CYP3A4で代謝される。

**(1) 併用禁忌(併用しないこと)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
食物	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	難溶性薬物である本剤は、胃内容物の残留によって吸収性が向上し、未変化体及びその代謝物の血漿中濃度が空腹時の2～3倍に高まること報告されている。
リトナビル (ノービア)		リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

**(2) 併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
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)		
MAO阻害剤		



シメチジン	本剤の作用が増強されることがある。	シメチジンのチトクロームP450に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
-------	-------------------	--

#### 4. 副作用

495例中副作用が報告されたのは52例(10.5%)で、その主なものは眠気・傾眠30件(6.1%)、ふらつき18件(3.6%)、頭重感7件(1.4%)、倦怠感5件(1.0%)等であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

1) 依存性(頻度不明)：大量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、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、譫妄、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。

\*\* 2) 刺激興奮、錯乱(いずれも頻度不明)：統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。

3) 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス(いずれも頻度不明)：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、換気を図るなど適切な処置を講ずること。

4) 精神症状(幻覚、妄想等)、意識障害、思考異常、勃起障害、興奮、運動失調、運動機能低下、錯乱、協調異常、言語障害、振戦(いずれも頻度不明)があらわれたとの報告があるので、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) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
精神神経系	眠気・傾眠		ふらつき、頭重感、頭痛、めまい、ぼんやり感	リビドー減退、感情鈍麻、抑うつ、神経過敏、健忘、魔夢、多幸感、不安、不眠、運動過多、昏迷、歩行異常、知覚異常、味覚倒錯、心悸亢進、尿失禁、口内乾燥
肝臓				肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH等の上昇)、黄疸
消化器		口渇、悪心、食欲不振、胃痛、腹痛		嘔気・嘔吐、消化不良、下痢、便秘、口臭
過敏症			発疹	
骨格筋			倦怠感、膝脱力等の筋緊張低下症状	
眼			眼痛	眼の異常、視力異常
耳				耳鳴
皮膚				痒痒
その他			眼瞼浮腫、発汗	疲労、無力、悪寒

#### 5. 高齢者への投与

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

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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化合物の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。〕

(2) 妊娠後期の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム、ニトラゼパム)で報告されている。〕

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されている。

(4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。〕

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

#### 8. 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。

#### 9. 適用上の注意

##### 薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### 10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままフルマゼニル(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。

#### 【薬物動態】

##### 1. 吸収

本剤15mgを健常成人男子に絶食時経口投与した場合、血漿中濃度は3.4時間で最高に達し、半減期は36.6時間であった。また、食後30分後経口投与と比較すると、食後投与のC max及びAUCは、絶食時投与のそれらに比して大きい値を示し、t max及び半減期は絶食時と食後投与の間に有意差はみられなかった。このことから、本剤の吸収は食事の影響を受け、そのバイオアベイラビリティは増大することが示唆された。

平均値±標準偏差 (n=6)

	C max (ng/mL)	t max (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2β</sub> (h)
絶食時投与	15.36±6.07	3.42±1.63	287.91 ±79.59	36.60±7.26
食後30分後投与	47.90 ±17.49*	3.67±0.52	621.99 ±263.54*	31.91±7.10

\*：p<0.05(絶食時投与に対して、t検定あるいはAspin-Welch法)

##### 2. 代謝・排泄

健常成人男子に本剤15mg又は30mgを経口投与したとき、96時間までの尿中主要代謝物として3-hydroxy-2-oxoquazepamが検出された。

## 【臨床成績】<sup>1~5)</sup>

不眠症及び麻酔前投薬(手術前夜)を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

これらの試験及び長期投与試験を含む国内における有効率は以下のとおりであった。

対象	症例数	有効率 (%)
不眠症	145/225	64.4
麻酔前投薬(手術前夜)	131/189	69.3
計	276/414	66.7

## 【薬効薬理】

### 1. 睡眠作用

各種動物実験(マウス, ラット, ネコ及びリスザル)において, 他のベンゾジアゼピン系化合物と同様の薬理学的スペクトラム(催眠鎮静, 抗痙攣・馴化静穏, 筋弛緩・運動失調作用など)を示した。マウスにおける睡眠増強作用と筋弛緩作用の選択性が高かった。

### 2. 終夜睡眠ポリグラフィ<sup>6~8)</sup>

健常成人男子に本剤15mg及び30mgの経口投与で総睡眠時間の延長傾向が認められた。また, 服薬中止時の反跳性不眠及びREM睡眠の反跳はみられない。

### 3. 作用機序<sup>9,10)</sup>

下部脳幹を起源とする睡眠導入機構を介して作用すること, ベンゾジアゼピン<sub>1</sub>受容体に対する親和性が高いことから, この受容体を介する睡眠覚醒の抑制と睡眠導入機構に作用すると考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

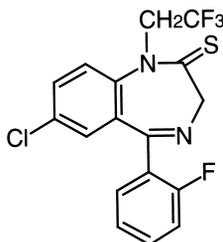
一般名: クアゼパム, quazepam

化学名: 7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2H-1,4-benzodiazepine-2-thione

分子式: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S

分子量: 386.80

構造式:



性状: 淡黄白色の結晶性の粉末で, におい及び味はない。クロロホルムに溶けやすく, メタノール又はジエチルエーテルにやや溶けやすく, エタノール(95)にやや溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

融点: 148~151℃

## 【包装】

- \* ドラール錠15 100錠 (10錠×10), 140錠 (14錠×10), 500錠 (10錠×50), 500錠 (バラ)
- \* ドラール錠20 100錠 (10錠×10), 140錠 (14錠×10), 500錠 (10錠×50), 500錠 (バラ)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 筒井未春 他: 臨床医薬, **8** (1), 31 (1992)
- 2) 筒井未春 他: 臨床医薬, **8** (2), 335 (1992)
- 3) 筒井未春 他: 臨床医薬, **8** (2), 357 (1992)
- 4) 山村秀夫 他: 薬理と臨床, **3** (9), 1575 (1993)
- 5) 山村秀夫 他: 薬理と治療, **19** (12), 4957 (1991)
- 6) 田中正敏 他: 臨床と研究, **67** (2), 561 (1990)

- 7) Kales, A. et al.: J. Clin. Pharmacol., **20**, 184 (1980)
- 8) Mamelak, M. et al.: J. Clin. Pharmacol., **24**, 65 (1984)
- 9) Iorio, L. C. et al.: Life Sciences, **35** (1), 105 (1984)
- 10) Wamsley, J. K. et al.: Clin. Neuropharmacol., **8** (Suppl. 1), S26 (1985)

### \* \* 2. 文献請求先

三菱ウェルファーマ株式会社 製品情報部  
〒541-0047 大阪市中央区淡路町2-5-6  
電話 0120-189-707

販売元  
 三菱ウェルファーマ株式会社  
大阪市中央区平野町2-6-9

製造元  
 エスエス製薬株式会社  
東京都中央区日本橋浜町2-12-4