TOKYO-CLINIC

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532
Web http://www.tokyo-clinic.jp
Mail info@tokyo-clinic.jp

Created by TOKYO CLINIC
東京クリニック

＊＊2002年10月改訂（第３版）
＊2001年５月改訂

日本標準商品分類番号
８７　１１２４

	錠１	錠２
承認番号	58AM 0618	58AM 0619
薬価収載	1984年３月	1984年３月
販売開始	1984年３月	1984年３月
再審査結果	1991年３月	

規制区分：向精神薬
習慣性医薬品[注1)]
指定医薬品
要指示医薬品[注2)]
貯　　法：しゃ光、室温保存
使用期限：５年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

不眠症治療剤

ロヒプノール®錠1
ロヒプノール®錠2
Rohypnol®

経口用フルニトラゼパム製剤

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

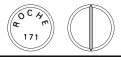
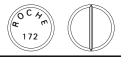
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.急性狭隅角緑内障の患者［眼圧を上昇させるおそれがある。］
3.重症筋無力症の患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。］

【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患者［炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。］

【組成・性状】

販売名		ロヒプノール錠１	ロヒプノール錠２
成分（１錠中）	有効成分・含有量	日局フルニトラゼパム１mg	日局フルニトラゼパム２mg
	添加物	結晶セルロース、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム	
色		白色	白色
剤形		素錠	素錠
識別コード		ROCHE 171	ROCHE 172
平面			
側面			
直径		約7.0mm	約9.0mm
厚さ		約2.2mm	約2.7mm
平均重量		約100mg	約200mg

【効能・効果】

○不眠症
○麻酔前投薬

【用法・用量】

通常成人１回、フルニトラゼパムとして、0.5～２mgを就寝前又は手術前に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には１回１mgまでとする。

【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）
次の患者には少量から投与を開始するなど注意すること。
(1)衰弱患者
(2)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(3)心障害のある患者［呼吸抑制があらわれやすい。］
(4)肝障害又は腎障害のある患者
(5)脳に器質的障害のある患者［作用が強くあらわれやすい。］
(6)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(7)小児等（「小児等への投与」の項参照）

2.重要な基本的注意
本剤の影響が翌朝以後におよび、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、自動車の運転等の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.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
アルコール（飲酒）	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。アルコールとの併用は避けることが望ましい。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強するおそれがある。
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 鎮痛薬 麻酔薬　等		
モノアミン酸化酵素阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	機序不明
シメチジン	本剤の中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	シメチジンが肝チトクロームP 450を阻害し、本剤の排泄を遅延させるおそれがある。

4.副作用
承認時迄の調査及び使用成績調査13,205例において、副作用は792例（6.0%）に認められた。主な副作用は、ふらつき（感）250件（1.9%）、眠気239件（1.8%）、倦怠（感）168件（1.3%）等であった。（再審査終了時）
(1)**重大な副作用**（まれに：0.1%未満、副詞なし：頻度不明）
1)**依存性**：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、妄想等の禁断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**：精神分裂病等の精神障害者に投与すると逆にこのような症状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**：まれに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講ずること。

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

＊4)**肝機能障害、黄疸**：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。

＊5)**横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

＊6)**悪性症候群（Syndrome malin）**：他の抗精神病薬等との併用により悪性症候群があらわれたとの報告がある。高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

＊7)**意識障害**：うとうと状態から昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、注意すること。特に高齢者においてあらわれやすいので、慎重に投与すること（**【用法・用量】**の項参照）。

⑵**その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。（頻度不明は※）

	0.1～2％未満 又は頻度不明	0.1％未満
精神神経系注3)	眠気、めまい、ふらつき、運動失調、頭痛、頭重、頭がボーッとする	失調性歩行、不快感、焦躁感、不安感、構音障害、しびれ感、耳鳴、動作緩慢、記憶力の低下、酩酊感、振戦
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	LDH、Al-Pの上昇
腎臓		BUN上昇
血液		貧血、白血球減少、血小板減少
循環器		動悸、血圧低下
消化器	口渇、腹痛※	嘔吐、胃不快感、食欲不振、下痢、便秘、舌のあれ、胸やけ、流涎、口の苦み
過敏症注4)		発疹
その他	倦怠感、脱力感、尿失禁	発汗、いびき、顔面潮紅、顔面浮腫、排尿困難、頻尿

注3)中途覚醒時の出来事を記憶していないことがある※。
注4)投与を中止すること。

＊5.高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、慎重に投与すること（**【用法・用量】**の項参照）。［運動失調、意識障害等の中枢神経抑制症状があらわれやすい。］

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

1)妊娠動物（ラット）に投与した実験で、50mg/kgの用量で催奇形作用が認められる。

2)妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂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。

3)新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠を起こすことが、また、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）で黄疸の増強等の症状を起こすことが報告されている。

4)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。

⑵授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。

1)ヒト母乳中へ移行することが報告されており、また、新生児の黄疸を増強する可能性がある。

2)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）で報告されている。

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

⑴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。

＊⑵症状：うとうと状態から昏睡等の中枢神経抑制作用に基づく症状

処置：胃洗浄、活性炭による吸着、フルマゼニルの投与

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。］

10.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・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある。

【薬物動態】

1.血中濃度[1)]

健康成人5例にフルニトラゼパム2mgを単回経口投与した時、未変化体の血中濃度は投与後約1時間で最高に達し、その時の血中濃度は11.5ng/mLで、投与後12時間目までの半減期は約7時間であった。また、2mgを7日間連続経口投与した時、3～5日間後で定常状態に達し、その最高血中濃度は単回経口投与時の約1.3倍であった。

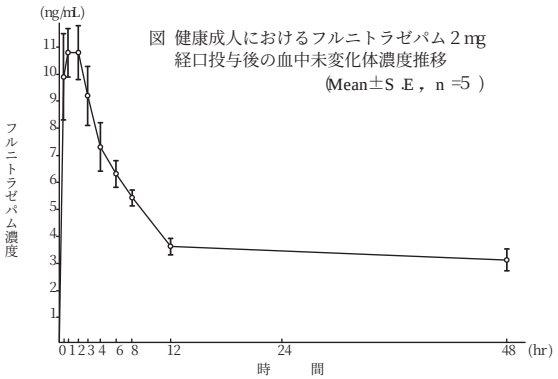


図 健康成人におけるフルニトラゼパム2mg経口投与後の血中未変化体濃度推移
（Mean±S.E，n=5）

フルニトラゼパム2mg単回経口投与時の薬物動態パラメーター

tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t1/2 (hr)	AUC0-24 (ng・hr/mL)
1.3±0.3	11.5±1.2	6.8±0.6	116.7±10.6

Mean±S.E，n=5

2.尿中主要代謝物[1)]

健康成人5例にフルニトラゼパム4mg※を経口投与した時、72時間目までの尿中代謝物として7-amino-flunitrazepam、3-hydroxy-flunitrazepam、N-desmethyl-flunitrazepamが検出された。

※承認された用量は1回0.5～2mgである（高齢者には1回1mgまで）

【臨床成績】[2～4]

1.不眠症：承認時までに実施された769例を対象とした一般臨床試験における有効率は67.8%（521例）であった。
また、精神神経科及び内科領域での不眠症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。
2.麻酔前投薬：手術前夜の前投薬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。

【薬効薬理】

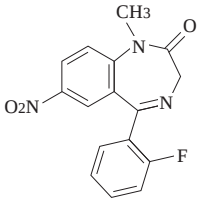
1.睡眠作用[5]
各種動物実験（マウス、ラット、ネコ、カニクイザル）において、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様の薬理学的スペクトラム（静穏・馴化・睡眠誘起・睡眠増強・抗痙攣・筋弛緩作用等）を示したが、特に各種刺激によるネコ脳波覚醒反応を著明に抑制し、強力な睡眠作用が認められた。またカニクイザルを用いた試験においても睡眠作用が認められた。

2.ヒト終夜脳波試験[6]
健康成人男子に本剤1mg及び2mgを経口投与したときの終夜脳波試験において、入眠潜時の短縮と全睡眠時間の延長が認められた。

3.作用機序
抑制性のGABAニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA親和性を増大させることにより、GABAニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている。

＊＊【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルニトラゼパム（Flunitrazepam）
化学式：5-(2-Fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
構造式：



分子式：$C_{16}H_{12}FN_3O_3$
分子量：313.28
性　状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。
酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸又はアセトンにやや溶けやすく、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融　点：168～172℃

【包　　装】

ロヒプノール錠1：100錠（PTP）、500錠（バラ）、1,000錠（PTP）
ロヒプノール錠2：100錠（PTP）、500錠（バラ）、1,000錠（PTP）

【主要文献】

1) 深沢英雄，他：臨床薬理　**9**：251，1978
2) 伊藤　斉，他：臨床評価　**9**：733，1981
3) 木村政資，他：医学のあゆみ　**120**：702，1982
4) 山村秀夫，他：臨床と研究　**58**：2677，1981
5) 矢島　孝，他：応用薬理　**21**：123，1981
6) 小鳥居湛，他：臨床精神医学　**9**：621，1980

＊＊【文献請求先】

中外製薬株式会社　医薬情報センター
〒104-8301　東京都中央区京橋　2-1-9
電話：0120-189706
Fax　：0120-189705

【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99号（平成14年3月18日付）に基づき、投薬量は1回14日分を限度とされています。

®登録商標

＊＊製造発売元
CHUGAI
Roche ロシュ グループ
中外製薬株式会社
東京都北区浮間5-5-1

35001806/35001807