

製品特徴の概要

ANSM - 2014 年 5 月 20 日改訂

1. 医薬品の名称

ロヒプノール (ROHYPNOL) 1mg、分割可能なフィルムコート錠

2. 定性的及び定量的組成

フルニトラゼパム 1.00mg

分割可能なフィルムコート錠

完全な賦形剤リストについては、[6.1 節参照](#)。

3. 剤型

外側が緑色、内側が青色の分割可能なフィルムコーティング錠

4. 臨床データ

4.1. 適応症

適応症は以下の重度の睡眠障害に限られる。

- ・ 時折の不眠症
- ・ 一過性の不眠症。

4.2. 薬量及び投与方法

成人に限定

経口投与。

用量

いずれの場合も、最低有効用量から開始し、1 日当たり最高用量の 1mg を超えないこと。

65歳未満の成人の通常の用量：就寝の直前に1日当たり0.5～1mg。

高齢者

高齢者では、成人にすすめられる用量の半分にする。

肝不全患者又は腎不全患者

肝機能不全あるいは腎不全の場合には、用量を減量すべきである。

呼吸不全の患者

慢性呼吸不全の場合には、用量を減量すべきである（4.4節参照）。

治療期間

治療期間もできるだけ短期間に留めるべきである。一般に治療期間は数日から最長で2週間であるが、それには減量期間も含めてである。

治療期間を患者に知らせておくべきである

この薬は一回限りの期間だけ処方されるということと、用量をどのように減量させていくかを治療の初めに患者に正確に説明しておくことは有益であろう。

・時折の不眠症（例えば、旅行の時など）の場合には2～5日

・一過性の不眠症（深刻な出来事が起きた時など）の場合には最長2週間まで。

場合によっては、最長治療期間を超えて治療することが必要なことがある。そのような場合には、患者の状態を新たに評価し直すことが不可欠である。さらに、薬を中止した時に起きるかも知れないリバウンド現象について、それが起きた時の不安を最大限に抑えるために、患者に伝えておくのは重要である。

4.3. 禁忌

以下の状況では決して使用しないこと。

- ・筋無力症
- ・活性成分又はその他の賦形剤の1つに対する過敏症
- ・重度の呼吸不全
- ・睡眠時無呼吸症候群
- ・重度の、急性又は慢性の肝不全（脳症発症の危険性）

- ・小児
- ・医薬品、麻薬あるいはアルコールの乱用または依存歴

4.4. 特別な警戒と使用上の注意

ベンゾジアゼピンは精神病状態（サイコーシス）の主たる治療には薦められない。

特別な警戒

過敏性

発疹、血管浮腫、低血圧などの過敏反応が敏感な人の場合にはあり得る。

ラクトースに対する不耐性

この薬はラクトースを含有する。ガラクトースに対する不耐性のある患者、先天性ラクターゼ欠損症、ブドウ糖及びガラクトース吸収不全症（稀な先天性疾患）の患者には薦められない。

この種類の薬に関係付けられる特別な警戒

薬理学的耐性

ベンゾジアゼピン及び類似体の鎮静又は催眠効果は、同じ用量を使用しても、数週間投与した場合、次第に減少する。

乱用と依存

依存

ベンゾジアゼピン及び類似体はすべて、特に長期に使用した場合、身体的及び精神的薬物依存の発現に至ることがある（4.8節参照）。薬物依存のリスクは、用量と治療期間に応じて高まる。アルコールや医薬品依存歴が以前にある患者ではリスクは同様に高まる。薬物依存は、治療用量であっても、また個人としてはリスク因子のない患者でも発現することがある。

依存のリスクをできるだけ減少するためには、症状を注意深く評価した後、できる限り短期間でのみベンゾジアゼピンを処方すべきである。治療を継続する必要性があるかどうかを正しく評価されなくてはならない。複数のベンゾジアゼピンの併用は、抗不安薬としての適応でも催眠薬としての適応でも、薬物依存の危険性を増大させるリスクがある。

乱用例も同様に報告されている。

禁断症状

一度身体的な依存が出来上がると、突然の治療中断は禁断症状、リバウンド症状をもたらす。症状の中には頻度が高く、よくあるものがある：不眠、頭痛、筋肉痛、重度の不安、緊張、精神運動不安定、苛立ち。

重症の場合には、より稀な症状も起こり得る：不穏、錯乱、現実感消失、離人症、聴覚過敏、手足の感覚異常、光、音、身体接触に対する過敏性、幻覚、てんかん発作または痙攣。

短時間作用型のベンゾジアゼピンでは、特に高用量で投与された場合には、服用と服用との間でも禁断症状が現れることがある。

リバウンド現象

ベンゾジアゼピンまたはベンゾジアゼピン類似体による治療のきっかけとなった元の症状が悪化して再出現するという特徴の一時的な症候群の発生が、催眠薬による治療を中断するとあり得る。気分の変化、不安、精神運動不安定といったその他の反応を伴うこともある。

禁断症候群やリバウンド現象のリスクは突然の治療中断で増大するので、用量を徐々に減少して行くことが薦められる。

健忘と精神運動機能の変化

ベンゾジアゼピンは前向き健忘や精神運動機能の変化を引き起こすことがある。薬を摂取後数時間経ったところでこの状態は最も頻繁に出現する。そのため、リスクを軽減するために、就寝直前に服用し（4.2 節参照）、患者は7～8時間は妨害なく睡眠できるようにすべきである。

精神症状上の反応と逆説的反応

ベンゾジアゼピン及び類似体は、意識状態の変容、行動障害及び記憶障害といった症候群をさまざまな程度で発生させることがある。

以下の症状が観察されることがある：

・ 不眠症の悪化、悪夢、不穏、神経の興奮、精神運動不安定

・ 譫妄、幻覚、錯乱夢幻状態、精神病（サイコーシス）の症状、

・ 衝動を伴う脱抑制、

・ 多幸感、苛立ち、激越

・ 前向き健忘、

・ 暗示感応性。

この症候群は患者自身又は他人にとって、以下のような潜在的に危険な問題を伴うことがある。

・ 通常とは異なる行動

・ 自己又は他者攻撃行動、特に、周囲が患者の活動を妨げるようとする場合

・ 事後性健忘を伴う無意識の行動

こういった症状が現れたら、治療を中止しなくてはならない。

こういった反応はこの薬では重大である、また高齢者の場合確率が高い。

蓄積の危険性

ベンゾジアゼピン及び類似体（すべての薬と同様に）は半減期の約 5 倍の長さで生物中に残存する（5.2 節参照）。

高齢者や腎不全・肝不全患者の半減期はかなり延長される。反復投与により、薬又はその代謝物質はかなり後になって、非常に高いレベルで均衡定常状態（プラトー）に達する。薬の効能及び安全性を評価できるのは、均衡定常状態が得られた後だけである。

用量の調整が必要となることがあるかもしれない（4.2 節参照）。

高齢者

ベンゾジアゼピン及び類似体を高齢者に使用する際は注意が必要である。鎮静や筋弛緩効果のリスクの故に、転倒を助長することがあり、高齢者の場合しばしば深刻な結果を招くことがある。

薬に対する感受性が増大している高齢者で脳器質が変化している患者、衰弱している患者の場合には用量は慎重に決めるべきである。

使用上の特別な注意

アルコールや中枢神経抑制剤との併用

ロヒプノールとアルコール及び／又は中枢神経抑制剤との併用は避けるべきである。ロヒプノールの臨床効果を増大するリスクに結びついているからであり、それには重度の鎮静、呼吸及び／又は重大な循環機能抑制が臨床に含まれるであろう。

アルコール乱用や医薬品過剰服用の前歴

アルコールや医薬品乱用の前歴がある患者では、極めて慎重にロヒプノールを使うべきである（4.5 節）。

不眠症は、根底にある身体的又は精神的障害を表しているのかも知れない。短期間の服用後に不眠症が持続または悪化した場合は、臨床診断の再評価が必要となる。

治療期間：

不眠症のタイプに応じて患者に明確に伝えること（4.2 節参照）。

うつ病エピソードのある患者

ベンゾジアゼピン及び類似体を単独で処方してはならない。抑うつそのものが持続進行し、自殺のリスクを増大させるからである。

漸減中止法

患者に正確に説明する必要がある。服用量の漸減の必要性に加えて、患者にリバウンド現象の可能性についても知らせること。この中断（漸減であっても）に関する症状としての不眠症を最小限に抑えるためである。

この期間に起こりうる不快さの特徴を患者に知らせるべきである。

高齢者、腎不全・肝不全患者

こういった患者では、慎重に治療を進めるのが適当である。蓄積のリスクがあるために、例えば半分に減量する（4.4節参照）。

呼吸不全患者

呼吸不全患者については、ベンゾジアゼピン及び類似体の抑制作用に気を配るべきである（不安及び不穏は呼吸機能の代償不全の徴候である可能性があり、これにより集中治療室への移送の必要性が生じる）。慢性呼吸不全のある患者には、呼吸抑制のリスクを考えて、より少ない用量が薦められる。

4.5.他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

注意すべき併用

+バルビツール

呼吸抑制の重大リスク、過量服用の場合には死に至ることもある。

+ブプレノルフィン

代用治療としてブプレノルフィンが使われる場合：呼吸抑制の重大リスク、死に至ることもある。この併用の場合にはベネフィット／リスクの関係を入念に評価する。処方された用量を守ることの必要性を患者に伝える。

+クロザピン

呼吸及び／或は心臓停止を伴う虚脱リスクの増大

+モルヒネ

呼吸抑制の重大リスク、過量服用の場合には死に至ることもある。

+その他の中枢神経抑制薬

中枢神経抑制効果のある薬との併用は、中枢抑制効果の強化に繋がることがあり得る（抗精神病薬、神経遮断薬、バルビツール、催眠薬、抗不安薬／鎮静薬、抗うつ鎮静薬、麻薬鎮痛薬、中枢系降圧薬、抗てんかん薬、麻酔薬、抗ヒスタミン鎮静薬、バクロフェン、サリドマイド、ピゾチフェン）。

麻酔鎮痛薬との併用は多幸感を増大し、薬に対する心理的依存を強化する可能性がある。

ロヒプノールを、アルコールを含む中枢に作用する抑制剤と併用すると、鎮静、呼吸、血流力学に対する効果が増大することが確認されている。

ロヒプノールを服用する患者はアルコールの消費を避けるべきである（4.4節参照）。

アルコールを含む、その他の中枢神経系抑制剤についての警戒事項に関しては4.9節 過量服用を参照すること。

肝臓酵素の中のあるものを阻害する薬品（具体的にはP450）はベンゾジアゼピンやベンゾジアゼピン類似体の活性を高めます。CYP3A4の強力な阻害薬（以下に列挙するその他の薬品を含む）との相互作用可能性は除外できない。

- ・アゾール抗菌薬：フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール
- ・シメチジン
- ・VIH プロテアーゼ（タンパク質分解酵素）の阻害剤
- ・ジェムフィブロジル（PPAR- α のアゴニスト）
- ・マクロライド系抗生物質：エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン
- ・ネファゾドン（IRSN）
- ・スタチン

- ・ベラパミル (Ca²⁺)

- ・グレープフルーツ・ジュース

ロヒプノールは経口抗糖尿病薬及び抗凝固薬とは併用投与してもよい。

4.6.妊娠及び授乳

妊娠

満期出産であろうと帝王切開であろうと、妊娠中にこの薬を使うのは一般に薦められない。

フルニトラゼパムについて得られているデータは、妊娠中のその使用安全性を評価するには不十分である。

出産年齢の女性で、この薬がすでに処方されていて、妊娠を予定しているか、検討中である場合には、この薬を中止することについて自分の医師に相談することが薦められる。一回の服用だけではフルニトラゼパムが胎盤を通過する力は弱いですが、妊娠の最終3ヵ月では長い投与は避けるべきである。さらに、妊娠第2及び第3トリメスターに高用量のベンゾジアゼピンを使用した場合、胎児の活動低下及び心臓リズムの不安定さが報告されている。

帝王切開時の麻酔導入に使われる用量のフルニトラゼパム使用が、母親の副作用（母親の吸入リスク）の原因になっている可能性がある。

新生児

若し緊急の医学的理由で、妊娠の最後に、分娩中に、帝王切開時にフルニトラゼパムが投与されていた場合には、薬の薬理学的作用によって、新生児に低体温、筋肉緊張低下、軽い呼吸抑制が現れることがある。

さらに、母親から生まれた乳児が、妊娠の最後の段階で慢性的にベンゾジアゼピンを摂取していた場合には身体的依存を形成し易いので生後禁断症状を発現することがある（4.4節参照）。

授乳

ベンゾジアゼピンは母乳の中に放出されるので、授乳期間中はフルニトラゼパムを服用す

べきではない。

4.7. 車の運転及び機械の操作に対する影響

鎮静（第 4.5 節参照）、健忘、集中力の問題、筋機能の変化が車の運転及び機械の操作の適正に好ましくない影響を持つかもしれない。睡眠不足は注意力低下のリスクを増大する。

好ましくない効果の相乗作用という理由で、患者は薬の影響下でのアルコールの消費に同様に注意すべきである。

4.8 副作用

二次作用（副作用）の大多数は基本的に治療の初めに起こり、一般的に投与が長期化すると消失する。

頻度のカテゴリーは以下のように定義付けられる：極めてしばしば： $\geq 1/10$ ；しばしば： $\geq 1/100$ から $1/10$ まで；ときに： $\geq 1/1000$ から $1 < 100$ まで；稀に： $\geq 1/10\ 000$ から $< 1/1\ 000$ まで；極めて稀に： $< 1/10\ 000$ ；頻度不明（基礎データがないため頻度の推定は不可能）。

免疫系の症状	
頻度不明	発疹、血管浮腫、低血圧を含む過敏反応。
精神症状	
頻度不明	錯乱状態、感情障害、性欲障害。 以前からある抑うつが発現した可能性がある。 逆説的反応： 精神運動不安定、緊張、不穏、いら立ち、攻撃性、譫妄、 激越、悪夢、幻覚、サイコーシス（精神病症状）、行動の障 害及び行動への好ましくない効果、不眠症。 身体的及び精神的依存： 突然治療を中断すると禁断症候群やリバウンド現象が現 れることがある。
神経系症状	
頻度不明	日中、特に高齢者での半睡状態、頭痛、めまい、注意力低

	下、運動失調、酩酊感 治療用量でも前向き健忘はありうる。用量が増えるとリスクは増大する。健忘効果は行動障害または意識変容に結びつけられるかも知れない（4.4 節参照）。
循環器症状	
頻度不明	心不全、心拍停止
呼吸器症状	
頻度不明	呼吸器抑制
視覚症状	
頻度不明	複視
胃腸症状	
頻度不明	胃腸障害
皮膚と皮下組織症状	
頻度不明	皮膚反応、かゆみ性または非かゆみ性
筋肉骨格及び系統的症状	
頻度不明	筋肉虚脱、筋緊張減退
全般的症状と投与部の異状	
頻度不明	疲労感、無力症
外傷、中毒及び手順に関する併発症	
頻度不明	転倒、骨折

疑わしき副作用の申告

薬の承認・許可後に見つかった疑わしき副作用を申告することは重要である。それによって薬のベネフィット／リスクの関係を継続的に監視することが可能になる。保健衛生の専門家が、すべての疑わしき副作用を、国の申告システムを使って申告できる：ANSM—Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé（国立医薬品・医療用品安全管理機構）及び réseau des Centres Regionaux de Pharmacovigilance（地域医薬品ビジランス・センターのネットワーク）。<http://www.anism.sante.fr/>。

4.9 過量服用

症状

ベンゾジアゼピンにはしばしば半睡状態、運動失調、構音障害、眼振が伴う。ロヒプノール

を過剰服用すると、単独服用であっても、稀に生命予後を脅かすことになるが、反射の欠如、呼吸停止、筋緊張減退、動脈低血圧、循環・呼吸器抑制及び昏睡（コーマ）を引き起こすことがある。昏睡は一般に数時間しか続かないが、特に高齢者の場合には、それが長引き、周期的になることもある。ベンゾジアゼピンの呼吸抑制効果は、呼吸器疾患のある患者ではより深刻である。

軽微な症例では精神錯乱や嗜眠症状となって現れる。

ベンゾジアゼピンはアルコールを含む他の中枢神経抑制剤の効果を増大する。（アルコールを含む）他の中枢神経抑制剤のからんだ多剤中毒（polyintoxication）の場合には、生命予後が脅かされる可能性がある。

処置

患者のバイタルサインを観察し、患者の臨床状態の変化に応じて生命維持措置を使う。循環器、呼吸器及び中枢神経作用の対症療法を特に必要とする可能性がある。

薬の吸収が続行するのを適切な方法を使って回避すべきである。1時間前までの経口過量服用で患者にまだ意識がある場合は、嘔吐を促す、あるいは1～2時間以内であれば活性炭を用いる。活性炭を用いる場合には、半睡状態の患者の気道確保が必ず伴わなくてはならない。混合する物質の摂取である場合には、胃洗浄が考えられるが、システマチックな方法ではない。専門的な環境下で、とりわけ循環器、呼吸器機能の監視が薦められる。

中枢神経系の重度の抑制である場合には、ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニル（flumazénil (Anexate®)）の使用を考慮する。フルマゼニル投与は厳格な監視の下でなくてはならない。フルマゼニルは半減期が短いので（約1時間）、その効果が消失した後でも患者を監視しなくてはならない。てんかんの閾値を下げるような薬（例えば、三環系抗うつ薬）が存在する場合には、フルマゼニルは極めて慎重に使わなくてはならない。この薬の正しい使用法については、フルマゼニル（flumazénil (Anexate®)）の処方書をよく読み、詳しい情報を得ることとする。

警戒

ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤である Anexate®（活性成分：flumazénil）は、痙攣を誘発するかもしれないので、ベンゾジアゼピンでてんかんの治療を受けている患者には薦められない。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

催眠作用及び鎮静作用

ATC コード：N05CD03.

(N：中枢神経系)

フルニトラゼパムは 1-n ベンゾジアゼピン系に属しており、薬力学定量的にはこのクラスを構成するその他の薬剤と類似した活性を持っている。

- ・ 筋肉弛緩薬
- ・ 抗不安薬
- ・ 鎮静薬
- ・ 催眠薬
- ・ 抗痙攣薬
- ・ 健忘剤

これらの作用は、BZ1 と BZ2 と呼ばれる「GABA-Omega 巨大分子受容体」複合体に属し塩素イオンチャンネルの開口を調整する中央受容体上の特異的なアゴニスト作用と関係している。

5.2. 薬物動態

フルニトラゼパムは経口投与後、急速且つほぼ完全に吸収される。

分布の半減期は約 3 時間である。

分布量は 3.5～5.5 l/kg である。

タンパク質との結合は平均 78%である。フルニトラゼパムの血漿中からの排出半減期には幅があり、16 時間～35 時間である。

作用の遅延は急速で、作用時間は用量に依存する。

フルニトラゼパムはほぼ完全に代謝される。主要代謝物質は不活性の 7-アミノフルニトラゼパムと N-デスメチルフルニトラゼパムであり、これはフルニトラゼパム分子より作用が

弱い、半減期が長い (23～33 時間)。フルニトラゼパムはヒドロキシル化により、もう一つの活性代謝物質である 3-ヒドロキシフルニトラゼパムが産生する。代謝物質はグルクロン酸抱合により水溶性物質になり、尿に排出される。

特殊な臨床状況

フルニトラゼパムの薬物動態は高齢者の場合も変化しない。

5.3. 前臨床の安全性データ

該当せず。

6. 製薬データ

6.1. 賦形剤リスト

マイクロクリスタリンセルロース (Avicel PH102)、無水ラクトース、ヒプロメロース、ポビドン、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、インジゴチン (E 132)、ステアリン酸マグネシウム、エチルセルロース、タルク、二酸化チタン (E 171)、黄酸化鉄 (E 172)、グリセロールトリアセテート。

6.2. 配合禁忌

該当せず。

6.3. 保管期間

3 年間

6.4. 保管上の特別な注意

保管上の特別な注意事項なし。

6.5. 外部包装の性状と中味

7 錠入り熱成形板 (PVC/PE/PVDC/アルミニウム)

100 錠入り熱成形板 (PVC/PE/PVDC/アルミニウム)

6.6. 廃棄及び取扱上の特別な注意

特別な制約なし。

7. 販売許可保持者

CHEPLAPHARM arzneimittel gmbh

bahnhofstrasse 1a

17498 MESEKENHAGEN

ALLEMAGNE ドイツ

8. 販売許可番号

- ・ 348 460-7 : 熱成形板入り 7錠 (PVC/PE/PVDC/アルミニウム)
- ・ 555 073-9 : 熱成形板入り 100錠 (PVC/PE/PVDC/アルミニウム)

9. 初回許可年月日/許可更新年月日

[販売許可保持者が記入]

10. 本文更新日

[販売許可保持者が記入]

11. 線量

該当せず。

12. 放射線医薬品製剤の調剤に対する指示

該当せず。

処方及び交付条件

リスト 1

処方 は 14 日間に限られ、7 日間分を分割交付。

安全仕様の規定の処方箋用紙 (*ordonnance sécurisée*) に略字を用いずに処方を記入 (1999 年 3 月 31 日の法令により規定された仕様に準拠)。

処方箋に但し書きがない限り、前回の処方箋に含まれている期間内に同一の医師が新たな処方箋を作成してはならず、又、発行してはならない。

処方箋のコピーは薬剤師が 3 年間保管する。

訳者注：黄色のハイライトは翻訳者によるもの

(日本語訳：笠井裕貴)