

睡眠調整剤

向精神薬、習慣性医薬品*、
指定医薬品、要指示医薬品**ベノジール®カプセル 10
ベノジール®カプセル 15BENOZIL® Capsules
塩酸フルラゼパムカプセル

	10mgカプセル	15mgカプセル
承認番号	15000AMZ00208	15000AMZ00209
薬価収載	1975年 9月	1975年 9月
販売開始	1975年10月	1975年10月

*注意—習慣性あり

**注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]
- ※3) リトナビルを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- ※4) 本剤の成分又はベンゾジアゼピン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

【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】

1. 組成

品 名	ベノジールカプセル10	ベノジールカプセル15
有効成分	1カプセル中日局塩酸フルラゼパム10mg	1カプセル中日局塩酸フルラゼパム15mg
添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、日局D-マンニトール カプセル本体に青色1号、日局ラウリル硫酸ナトリウム、日局酸化チタン、日局ゼラチン含有	

2. 製剤の性状

品 名	色・号数	識別記号
ベノジールカプセル10	キャップ淡青色、ボディ白色の4号硬カプセル	KH105 (カプセル、PTPシートに表示)
ベノジールカプセル15	キャップ青色、ボディ白色の4号硬カプセル	KH106 (カプセル、PTPシートに表示)

【効 能・効 果】

- 不眠症
- 麻酔前投薬

【用 法・用 量】

通常成人1回、塩酸フルラゼパムとして、10～30mgを就寝前また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。

【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[ジアゼパムで循環器への影響があらわれたとの報告がある。]
 - 4) 肝障害又は腎障害のある患者[作用が強くなるおそれがある。]

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) 幼児及び小児[「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

※1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア)	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	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
アルコール性飲料	本剤の作用が増強・持続されることがある(服用した翌日の飲酒によっても発現する場合がある)。	相加作用が発現することが考えられる。
中枢神経抑制剤 フェニチン誘導体 バルビツール酸誘導体等	相互に中枢作用を増強することがある。	相加作用が発現することが考えられる。
モノアミン酸化酵素阻害剤	相互に中枢作用を増強することがある。	相加作用が発現することが考えられる。
シメチジン	本剤の作用が増強されることがある。	代謝が阻害されることが考えられる。

4. 副作用

承認時及び1978年9月までの副作用頻度調査において、9,391例中、副作用の発現例は561例(発現率6.0%)であった。

主な副作用は翌日の眠気199件(2.1%)、ふらふら感168件(1.8%)、倦怠感107件(1.1%)、頭重61件(0.6%)、口渴54件(0.6%)等であった。

1) 重大な副作用

- (1) 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、せん妄、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投与すること。
- (2) 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。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	昼間の眠気、ふらつき、頭重、眩暈、頭痛、不安感	焦燥感	
循環器		動悸	
肝臓			肝障害〔ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT)上昇〕
消化器	口渇、悪心	下痢、腹痛、食欲不振、口の苦み、嘔吐、唾液分泌過多	
過敏症		発疹	
骨格筋	倦怠感等の筋緊張低下症状		
その他		発汗	

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

- 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。〕
- 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。〕
- 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。
- 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。〔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。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。〕

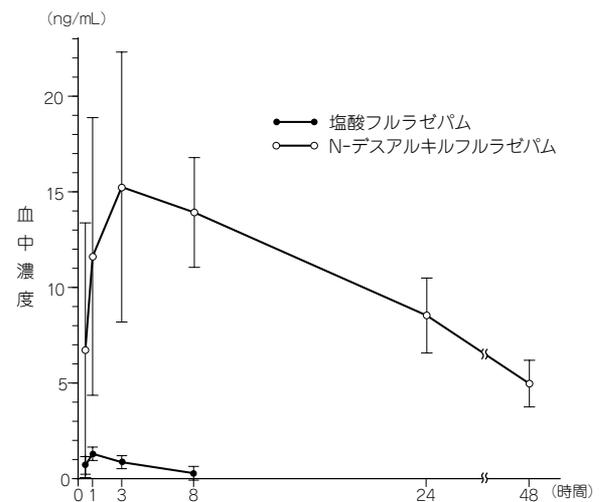
10. その他の注意

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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

健康成人6名に塩酸フルラゼパム30mgを単回経口投与した場合、未変化体及び活性代謝物であるN-デスアルキルフルラゼパムの血中濃度の推移、薬物速度論的パラメータは下記のとおりである。



薬物速度論的パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
塩酸フルラゼパム	0.82~1.7	1*	5.9(2.3~12)
N-デスアルキルフルラゼパム	11~25	1~8	23.6(14.5~42.0)

* n=5, 1例は3hr

2. 分布²⁾

● 体組織への分布(参考:ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C-塩酸フルラゼパム5mg/kg及び50mg/kgを経口投与又は5mg/kgを静脈内投与したところ、臓器内分布は速やかであり、消化管、肝臓、脂肪、腎臓、肺、脾臓で高く、脳内濃度は低値を示した。また、臓器からの消失は比較的速やかであった。

● 通過性・移行性(参考:ラットでのデータ)

胎児への移行性	¹⁴ C-塩酸フルラゼパム5mg/kgを妊娠ラットに経口投与したところ、移行性が認められ、母体血中放射能に比べ羊水中放射能は低く、胎児組織中放射能はやや高いが同程度であった。
---------	--

3. 代謝・排泄¹⁾

健康成人6名に塩酸フルラゼパム30mgを単回経口投与した場合、投与後48時間までに投与量の32~59%が大部分代謝物として尿中に排泄された。主代謝物はエタノール体で総排泄量の86%を占め、他に脱エチル3-ヒドロキシル体、脱アルキル体、酢酸体が尿中に排泄され、未変化体は0.3%以下であった。

【臨床成績】³⁾⁴⁾

国内24施設において実施された二重盲検比較試験を含む臨床成績の概要は次のとおりである。

使用対象患者		有効率
不眠症		54.9%(308/561)
麻酔前投薬	手術前夜の催眠	57.5%(164/285)
	手術当日の鎮静	30.9%(60/194)



【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 睡眠作用⁵⁾⁶⁾

各種動物実験(マウス、ラット、ネコ、ウサギ)において、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様の薬理的スペクトラムを示したが、特にネコ、ウサギの脳波試験において著明な睡眠作用が認められた。

2) ヒト終夜睡眠脳波に対する影響⁷⁾⁸⁾

ヒト終夜睡眠ポリグラムにおいて、睡眠導入時間の短縮、全睡眠時間の増加が認められたが、特にREM睡眠に及ぼす影響は少なかった。

2. 作用機序⁹⁾¹⁰⁾

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させると考えられている。

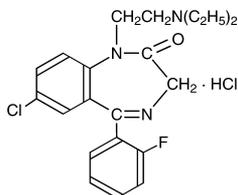
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩酸フルラゼパム Flurazepam hydrochloride

化学名：7-Chloro-1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one monohydrochloride

分子式：C₂₁H₂₃ClFN₃O · HCl=424.34

化学構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性粉末で、においはない。

溶解性：水、エタノール、ジメチルホルムアミド、無水エタノール、無水酢酸又は氷酢酸に溶けやすく、エーテルにほとんど溶けない。

融点：約197℃(分解)

分配係数：logP_{oct} = -0.37

測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

ベンゾールカプセル10：[PTP] 100カプセル(10カプセル×10)、
500カプセル(10カプセル×50)

[バラ] 1000カプセル

ベンゾールカプセル15：[PTP] 100カプセル(10カプセル×10)、
500カプセル(10カプセル×50)

[バラ] 1000カプセル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- | | |
|---|---------|
| 1) 長谷川 謙, 他: 薬理と治療, 1 , (3), 56, (1973) | 003-057 |
| 2) 西川 隆, 他: 薬学雑誌, 93 , (2), 226, (1973) | 003-058 |
| 3) 木村 政資, 他: 医学のあゆみ, 89 , (3), 118, (1974) | 003-083 |
| 4) 橋 直矢, 他: 医学のあゆみ, 87 , (12), 640, (1973) | 003-059 |
| 5) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 23 , (1), 63, (1972) | 003-052 |
| 6) 橋本 惟, 他: 応用薬理, 7 , (3), 381, (1973) | 003-089 |
| 7) Kales A., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 23 , 219, (1970) | 003-060 |
| 8) 石山陽事, 他: 臨床脳波, 15 , (10), 625, (1973) | 003-068 |
| 9) 中村圭二, 他: ファルマシアレビュー, 10 , 85, (1983) | 005-038 |
| 10) Möhler H, et al.: The Benzodiazepines, ed. by Costa E., Raven Press, New York, 93, (1983) | 005-039 |

〈文献請求No.〉

〈文献請求先〉

協和発酵工業株式会社 医薬品情報センター

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造発売元
協和醸酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1



CF

