

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

** 2003年 5月改訂 (第 4版, 組成・性状の項の自主改訂)

* 2001年 3月改訂

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱等に表示 (使用期間 5年)

日本標準商品分類番号
871124
871139

睡眠誘導剤, 抗痙攣剤

ニトラゼパム製剤

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)}

ベンザリン[®]錠2^①

ベンザリン[®]錠5^{②*}

ベンザリン[®]錠10^③

ベンザリン[®]細粒^④

Benzalin[®]

シオノギ製薬

承認番号	14600AMZ01799	21300AMZ00173	14200AZZ01315	14600AMZ01798
薬価収載	1972年 2月	2001年 7月	1967年 7月	1972年 2月
販売開始	1972年 2月	1967年 3月	1967年 3月	1972年 2月
再評価結果	1997年 6月	1997年 6月	1997年 6月	1997年 6月
効能追加	-	1971年 8月	1971年 8月	-

: 異型小発作群
點頭てんかん, ミオクロヌス発作, 失発作等
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

【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場合 [炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。] (「4. 副作用」の項参照)

販売名	ベンザリン錠 2	ベンザリン錠 5	ベンザリン錠 10	ベンザリン細粒
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	-
大きさ	長径 約 9.2mm 短径 約 5.5mm 厚さ 約 3.6mm	長径 約 9.0mm 短径 約 5.4mm 厚さ 約 3.7mm	長径 約 9.0mm 短径 約 5.4mm 厚さ 約 3.7mm	-
平均重量	約 0.16g	約 0.15g	約 0.15g	-
識別コード	ⓧ011:2	ⓧ011:5	ⓧ011:10	-

【組成・性状】**

1. 組成

販売名	ベンザリン錠 2	ベンザリン錠 5	ベンザリン錠 10	ベンザリン細粒
成分・含量	1錠中 ニトラゼパム 2mg	1錠中 ニトラゼパム 5mg	1錠中 ニトラゼパム 10mg	1g中 ニトラゼパム 10mg
添加物	白糖, トウモロコシデンプン, メチルセルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, グリセリン脂肪酸エステル, タルク, ステアリン酸マグネシウム, 黄色 5号	乳糖, トウモロコシデンプン, 結晶セルロース, ステアリン酸マグネシウム	乳糖, トウモロコシデンプン, 結晶セルロース, ステアリン酸マグネシウム, 黄色 5号アルミニウムレーキ	精製白糖, トウモロコシデンプン, メチルセルロース

2. 性状

販売名	ベンザリン錠 2	ベンザリン錠 5	ベンザリン錠 10	ベンザリン細粒
性状・剤形	ごくうすいだい色の楕円形フィルムコーティング錠である。	白色の楕円形素錠である。	うすいだい色の楕円形素錠である。	白色の細粒である。

【効能・効果】

1. 不眠症
2. 麻酔前投薬
3. 異型小発作群
點頭てんかん, ミオクロヌス発作, 失発作等
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

【用法・用量】

1. 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。
2. 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 を就寝前又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。
3. 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。

【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) 衰弱者 [作用が強くあらわれる。]
(2) 高齢者 [「5. 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。]

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。]

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。

3. 相互作用

(1) 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 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	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので併用しないことが望ましい。やむを得ず併用する場合には慎重に投与すること。	共に中枢神経抑制作用を有する。
MAO阻害剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので併用しないことが望ましい。やむを得ず併用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	本剤の中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	本剤の代謝が抑制される。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 553 例中、副作用は 41 件であり、主なものは、倦怠感 33 件、頭痛・頭重感 6 件等であった。再評価結果（1997 年 6 月）における安全性評価対象例 3294 例中、副作用は 664 件であった。主なものは、ふらふら感 168 件、倦怠感 120 件、眠気・残眠感 138 件、頭痛・頭重感 52 件、悪心・嘔吐 26 件、口渇 35 件等であり、いずれも一過性、軽度であった¹⁾。

(1) 重大な副作用

- 1) 呼吸抑制（0.1%未満）、炭酸ガスナルコーシス（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行うこと。
- 2) 依存性：薬物依存（0.1%未満）を生じることがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。連用する場合には特に注意すること。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の中止により、痙攣発作（0.1%未満）、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の退薬症候（0.1～5%未満）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。
- 3) 刺激興奮、錯乱（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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹、そう痒感等		
精神神経系	ふらつき、歩行失調	眠気・残眠感、頭痛・頭重感、めまい、不安、見当識障害、興奮、不機嫌、不快感、多幸症等	
肝臓		黄疸	
循環器 ^{注2}		軽度の血圧低下	徐脈傾向
消化器	食欲不振、便秘	口渇、悪心・嘔吐、下痢等	
骨格筋	倦怠感等の筋緊張低下症状		
その他	覚醒遅延傾向 ^{注2}	夜尿・頻尿、発熱等	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2：麻酔前投薬として用いた場合

- 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ある²⁾。]
(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症候（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。]
(5) ラットでの試験〔50, 100, 200mg/kg 強制経口投与、妊娠 8～14日（7日間）〕において、50mg/kg 投与群で内臓変異（仮性水腎症等）の発現率の増加がみられ、100mg/kg 投与群で外形異常（水頭症、小眼症、小耳症、尾の異常等）及び骨格異常（頸椎弓異常等）の発現率の増加がみられた。また、100及び200mg/kg 投与群で胎児死亡率の増加がみられた³⁾。
- 7. 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。
- 8. 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。）
- 9. 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。

抗てんかん剤として用いる場合には、下記事項にも注意すること。

- 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
脳に老年性変化のある患者 [作用が強くなる。]

2. 副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	傾眠		
呼吸器 ^{注1}			気道分泌過多（重症脳障害のある患者に用いた場合）
消化器 ^{注1}			嚥下障害（重症脳障害のある患者に用いた場合）
中枢神経系 ^{注1}		大発作の回数増加（大発作てんかんを伴う患者に用いた場合）	

注1：症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3. 小児等への投与

乳児、幼児又は小児では、気道分泌過多、嚥下障害(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分にを行い、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。

4. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

健康成人にニトラゼパム錠 5mg を空腹時単回経口投与したときのニトラゼパムの血清中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す⁴⁾。

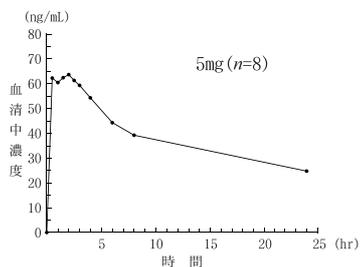


図1 経口投与時の血清中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
5	8	75.8 ± 28.9	1.6 ± 1.2	929.3 ± 263.6	27.1 ± 6.1

(測定法: HPLC)(mean ± S.D.)

2. 代謝

ニトラゼパムの主代謝経路は、ニトロ基の還元(7-アミノ体)とそれに続くアセチル化(7-アセトアミド体)である。また、生体内での代謝部位は大部分は肝臓であるが、一部は腸管壁で薬物代謝酵素により代謝される^{5),6)}。

3. 排泄

(1) 健康成人にニトラゼパム 10mg を経口投与したときの尿中排泄率を測定した。尿中には主に代謝物の7-アセトアミド体と7-アミノ体として排泄され、投与24時間後の排泄率は13~20%であった⁷⁾。

(2) トータルクリアランス: 0.86 ± 0.12 mL/min/kg⁶⁾ (mean ± S.D.) (外国人によるデータ)

4. その他

血漿蛋白結合率: 86~87%⁶⁾ (外国人によるデータ)

【臨床成績】

再評価結果(1997年6月)における国内の臨床試験での疾患別有効率は次のとおりであった⁸⁾。

1. 不眠の治療に使用された場合

表2 臨床成績(不眠)

項目	有効例数 / 有効性評価対象例数	有効率(%)
入眠時間	1175/1535	76.5
睡眠時間	951/1119	85.0

入眠時間は45分以内、睡眠(持続)時間は6時間以上を有効とした。

2. 麻酔前投薬として、手術前夜の不眠あるいは手術前緊張に使用された場合

表3 臨床成績(手術前夜の不眠あるいは手術前緊張)

項目	有効例数 / 有効性評価対象例数	有効率(%)
術前夜睡眠	1081/1228	88.0
麻酔前投薬	482/735	65.6

3. てんかんの諸発作型について、抗てんかん剤として用いた場合

表4 臨床成績(てんかんの諸発作型)

項目	有効例数 / 有効性評価対象例数	有効率(%)
異型小発作群	110/197	55.8
焦点性発作	51/90	56.7

【薬効薬理】

1. 薬理作用

ニトラゼパムの催眠作用(睡眠誘導作用)は、不安、緊張、興奮等の情動障害を抑制し、生理的な自然に近い睡眠をもたらすとされている。

2. 作用機序

脳内のベンゾジアゼピン受容体を介して GABA 受容体機能を亢進させ神経抑制性に働き、不眠の原因となる外来刺激が視床下部や脳幹網様体を中心とする賦活系に流入し、更には脳全体に広がっていくのを抑制する⁹⁾。

表5 ニトラゼパムの薬理作用¹⁰⁾(マウス, ラット)

薬理作用の種類	効力比 ^{注1)}	
鎮静催眠作用	クロルプロチキセン睡眠増強作用	10.2
	チオペンタール麻酔増強作用	1.9
抗痙攣作用	抗ペンテトラゾール痙攣作用	5.8
	抗電撃痙攣作用	0.7
抗不安作用	抗コンフリクト作用	4.2
	抗闘争作用	2.9
筋弛緩作用	回転棒法	3.3
	傾斜板法	8.6

注1: ジアゼパムの作用を1とした効力比

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: ニトラゼパム (JAN)[日局]

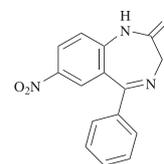
Nitrazepam

化学名: 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式: C₁₅H₁₁N₃O₃

分子量: 281.27

化学構造式:



性状: 白色~淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。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。

融点: 約 227 (分解)

分配係数: 162 [pH7.4, 1-オクタノール / 緩衝液]

【包装】

- 2mg 錠： PTP100 錠（10 錠 × 10）,
PTP1000 錠（10 錠 × 100）
- 5mg 錠： 瓶 1000 錠
PTP100 錠（10 錠 × 10）,
PTP1000 錠（10 錠 × 100）
- 10mg 錠： 瓶 1000 錠
PTP100 錠（10 錠 × 10）,
PTP1000 錠（10 錠 × 100）
- 1% 細粒： 瓶 100g,
瓶 500g

【主要文献及び文献請求先】

〔文献請求番号〕

- 1) 塩野義製薬集計；木村政資ほか：臨床と研究，44(2),396
(1967) ほか〔196700030〕
- 2) Speight,A.N.P.: Lancet 2(8043),878(1977)〔197700575〕
- 3) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.11,pp.1-4(1975)
〔197500809〕
- 4) 保田国伸ほか：臨床薬理，28(3),703(1997)〔199700478〕
- 5) 田上聡ほか：薬理と治療，9(4),1339(1981)〔198101296〕
- 6) Randall,L.O.et al.: The Benzodiazepines,pp.99-127,Raven
Press,New York(1973)
- 7) Sawada,H.et al.: Arch.Toxikol.,28,214(1971)〔197100218〕
- 8) 塩野義製薬集計；小川秀道ほか：薬理と治療，2(8),1273
(1974) ほか〔197400604〕
- 9) 山本研一ほか：脳と神経，21(5),488(1969)〔196900160〕
- 10) 山本研一ほか：日本薬理学会誌，84(1),109(1984)
〔198401126〕

塩野義製薬株式会社 問合わせ先 ベンザリン係
〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3丁目 1番 8号
電話 (06)6202-2161
F A X (06)6202-1541

製造発売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3丁目 1番 8号