

貯 法：室温保存
有効期間：5年

睡眠誘導剤、抗痙攣剤
ニトラゼパム製剤

向精神薬（第三種）、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

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1%

Benzalin[®] Tablets
Benzalin[®] Fine Granules

	錠2	錠5
承認番号	14600AMZ01799	21300AMZ00173
販売開始	1972年2月	1967年3月

	錠10	細粒
承認番号	14200AZZ01315	21800AMX10787
販売開始	1967年3月	1972年2月

注1) 注意－習慣性あり
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）










- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- 2.3 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。〕

3. 組成・性状

3.1 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1%
有効成分	1錠中、ニトラゼパム2mgを含有する。	1錠中、ニトラゼパム5mgを含有する。	1錠中、ニトラゼパム10mgを含有する。	1g中、ニトラゼパム10mgを含有する。
添加剤	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	乳糖水和物、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	乳糖水和物、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	白糖、トウモロコシデンプン、メチルセルロース

3.2 製剤の性状

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1%
性状・剤形	ごくうすいだ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。	うすいだいだい色の楕円形素錠である。	白色の細粒である。
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	—
重量	約0.16g	約0.15g	約0.15g	—
識別コード(表/裏)	KW BZL/2	KW BZL/5	KW BZL/10	—

4. 効能又は効果

- 不眠症
- 麻酔前投薬
- 異型小発作群
點頭てんかん、ミオクロヌス発作、失立発作等
- 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

6. 用法及び用量

〈不眠症〉

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。

〈麻酔前投薬〉

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。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈不眠症〉

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、抗てんかん剤として用いる場合以外は、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 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
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。[11.1.1参照]

9.1.2 衰弱患者

作用が強くあらわれる。

9.1.3 心障害のある患者

心障害が悪化するおそれがある。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれる。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

9.1.5 脳に老年性変化のある患者

作用が強くあらわれる。

9.2 腎機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。

9.3 肝機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤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。

9.5.2 ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている¹⁾。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.5.4 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²⁾。

*9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中への移行が報告されている^{3)、4)}。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薬剤(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。

9.7 小児等

〈不眠症、麻酔前投薬〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

9.7.2 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。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 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 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。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[9.1.1参照]

11.1.2 依存性

連用により薬物依存(0.1%未満)を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、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、妄想等の離脱症状(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。[8.2参照]

11.1.3 刺激興奮、錯乱(いずれも頻度不明)

11.1.4 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 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。

11.1.5 一過性前向き健忘、もうろう状態(いずれも頻度不明)

本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。

11.2 その他の副作用

〈効能共通〉

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒感等
精神神経系	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		ふらつき、歩行失調、傾眠 ^{注2)}
循環器 ^{注1)}	軽度の血圧低下	徐脈傾向	
消化器	口渇、悪心・嘔吐、下痢等	嚥下障害 ^{注3)}	食欲不振、便秘
骨格筋			倦怠感等の筋緊張低下症状
呼吸器		気道分泌過多 ^{注3)}	
中枢神経系	大発作の回数増加 ^{注4)}		
その他	夜尿・頻尿、発熱等		覚醒遅延傾向 ^{注1)}

注1) 麻酔前投薬として用いた場合

注2) 抗てんかん剤として用いた場合

注3) 抗てんかん剤として重症脳障害のある患者に用いた場合

注4) 抗てんかん剤として大発作てんかんを伴う患者に用いた場合

注5) 発現頻度は、再評価の結果を含む。

13. 過量投与

13.1 処置

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を必ず読むこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

〈異型小発作群、焦点性発作〉

15.1.2 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。

15.1.3 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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16-1及び表16-1に示す⁵⁾。

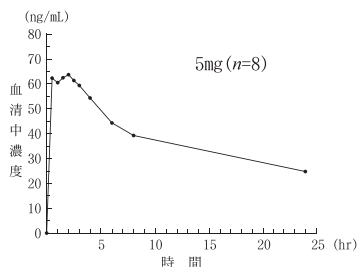


図16-1 経口投与時の血清中濃度

表16-1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (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.)

16.3 分布

血漿蛋白結合率：86～87% (外国人データ)⁴⁾

16.4 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の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^{4), 6)}。

16.5 排泄

16.5.1 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⁾。

16.5.2 トータルクリアランス：0.86±0.12mL/min/kg (mean±S. D.) (外国人データ)⁴⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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。

<不眠症>

17.1.1 国内臨床試験

表17-1 臨床成績

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。

<麻酔前投薬>

17.1.2 国内臨床試験

表17-2 臨床成績

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

<異型小発作群、焦点性発作>

17.1.3 国内臨床試験

表17-3 臨床成績

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

18. 薬効薬理

18.1 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⁸⁾。

18.2 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。

表18-1 ニトラゼパムの薬理作用⁹⁾ (マウス、ラット)

薬理作用の種類	効力比 ^{注)}	
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	抗ベ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) ジアゼパムの作用を1とした効力比

19. 有効成分に関する理化学的知見

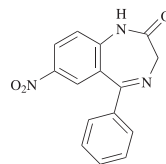
一般的名称：ニトラゼパム (Nitrazepam)

化学名：7-Nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-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]

**22. 包装

<ベンザリン錠2>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

<ベンザリン錠5>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [瓶、バラ]

<ベンザリン錠10>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [瓶、バラ]

<ベンザリン細粒1%>

100g [瓶、バラ、乾燥剤入り]

*23. 主要文献

- 1) Speight, A. N. P. : Lancet. 1977; 2 (8043) : 878
- 2) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 11. 1975 : 1-4
- 3) Matheson I : Br J Clin Pharmacol. 1990 : 30 : 787-793
- 4) Randall, L. O., et al. : The Benzodiazepines. 1973 : 99-127, Raven Press, New York
- 5) 保田国伸, 他 : 臨床薬理. 1997 : 28 (3) : 703-713
- 6) 田上聡, 他 : 薬理と治療. 1981 ; 9 (4) : 1339-1350
- 7) Sawada, H. et al. : Arch. Toxikol. 1971 : 28 : 214-221
- 8) 山本研一, 他 : 脳と神経. 1969 ; 21 (5) : 488-502
- 9) 山本研一, 他 : 日本薬理学会誌. 1984 ; 84 (1) : 109-154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口
〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189
FAX 06-6121-2858

25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、1回90日分を限度として投薬する。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4