2023 年 7 月改訂(第 23 版)　　日本標準商品分類番号：871124、871139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

睡眠誘導剤、抗痙攣剤

ニトラゼパム製剤

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

剤　　形	フィルムコーティング錠、素錠、細粒剤
製剤の規制区分	向精神薬、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)] 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
規　格・含　量	ベンザリン錠 2　：1 錠中 ニトラゼパム 2mg ベンザリン錠 5　：1 錠中 ニトラゼパム 5mg ベンザリン錠 10　：1 錠中 ニトラゼパム 10mg ベンザリン細粒 1%：1 g 中 ニトラゼパム 10mg
一　般　名	和名：ニトラゼパム（JAN） 洋名：Nitrazepam（JAN、INN）
製造販売承認年月日・薬価基準収載・販売開始年月日	

	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
錠 2	1971 年 8 月 27 日	1972 年 2 月 1 日	1972 年 2 月 2 日
錠 5	2001 年 3 月 8 日 (販売名変更による)	2001 年 7 月 6 日 (販売名変更による)	1967 年 3 月 11 日
錠 10	1967 年 2 月 25 日	1967 年 7 月 1 日	1967 年 3 月 11 日
細粒 1%	2006 年 8 月 17 日 (販売名変更による)	2006 年 12 月 8 日 (販売名変更による)	1972 年 2 月 2 日

製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社　お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル)　FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2023 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２. ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目……1
1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6. ＲＭＰの概要……2

Ⅱ. 名称に関する項目……3
1. 販売名……3
2. 一般名……3
3. 構造式又は示性式……3
4. 分子式及び分子量……3
5. 化学名（命名法）又は本質……4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……4

Ⅲ. 有効成分に関する項目……5
1. 物理化学的性質……5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……6
3. 有効成分の確認試験法、定量法……6

Ⅳ. 製剤に関する項目……7
1. 剤　形……7
2. 製剤の組成……8
3. 添付溶解液の組成及び容量……8
4. 力価……8
5. 混入する可能性のある夾雑物……8
6. 製剤の各種条件下における安定性……9
7. 調製法及び溶解後の安定性……9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……10
9. 溶出性……10
10. 容器・包装……12
11. 別途提供される資材類……13
12. その他……13

Ⅴ. 治療に関する項目……14
1. 効能又は効果……14
2. 効能又は効果に関連する注意……14
3. 用法及び用量……14
4. 用法及び用量に関連する注意……14
5. 臨床成績……14

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目……17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……17
2. 薬理作用……17

Ⅶ. 薬物動態に関する項目……19
1. 血中濃度の推移……19
2. 薬物速度論的パラメータ……20
3. 母集団（ポピュレーション）解析……20
4. 吸収……20
5. 分布……21
6. 代謝……22
7. 排泄……23
8. トランスポーターに関する情報……23
9. 透析等による除去率……23
10. 特定の背景を有する患者……23
11. その他……23

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……24
1. 警告内容とその理由……24
2. 禁忌内容とその理由……24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……24
5. 重要な基本的注意とその理由……24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……25
7. 相互作用……28
8. 副作用……29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……33
10. 過量投与……34
11. 適用上の注意……35
12. その他の注意……36

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……37
1. 薬理試験……37
2. 毒性試験……37

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……39
1. 規制区分……39
2. 有効期間……39
3. 包装状態での貯法……39
4. 取扱い上の注意……39
5. 患者向け資材……39
6. 同一成分・同効薬……39
7. 国際誕生年月日……39
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……42
11. 再審査期間……42
12. 投薬期間制限に関する情報……42
13. 各種コード……42
14. 保険給付上の注意……42

ⅩⅠ. 文献……43
1. 引用文献……43
2. その他の参考文献……44

ⅩⅡ. 参考資料……45
1. 主な外国での発売状況……45
2. 海外における臨床支援情報……45

ⅩⅢ. 備考……47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……47
2. その他の関連資料……47

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、スイス、F・ホフマン・ラ・ロシュのRiederとSternbachによって1963年に合成された、ベンゾジアゼピン誘導体に属するニトラゼパム製剤であり、睡眠誘導剤・抗痙攣剤として開発された。日本では最初のベンゾジアゼピン系睡眠誘導剤として1967年3月に販売開始した。また、抗てんかん剤としてはエピベンザリンの名称で1969年4月に発売し、その後1971年8月にベンザリンに移行させ統一した。

2016年12月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2019年10月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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[1)]。(「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 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。(「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(3) 血中半減期は中間型に属する。(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(4) 入眠障害、熟眠障害、早朝覚醒に効果が認められた。(「Ⅴ.5.(7)その他」の項参照)

(5) 手術前夜、麻酔前の投与により、手術に対する不安・緊張を和らげ、入眠及び麻酔導入をスムーズにする。(「Ⅴ.5.(7)その他」の項参照)

(6) 異型小発作群、焦点性発作等のてんかん発作に効果が認められている。(「Ⅴ.5.(7)その他」の項参照)

(7) 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。(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

(8) 重大な副作用：呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、依存性、刺激興奮、錯乱、肝機能障害、黄疸、一過性前向性健忘、もうろう状態があらわれることがある。(「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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%

(2) 洋名

Benzalin®Tablets
Benzalin® Fine Granules

(3) 名称の由来

Benzalin
(benzodiazepin ＋ l ［中間語呂調整］)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ニトラゼパム(JAN)［日局］

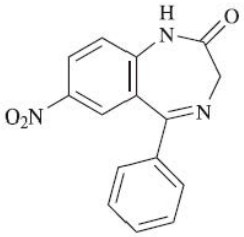
(2) 洋名(命名法)

Nitrazepam（JAN、INN）

(3) ステム(ｓｔｅｍ)

ジアゼパム誘導体：-azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{15}H_{11}N_3O_3$
分子量：281.27

5. 化学名（命名法）又は本質

7-Nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

S-102、RO5-3059、LA-1、RO4-5360、NSC58775

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

（測定温度 20±5℃）

溶　媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量(mL)	日本薬局方による溶解性の用語
酢酸(100)	1 以上　10 未満	溶けやすい
アセトン	24	やや溶けやすい
クロロホルム	26	やや溶けやすい
メタノール	215	溶けにくい
エタノール(95)	260	溶けにくい
エタノール(99.5)	260	溶けにくい
ジエチルエーテル	1400	極めて溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ほとんど非吸湿性であって、60%RH、70%RH、80%RH、90%RH 及び 100%RH の容器に入れ、それぞれ室温で 1 ヵ月間保存するとき、重量の増加はいずれも 1%以下であった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 227℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

表Ⅲ－2 酸塩基解離定数

解離定数	紫外可視吸光度測定法	滴定法
pKa_1	2.8	2.8
pKa_2	10.9	11.0

(6) 分配係数

162［pH7.4、1-オクタノール/緩衝液］

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)粉末状態の安定性

温度及び湿度に対して安定であって、1ヵ月間遮光・45℃加温、1ヵ月間遮光・37℃・90%RH 加温・加湿により外観及び薄層クロマトグラムにほとんど変化を認めない。また、室温において 100%RH の気密容器中で 1ヵ月間放置するとき、外観の変化を認めず、重量の増加も 1%以内にとどまる。しかし、本品は光によってわずかに変色する。すなわち、1ヵ月間室温において室内照明(約 700 lx)下に曝光するとき、薄層クロマトグラムには変化を認めないが、外観がわずかに褐色を帯びる。

(2)溶液状態の安定性

ニトラゼパムのエタノール溶液は安定であるが、0.1 mol/L 硫酸・エタノール液及び 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム・50%メタノール液中では不安定である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1)本品のメタノール溶液(1→500) 3 mL に水酸化ナトリウム試液 0.1 mL を加えるとき、液は黄色を呈する。

(2)本品 0.02 g に希塩酸 15 mL を加え、5 分間煮沸し、冷後、ろ過する。ろ液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。

(3)ろ液 0.5 mL に水酸化ナトリウム試液を加えて中和し、ニンヒドリン試液 2 mL を加えて水浴上で加熱するとき、液は紫色を呈する。

(4)本品のエタノール(99.5)溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法　　：電位差滴定法により定量する。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1) 剤形の区別

ベンザリン錠 2　　：フィルムコーティング錠
ベンザリン錠 5、錠 10：素錠
ベンザリン細粒 1%　：細粒

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ－1 外観及び性状

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 KWBZL 裏面 2 側面	表面 KWBZL 裏面 5 側面	表面 KWBZL 裏面 10 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	－

(3) 識別コード

「表Ⅳ－1 外観及び性状」参照

(4) 製剤の物性

1) 錠

硬度：ベンザリン錠 2　　2.6 ～ 4.6 kg
　　ベンザリン錠 5　　1.6 ～ 3.6 kg
　　ベンザリン錠 10　　1.5 ～ 3.0 kg

2) 細粒

逃飛率：24%
安息角：38°
仮比重：0.68 g/cm^3

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表Ⅳ－2　有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－3 製剤の安定性（錠）

保存条件			保存期間	試験結果
室温	倉庫内	未開封	48 ヵ月	外観・含量に変化を認めず
45℃		密栓保存	3 ヵ月	外観・含量に変化を認めず
室温	75%RH	シャーレ開放	1 ヵ月	外観・含量に変化を認めず
			3 ヵ月	光沢がやや劣化、含量に変化を認めず
室温、蛍光灯 10000 lx 照射		シャーレ開放	60 時間	色調わずかに変化、含量に変化を認めず
		PTP 包装	120 時間	色調わずかに変化、含量に変化を認めず

表Ⅳ－4 製剤の安定性（細粒）

保存条件			保存期間	試験結果
室温	倉庫内	未開封	48 ヵ月	外観・含量に変化を認めず
45℃		密栓保存	3 ヵ月	外観・含量に変化を認めず
室温	74%RH	シャーレ開放	14 日	外観・含量に変化を認めず
	85%RH	シャーレ開放	5 時間	賦形剤の白糖が吸湿し、ペースト状態になった。
室温、蛍光灯 1800lx 照射		シャーレ開放	17 日	外観・含量に変化を認めず

表Ⅳ－5 製剤の安定性（長期保存試験）

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	外観	含量*（%）
2mg 錠	25℃±2℃ 60%RH±5%RH	PTP 包装	60 ヵ月	変化なし	変化なし
5mg 錠		PTP 包装	60 ヵ月	変化なし	変化なし
		瓶包装	60 ヵ月	変化なし	変化なし
10mg 錠		PTP 包装	60 ヵ月	変化なし	変化なし
		瓶包装	60 ヵ月	変化なし	変化なし
細粒 1%		瓶包装	60 ヵ月	変化なし	変化なし

＊：測定法
2mg 錠、5mg 錠、10mg 錠：紫外可視吸光度測定法
細粒 1%：HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

表Ⅳ－6 配合変化

（温度：25±2℃、湿度：60±5%RH）

配合変化 剤形	変化なし
散・顆粒剤等	アレビアチン散 10%、安息香酸ナトリウムカフェイン（日局品）*1、クランポール末、コントール散 10%*2、シナール配合顆粒、セルシン散 1%*2、テグレトール細粒 50%*2、フェノバール原末*2、ホリゾン散 1%*2、ミノアレ散 66.7%

＊1：苛酷な条件では配合変化が認められるもの
＊2：中枢神経抑制作用を有する薬剤のため、本剤の使用上の注意に相互作用の記載がある。

薬剤の販売名は 2014 年 3 月時点での各社添付文書を参考とした。
使用に際しては各社最新の添付文書情報を確認すること。

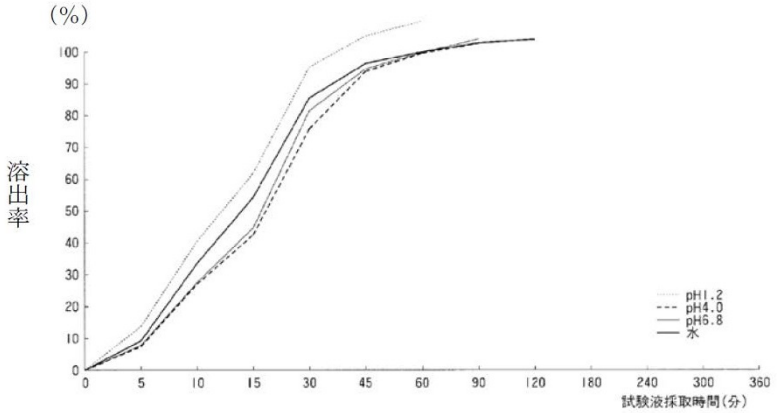
9. 溶出性 [2)]

(1) 錠

局外規「ニトラゼパム錠」の溶出試験による。

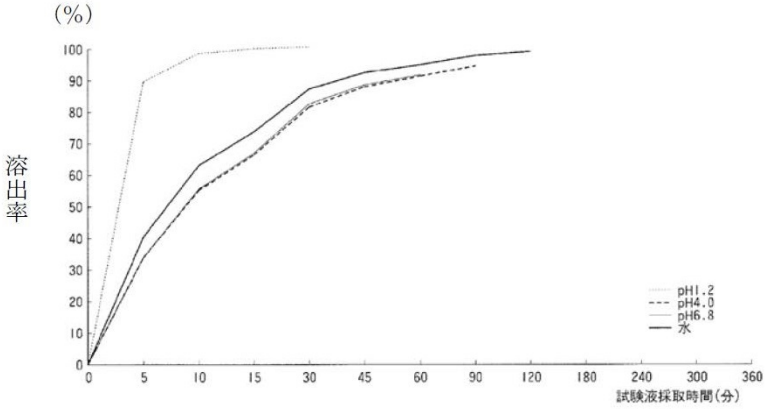
試験液　　：水（基準液）、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8
回転数　　：50 rpm
界面活性剤：使用せず

1）ベンザリン錠 2



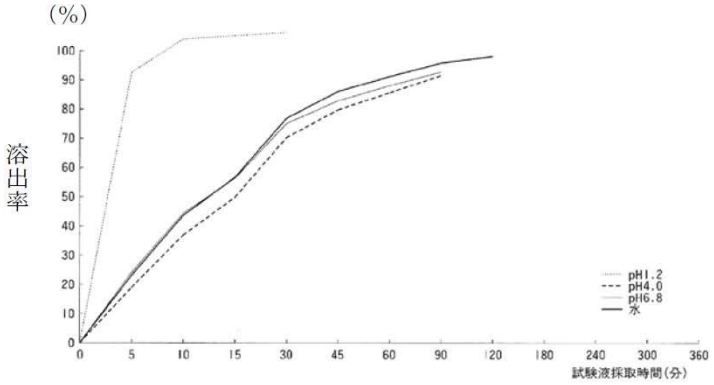
図Ⅳ－1　溶出試験（ベンザリン錠 2）

2) ベンザリン錠 5



図Ⅳ－2　溶出試験(ベンザリン錠 5)

3) ベンザリン錠 10



図Ⅳ－3　溶出試験(ベンザリン錠 10)

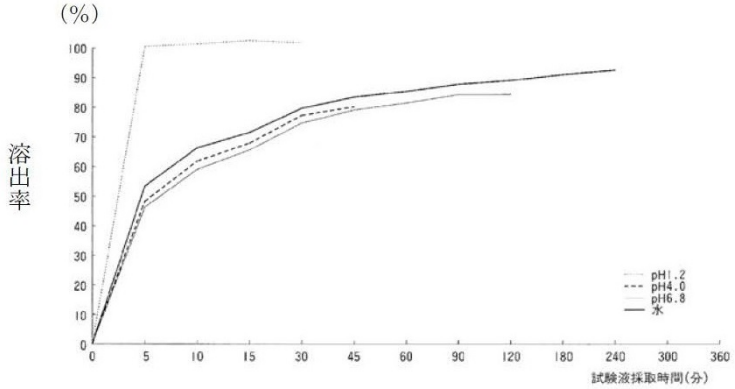
(2) 細粒

局外規「ニトラゼパム細粒」の溶出試験による。

試験液　　：水（基準液）、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数　　：50 rpm

界面活性剤：使用せず



図Ⅳ－4　溶出試験（ベンザリン細粒 1%）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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［10 錠（PTP）×100］

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］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

(1) 錠剤

PTP 包装

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

瓶包装

瓶　本体：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

(2) 細粒剤

瓶包装

瓶　本体：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○不眠症
○麻酔前投薬
○異型小発作群
点頭てんかん、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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

＜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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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。

国内臨床試験

＜不眠症＞

不眠症の治療に使用された場合

表Ⅴ－1 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 睡眠時間	1175/1535 951/1119	76.5 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＞

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Ⅴ－2 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 麻酔前投薬	1081/1228 482/735	88.0 65.6

＜異型小発作群、焦点性発作＞

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Ｖ－3 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 焦点性発作	110/197 51/90	55.8 56.7

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

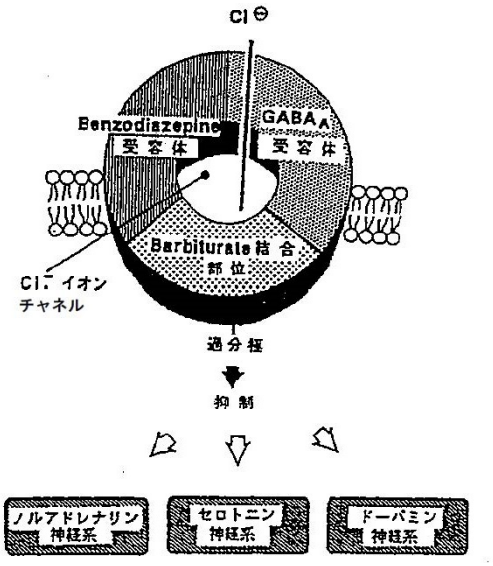
ベンゾジアゼピン系抗不安剤・睡眠剤(ジアゼパム、トリアゾラム等)
チエノジアゼピン系抗不安剤・睡眠剤(ブロチゾラム等)
シクロピロロン系睡眠剤(ゾピクロン)
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

中枢の抑制性神経である GABA ニューロンに作用して、大脳辺縁系、視床下部の神経の過剰活動を調整し、抗不安作用、鎮静・催眠作用、抗痙攣作用等を発揮する。ベンゾジアゼピン(以下 BD)受容体と $GABA_A$ 受容体は共役しており、更に Cl^-チャネルと複合体を構成して、GABA 神経系と連接するシナプスの後膜上(＝標的神経側)にある。BD 系薬剤が BD 受容体(＝ $GABA_A$ 受容体)に結合すると $GABA_A$ 受容体機能が作動し、Cl^-チャネルの透過性が亢進し、Cl^-イオンが標的神経の細胞内に流入する。このため、細胞内の電位は負の方向へ動き、標的神経であるセロトニン作動性神経やアドレナリン作動性神経等の興奮が抑制されると考えられている[3)]。

$GABA_A$ 受容体-ベンゾジアゼピン受容体-Cl^-チャネル複合体



図Ⅵ－1　作用機序

以上から、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) 薬効を裏付ける試験成績

1) 本剤はジアゼパムと同様に抗不安作用、抗痙攣作用、鎮静・催眠作用、筋弛緩作用を示し、その作用はいずれもジアゼパムより強い(マウス、ラット) [4]。

表Ⅵ−1　ニトラゼパムの薬理作用(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：ジアゼパムの作用を 1 とした効力比

2) 催眠作用：実験室内では終夜実験によってもほとんど深睡眠に入り難い動物であるが、本剤 2.5mg/kg の経口投与により 15 ～ 20 分で速やかに深睡眠に入る(サル)。この睡眠は、外来刺激によって容易に覚醒するが、静穏な環境下では、安定して長く持続する [1]。

3) 催眠作用：健康成人による試験では、入眠時間を短縮し夜間覚醒回数を減少させ、総睡眠時間を延長させる。睡眠段階に対しては段階Ⅱを増加させ、段階Ⅲ、Ⅳ(徐波睡眠)を減少させ、REM 睡眠時間を短縮させる傾向が認められる [5]。

4) 抗痙攣作用：ペンテトラゾール、ベメグリド、アミノヘキサンによる薬物痙攣を防止する作用はジアゼパムより強力である(マウス)。ベメグリドによる脳波の異常波賦活は、ニトラゼパム前処置により完全に抑制される(ウサギ) [6]。また、扁桃核発作発射に対する抑制作用が認められている(ネコ) [7]。

〔参 考〕

本剤のペンテトラゾール痙攣防止作用はクロナゼパムより弱く、ジアゼパム、ジフェニルヒダントイン、フェノバルビタール、アセタゾラミド等より強い(マウス) [8]。

(参考)

1) 血中半減期は中間型に属し、入眠障害、熟眠障害、早朝覚醒に効果が認められ、連用によってある程度の蓄積を示すので、日中に抗不安作用をも発揮しうるが、ときに持ち越し効果を示す [9),10]。

2) 手術前夜、麻酔前に投与すると、手術に対する不安・緊張を和らげ、入眠及び麻酔導入をスムーズにする [11]。

3) 抗てんかん剤としては、クロナゼパムと共に潜因性あるいは症候性全般てんかんのウェスト及びレノックス症候群に対する有効性が評価される。効果はクロナゼパムに劣るがその無効例に効果を示すことがある [12]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

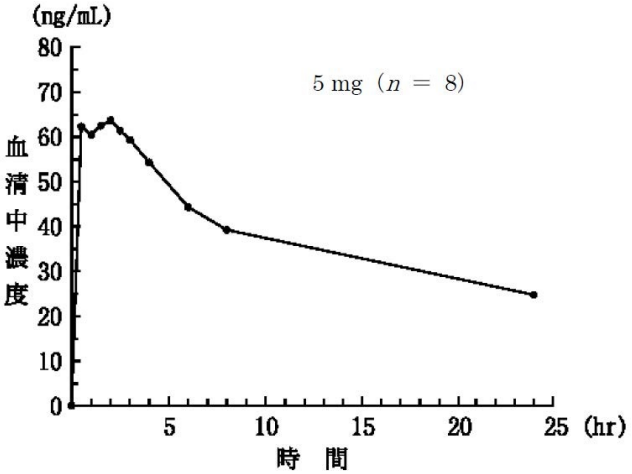
1) 睡眠導入剤としての臨床効果と血中濃度の関係については、血中濃度曲線が上昇している間においてのみ鎮静効果との相関関係が見出されるが、曲線が下降し始めるところの相関は認められなくなるとされている[13)]。

2) 抗てんかん剤として：20 ～ 200 ng/mL[12)]

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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Ⅶ－1、表Ⅶ－1 に示す[14)]。



図Ⅶ－1　空腹時単回経口投与時の血清中濃度

表Ⅶ－1　薬物動態パラメータ（空腹時単回経口投与、健康成人）

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

(mean ± S.D.)

測定法：HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

2) 反復投与（外国人データ）

健康成人にニトラゼパム 5 mg を 24 日連続経口投与した場合、投与開始 4 ～ 5 日後に定常状態に達し、定常状態での最低血中濃度は 38.6 ng/mL と 1 回投与の場合の最高濃度に匹敵する値であった[15)]。最終投与後の半減期は初回投与時と有意な差はなく、連続投与時の酵素誘導は否定的と考えられた[16)]。

(3) 中毒域

200 ng/mL 以上で過剰鎮静があらわれることがある[17]。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

食物と共に服用すると最高血中濃度はおよそ 30%低下し、最高血中濃度到達時間はおよそ 30%遅延する[18]。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

0.86±0.12 mL/min/kg（外国人データ）[17]

(5) 分布容積

1.9±0.3 L/kg（外国人データ）[17]

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

小腸上部から容易に吸収される。

バイオアベイラビリティ:78±16%（外国人データ）[17]

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過する。脳内移行により主作用を示す[19]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊婦(妊娠後期)にニトラゼパム 5mg を経口投与、12 時間後の母親の血漿中濃度と臍帯血濃度は同程度であった[20]。分娩 3 ～ 6 時間前、母親に 10mg を経口投与したとき、新生児血漿中濃度は母親の 43 ～ 89%であった[15]。

(3) 乳汁への移行性

出産後 5 日間毎日ニトラゼパム 5mg を経口投与したとき、翌日の母親の血漿中濃度のプラトー値は 0.15 ～ 0.2μg Eq/mL、母乳中のプラトー値は 0.05 ～ 0.1μg Eq/mL であった。この量は極めて微量であるが、乳幼児では薬物の代謝が遅く、蓄積されやすいことを充分考慮しなければならない[15]。

(4) 髄液への移行性

ニトラゼパム 5mg を経口投与後 2 ～ 36 時間の髄液中濃度は血漿中濃度の 10%前後であり、血漿中の遊離ニトラゼパム濃度とほぼ一致していた[13]。

(5) その他の組織への移行性

ニトラゼパム 5mg を経口投与 4 時間後の唾液中ニトラゼパム濃度は 1.5±0.7ng/mL（そのときの血漿中濃度は 37±6ng/mL、遊離ニトラゼパム濃度は 3.1±1.1ng/mL）で、半減期は平均 40 時間で、血漿中半減期平均 30 時間より長かった[18, 21]。

〔参 考〕

臓器内分布(ラット)

30mg/kg のニトラゼパムを腹腔内投与した場合の 23 時間目における臓器内分布を表Ⅶ－2 に示す[22]。

表Ⅶ－2　ニトラゼパムの臓器内分布(ラット)

臓器	濃度(μg/g)	臓器	濃度(μg/g or μg/mL)
肝臓	5.17	骨格筋 (半膜様筋も含む)	0.63
肺臓	2.89		
心臓	1.43	腎臓周囲脂肪組織	0.84
脾臓	2.18	胃底部の筋肉	2.11
脳	0.65	胃内容物	17.00
腎臓	5.30	小腸内容物	63.14
下顎唾液腺	1.07	大腸内容物	340.43
副腎	3.62	膀胱内容物	372.24
甲状腺	3.59	全血液	1.47
精巣	1.08	脳脊髄液	1.20

(6) 血漿蛋白結合率

86 ～ 87%（pH 7.4、37℃、平衡透析法）（外国人データ）[15)]

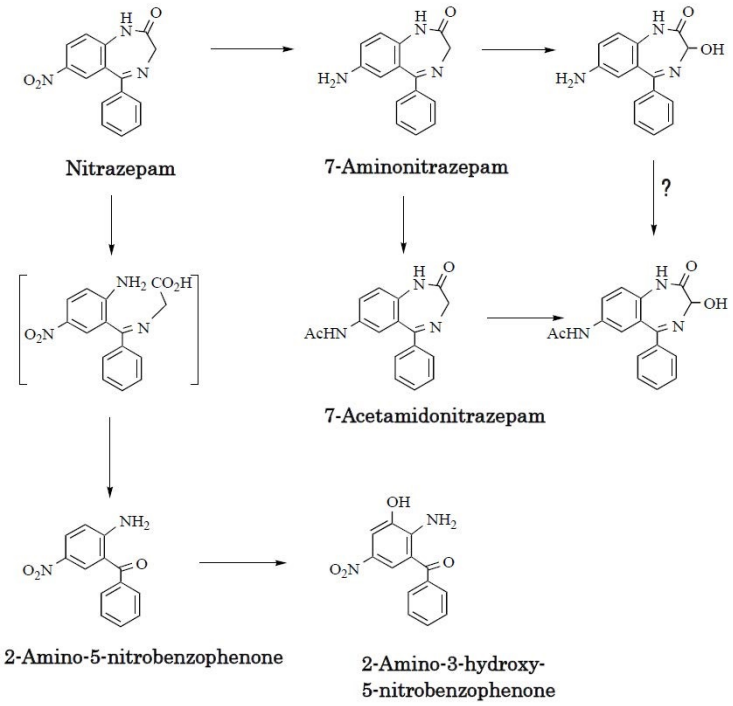
（参考）

肝硬変で低下、加齢で低下傾向がある[16, 18, 23)]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。主な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、加水分解によりジアゼピン環が開環し、2-Amino-5-nitrobenzophenone、2-Amino-3-hydroxy-5-nitrobenzophenone に代謝される。 主な代謝物は 7-アミノ体、7-アセトアミド体で、この 2 代謝物の合計血中濃度は、定常状態では未変化体濃度をやや下回るくらいであった[13, 15)]。



図Ⅶ－2　ニトラゼパムの主要代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

少ない[15)]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物は薬理活性を持たない[13)]。

7. 排泄

・大部分が代謝物として尿中へ、また一部糞中へ排出される[13, 24]。

・^{14}C-標識ニトラゼパム経口投与後 120 時間の尿中放射能回収率は投与量の 65 ～ 70%であり、静脈内投与では 93%であった[18]。

・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[25]。

・尿中には、主に代謝物の 7-アセトアミド体、7-アミノ体とそれらの抱合体として排泄され、抱合体が 57%であった。未変化体の尿中排泄率は 1.1%であった[24]。(外国人データ)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析(外国人データ)

除去できない[26]。

(2) 血液透析(外国人データ)

ほとんど除去できない[26]

(3) 直接血液灌流

除去できる[27]。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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。］

＜解説＞

2.2 ベンゾジアゼピン系薬剤等の抗コリン作用を持つ薬剤は、瞳孔括約筋を弛緩させ散瞳を起こすが、このとき虹彩根部が厚くなる。このため緑内障患者で狭隅角の場合には、隅角を圧迫して房水の排出困難をもたらし眼圧を上昇させることがある。ただし本剤の抗コリン作用は弱く、そのため緑内障のうち急性の閉塞隅角緑内障において禁忌としている[28, 29]。

2.3 ベンゾジアゼピン系薬剤は、脳内の GABA 受容体増強作用により中枢神経に対し抑制的に働き、その薬理作用の一つの筋弛緩作用から症状を悪化させるおそれがある。
重症筋無力症：眼症状が主体となり、眼瞼下垂、眼球運動障害による複視は高頻度に認められ、表情筋も冒され筋無力症性顔貌を生じる。血清には神経筋接合部のシナプス後膜上にあるアセチルコリン受容体（AChR）に対する抗体が存在し、自己免疫機序により AChR の破壊現象がみられる。そのために神経筋接合部での刺激伝達障害が生じ、骨格筋の易疲労性、筋力低下が出現する。嚥下・構音障害や四肢筋の脱力もみられる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

＜解説＞

8.1 本剤 5mg の 7 日間連続投与により、翌朝の薬物血中濃度が上昇し、眠気の増加と反応時間の延長を認めた報告がある[30)]。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

＜解説＞

9.1.1 中等度以上の呼吸不全の患者、また慢性閉塞性肺疾患患者で低換気状態にある患者に投与したとき、換気を抑制して血中 PO_2 を低下させ、かつ PCO_2 値の上昇をもたらすことがある。また、更に重篤な炭酸ガスナルコーシスを起こすことがある[31, 32)]。

炭酸ガスナルコーシス：重症の炭酸ガス(CO_2)中毒。肺胞換気量の低下により高炭酸ガス血症、呼吸性アシドーシスとなり、意識障害を来した状態。頭痛、顔面紅潮、発汗に始まり、血圧は上昇していき、やがて傾眠、昏睡に陥る。

9.1.3 心不全時には、末梢組織の血流が低下するが、脳への血流は比較的保たれるため、中枢神経系の薬物濃度が相対的に上昇し、作用が増強することがあるといわれている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤は、大量投与したときに低血圧を示すことがある。これは心循環器系への直接作用ではなく、大脳辺縁系や視床下部等自律神経中枢への抑制作用を介した二次的な作用と考えられている[33)]。

9.1.4 中枢神経系作用薬は、脳に器質的障害のある患者では作用が強くあらわれることがある。

(2) 腎機能障害患者

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。

＜解説＞
常用量の 1/3 ～ 1/2 程度から開始して経過をみながらその後の投与量を決定するのが望ましい[34]。

(3) 肝機能障害患者

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。

＜解説＞
肝障害のある患者では肝血流量の低下や薬物代謝酵素の減少等により、代謝が遅延し血中半減期が延長するといわれている。また、胆汁うっ滞は血中ビリルビンの増加を起こし、ビリルビンは薬物の蛋白結合と競合するので、薬物の蛋白結合率が低下し遊離型が増加することが考えられる[35]。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

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[36]。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[37]。

＜解説＞

9.5.1 他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた妊婦から口蓋裂等の奇形を有する児の発生が増加したとのレトロスペクティブな疫学調査が報告されている。しかし、調査方法の偏りに関する考慮が十分でないという指摘がある。また、より大きな疫学調査でベンゾジアゼピン系薬剤の使用と奇形発生や胎児死亡等について因果関係は認められなかったと報告されている[38]。

9.5.2 ・妊娠後期の分娩までの8週間、毎晩10mgのニトラゼパムを服用した29歳の女性が、眠りがちで哺乳したがらない男児を出産した。生後3日目では過度の傾眠傾向にあり、無反応で母乳を吸うことはできなかった。7日目には退院できるまでに回復したと報告されている[36]。

・国内でのベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状の集積状況から、ベンゾジアゼピン系薬剤に共通の注意事項として、母体へのベンゾジアゼピン系薬剤投与後の新生児に発現する離脱症状の症状を追記し、注意を喚起した。(2010年9月追記)

9.5.3 ・妊娠後期の婦人にニトラゼパム5mgを経口投与したとき、12時間後の母親の血中と臍帯血中のニトラゼパム濃度は同程度であったと報告されている[20]。

・国内でのベンゾジアゼピン系薬剤の離脱症状の集積状況から、ベンゾジアゼピン系薬剤に共通の注意事項として「新生児の離脱症状」の記載を変更した。なお、弊社のベンゾジアゼピン系薬剤との因果関係があると考えられた新生児に離脱症状が発現した症例は、本剤では3例集積された。(2010年9月追記)

9.5.4 ラットの胎児器官の形成期(ラット妊娠期間3週間のうち器官形成されると考えられる期間)に、ニトラゼパムの比較的高用量を投与したときの試験結果では、内臓変異、外形異常及び骨格異常の発現率の増加、胎児死亡率の増加がみられた。なお、この動物試験結果は、厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No. 11 (1975年)に掲載された[37]。

(6) 授乳婦

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[15, 39]。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。

＜解説＞

母親3例に出産後5日間ニトラゼパム5mgを午前8時に経口投与し、翌日の午前9時に母親の血漿中濃度を、午前9時と午後5時45分に母乳中濃度を測定したとき、血漿中濃度のプラトー値は0.15～0.2 μg Eq/mL、母乳中濃度は0.05～0.1μg Eq/mLを示したとの報告がある[15]。

(7) 小児等

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。

＜解説＞

9.7.2 ニトラゼパムは輪状咽頭筋の反射を抑制する[40]。

(8) 高齢者

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。

＜解説＞

高齢者では、分布容積が増加し、肝の機能低下により、血中半減期が延長する[16, 23]。また、薬剤に対する感受性の亢進が示唆されている[41]。このため、若年者に比べ過度鎮静やふらつきによる転倒、骨折を起こしやすい。初回用量は一般に成人の 1/2 程度から開始し、症状に応じて適宜増減する[42]。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

＜解説＞
アルコール、中枢神経抑制剤：本剤は脳内の GABA 受容体機能を亢進させ中枢神経に対し抑制的に作用し、一方フェノチアジン誘導体はシナプス後膜でのモノアミン受容体遮断作用により神経抑制性に作用するため、併用したとき鎮静作用を増強する。
バルビツール酸誘導体の作用機序の一つは、GABA 作用の増強によるものもあると考えられており、本剤と併用したときバルビツール酸誘導体の中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。 また、アルコールによる鎮静・催眠、精神運動機能障害、記憶障害、血圧降下作用を増強する[43, 44]。アルコールとベンゾジアゼピン系薬剤は、共に中枢神経抑制作用を持ち、協調運動、末梢刺激の反応時間や認知、覚醒度、記憶等を用量依存的に障害する。
また、アルコールの肝での酸化的代謝には CYP が関与するため、この代謝系によるベンゾジアゼピン系薬物は、急性の飲酒によって代謝が抑制され血中半減期が延長することがある[45]。ニトラゼパムにおいても、肝での酸化的代謝は CYP が関与している。しかし、主代謝経路はニトロ基の還元によるものであり、ニトラゼパムのクリアランス全体に占める酸化的代謝の割合は低い[46]。

MAO 阻害剤：MAO 阻害剤はベンゾジアゼピン系薬剤の代謝を抑制し、鎮静作用を増強する。クロルジアゼポキシドとの併用では過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮、易刺激性、舞踏病様不随意運動等が出現したとの報告がある。

シメチジン：シメチジンはベンゾジアゼピン系薬剤の肝での CYP による代謝を抑制し、血中半減期を延長する可能性がある[19, 45]。
ニトラゼパムにおいても、肝での酸化的代謝は CYP が関与している。しかし、主代謝経路はニトロ基の還元によるアミノ体の生成と、それに続くアセチル抱合であり、ニトラゼパムのクリアランス全体に占める酸化的代謝の割合は低い[46]。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 一過性前向性健忘、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。

＜解説＞

11.1.2 依存性：

身体依存は服用量が多いほどかつ服用期間が長いほど起こりやすいが、治療量でも 4 ヵ月以上の連用例ではリスクが高くなる。治療量のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム等価で 14.1mg)を 1 年以上服用して突然中止した場合、58 ～ 100%の患者で離脱症状がみられたとの報告がある。ベンゾジアゼピン系薬剤は治療初期には不安や不眠への有用性が高いので、初期には指示量を規則的に服用させ、良好な睡眠がとれるようになった後に、服用量を 1/2 から 1/4 と週単位で漸減し、最終的には頓用とする。長期間続いた不眠では、3 ヵ月前後を治療期間の目安とし、この期間内に薬物療法を併用しながら、生活のリズムを整えさせるのが好ましい[47, 48]。

離脱症状によるもの：

神経症状：痙攣、手指振戦、協調運動障害、深部知覚障害、発汗等[49]

精神症状：不眠、不穏、興奮、不安、焦燥、易刺激性、幻覚、譫妄状態等[49]

処置方法：再投与後漸減。1 週間あたり 1 日量の 1/4 以下で少なくとも 4 週間以上かけて緩徐に減量する。この際生じる離脱症状には抗うつ薬や抗精神病薬で、身体症状にはプロプラノロールで対処する[47]。

11.1.3 刺激興奮、錯乱：

本来、鎮静作用を持つ薬剤の投与によって、逆に多動、多弁、多幸、刺激興奮、錯乱等を起こすことがあり、奇異反応と呼ばれる。過量投与(ベンゾジアゼピン系薬剤の複数併用時も注意)や高齢者、小児、脳器質障害、精神病、認知症を伴う患者で起こりやすい。薬剤の中止により改善するが、精神症状の悪化と判断し、薬を更に増量したりするおそれがあるので注意が必要である[50, 51]。

11.1.4 肝機能障害、黄疸：

国内において、本剤との因果関係が否定できない肝機能障害 5 例、黄疸 2 例が集積されたことから「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」を追記して注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。(2011 年 11 月追記)

患者		1日投与量	副作用	
性・年齢	使用理由（合併症等）		経過及び処置	
男・70代	不眠（慢性腎不全）	5 mg	約10年前 発現15日前 発現7日前 発現4日前 発現日 投与中止 21日後	他院にて慢性腎不全のため血液透析開始 入院後、不眠に対してベンザリン5 mg/日を開始 AST：62 IU/L、ALT：43 IU/Lと上昇傾向となった。 セベラマー塩酸塩を投与開始 黄疸がみられ、肝機能障害と診断（AST：161 IU/L、ALT：743 IU/L、総ビリルビン：2.7 mg/dL）。 本剤及びセベラマー塩酸塩を中止 検査値はほぼ正常化し回復
既往歴				
なし				
併用薬	セベラマー塩酸塩			

臨床検査の推移		投与前	発現7日前	発現日	投与中止21日後
	AST（IU/L）	19	62	161	18
	ALT（IU/L）	13	43	743	18
	Al-P（IU/L）	302	—	327	365
	LDH（IU/L）	134	—	203	150
	総ビリルビン（mg/dL）	0.6	—	2.7	1.4

(2) その他の副作用

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。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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）不眠症に用いた場合

承認時（17 報告）及び再評価結果（76 報告）における副作用の種類と発生頻度

表Ⅷ－1　副作用の種類と発生頻度

項目	承認時（1967 年 2 月）	再評価結果（1997 年 6 月）
調査症例数	553 例	3294 例
副作用発現件数	41 件	664 件

副作用の種類		発現件数	発現件数率（%）	発現件数	発現件数率（%）
精神障害	眠気・残眠感	0	—	138	4.19
	不安・いらいら感	0	—	7	0.21
	多弁	0	—	5	0.15
	多幸感	0	—	3	0.09
中枢末梢神経系障害	ふらふら感	0	—	168	5.10
	頭痛・頭重感	6	1.1	52	1.58
	めまい	0	—	24	0.73
	見当識障害	0	—	5	0.15
	もうろう	0	—	2	0.06
自律神経系障害	動悸・息切れ・ のぼせ	0	—	3	0.09
消化器系障害	口渇	0	—	35	1.06
	悪心・嘔吐	0	—	26	0.79
	食欲不振	0	—	4	0.12
	下痢	1	0.2	2	0.06
	胃・腹痛	0	—	3	0.09
	便秘	0	—	1	0.03
	嘔気	1	0.2	0	—
	胃部不快感	0	—	1	0.03
一般的全身障害	倦怠感	33	6.0	120	3.64
	不快感	0	—	28	0.85
	宿酔	0	—	24	0.73
	血圧低下	0	—	9	0.27
	チアノーゼ	0	—	3	0.09
	しびれ	0	—	1	0.03

2）麻酔前投薬に用いた場合

「表Ⅷ－1 副作用の種類と発生頻度」以外に覚醒遅延傾向が認められている。

3)抗てんかん剤として用いた場合

市販後調査(国内公表 5 報告)における副作用の種類と発生頻度

表Ⅷ－2　副作用の種類と発生頻度

項目	市販後の使用成績調査
調査症例数	185 例
安全性評価対象例数	185 例
副作用発現例数	91 例
副作用発現率	49.2%
副作用発現件数	133 件

副作用の種類	発現件数	発現件数率(%)
運動失調	52	28.1
眠気	17	9.2
嗜眠	15	8.1
喘鳴	15	8.1
流涎	9	4.9
食欲不振	7	3.8
哺乳力低下	4	2.2
不機嫌	4	2.2
大発作誘発	3	1.6
易刺激性	2	1.1
発熱	1	0.5
下痢	1	0.5
嘔吐	1	0.5
吃逆	1	0.5
どもり	1	0.5

4)臨床検査値の変動

血圧低下、一過性の赤血球形成障害、軽度 BUN の上昇、軽度の脈拍低下傾向

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

> 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。

＜解説＞

(1) 過量服用時の中毒症状[27)]

調査対象例 68 症例のうち、単独例では不穏、興奮、譫妄、言語障害、筋弛緩が、併用例では呼吸抑制、舌根沈下等の症状が多くみられた。その他の主な中毒症状は、深部反射低下、悪心・嘔吐、失禁、末梢冷感・チアノーゼ等であった。

1) 意識障害

意識レベルと服用量の相関はみられず、JCS (3－3－9 度方式)分類 3 群(刺激をしても覚醒しない状態)の意識障害を示した例はほとんど身体的基疾患(脳器質的障害、膵炎、狭心症、甲状腺機能低下等)や高齢等の個体側の要因がみられた。意識障害との関係をみた場合、1 群の意識障害では不穏、興奮、譫妄、言語障害、筋弛緩、2 群では不穏、興奮、譫妄、協調運動障害、また 3 群では言語障害、筋弛緩等が主な症状としてみられた。

2) vital signs

体温は低下傾向、呼吸は速くなる傾向がみられ、脈拍は頻脈と徐脈が各々 1 割程度みられた。

3) 検査値異常

AST、ALT、LDH、CK、WBC の上昇、RBC、Hb、Ht 低下等がみられた。

4) 心電図異常

PQ 延長が 2 例、QT 延長、陰性 T 波、軽度 ST-T 異常、SA ブロックが各 1 例にみられた。

(2) 症 例

1) 35 歳、女、体重 40 kg、基礎疾患不明

ニトラゼパム 5mg 錠 100 錠(500mg)服用、約 1 時間後近医で胃洗浄を受け、救急搬送される。入院時、もうろう状態であるが、応答可能。対光反射緩慢、不穏興奮、皮膚湿潤、発汗、口内乾燥等を認めるも、全身状態は良好で輸液のみで経過観察。翌日には軽快退院。

2) 71 歳、女、基礎疾患(狭心症)

午前 5 時頃墓の前で左手首を切りニトラゼパム 5mg 錠 54 錠(270mg)を服用したのを発見され、約 2 時間後入院。入院時、意識レベル 100、低体温(32.4℃)、縮瞳、呼吸抑制、気道分泌過多、流涎、発汗、筋弛緩、深部反射低下、左手首切傷。検査値異常〔WBC 9600、RBC 308、AST 41、CK 780、ECG 異常(QT 延長)、低 O_2 血症等の所見〕。胃洗浄、輸液、O2 吸入、利尿剤、呼吸促進剤、低体温には熱気浴を施行、12 時間後には体温は 36℃台に回復、呼吸状態もこれと共に回復。傾眠状態が持続したが 4 日目には覚醒。

3) 幼児誤用例：1 歳、男、体重 9 kg、基礎疾患なし

5mg1 錠服用後、約 5 分後位から目をよくこすり眠そうになり、約 10 分後受診。興奮状態で歩行不可（ふらつく）、流涎。特に処置せず。約 1 時間後入眠、約 2 時間で覚醒。その後は落ち着き歩行も可能となる。

(3) 処置 [27, 52]

1) 催吐、緩下剤・活性炭の投与、胃洗浄

消化管内の薬剤を吸着させるために活性炭（薬用炭）の投与が有効である。投与量は成人では 40 ～ 80g（通常は 40g）、小児では 1g/kg をその 5 倍量以上の水（活性炭が腸管内で固まるのを防ぐため）に懸濁させ投与する。投与を数時間ごとに繰り返すのが効果的であるが、その場合には活性炭の量を初回量の 1/2 ～ 1/3 とする [53]。

また、胃洗浄は誤嚥を防止するため気管内挿管を行ってから行う。一般的に服用後 4 時間以内なら有効と考えられるが、活性炭を用いる場合は活性炭 10 ～ 20%液を 200mL 程度の量で繰り返し実施する。

2) 拮抗薬：フルマゼニルの投与

投与後速やかに覚醒するが、作用持続時間が短いため再入眠することが多い [54]。抗てんかん剤として使用されたニトラゼパムを大量服用したときは、フルマゼニルの投与により作用の拮抗が起こり、痙攣発作を起こすことがあるのでフルマゼニルは投与しないことが望ましい [19]。また、ベンゾジアゼピン系以外の薬剤を同時服用している場合、拮抗薬の投与により相対的にそれらの薬剤の作用が強くあらわれるおそれがある（例：抗うつ剤等）。

3) 呼吸器・循環器系の保持

上気道閉塞や誤嚥のおそれのあるときは気管内挿管をする。血圧を維持し、また利尿を促進するため輸液、昇圧剤の投与を行う。

4) 薬物の排泄促進

血液灌流が有効であるが、単独服用例では必要となることは少ない。また、本剤は血液透析ではほとんど除去されない。

5) 誤嚥による肺炎の予防

抗菌スペクトルの広範囲な抗菌薬の投与を行う。

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

＜解説＞

FDA は 2008 年 12 月に「てんかん、精神疾患等の患者を対象とした、抗てんかん薬の投与による臨床試験の集計結果において、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが上昇した」との抗てんかん薬の臨床試験の集計・検討結果を公表し、使用に関する注意に自殺念慮及び自殺企図の追記を指示した。

本邦においても同様のリスク増加の可能性が考えられることから、抗てんかん剤として用いる場合の自殺念慮、自殺企図に関する注意を「その他の注意」の項に追記し、注意喚起を図ることとなった。(2009 年 7 月追記)

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 麻酔イヌにニトラゼパム 2 ～ 8mg/kg を静注すると注入初期に最高 25mmHg までの一過性の収縮期血圧の下降がみられるが、この下降は注入を継続しても自然に回復する[55, 56]。

2) ニトラゼパムにはマウス(DS 系)とイヌにごく軽微な利尿作用、マウスとラット(Wistar 系)に弱い鎮痛作用と消炎作用、マウスに弱い解熱作用及びごく弱い麻酔作用が認められる[55, 56]。

3) ニトラゼパムは呼吸、咳嗽反射及び心電図に影響を及ぼさず、またホルモン様作用を示さない[55, 56]。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ－1 急性毒性試験[55]

(LD_{50}、mg/kg)

動物種 ＼ 投与経路		経口(72 時間観察)
マウス	雄	1800

死因は、呼吸麻痺によるものと考えられる。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験(イヌ)

亜急性毒性試験(約 100 日)では 10mg/kg/日経口投与群では異常は認められなかったが、50mg/kg/日の大量投与群において、体重の減少、肝細胞の腫大と小壊死巣、精子形成の抑制及び前立腺の萎縮が認められた[57]。

2) 慢性毒性試験(ラット、イヌ)

ラット(1 年間)及びイヌ(Laufhunde)における慢性毒性試験によれば 10mg/kg/日経口投与群ではラット、イヌ共異常は認められず、ラットの 100mg/kg/日、イヌの 40mg/kg/日の大量投与群において、ラットでは軽度の体重減少、精巣重量減少、イヌでは BSP 排泄遅延、肝肥大が認められた[58, 59]。

(3) 遺伝毒性試験

染色体異常誘発作用を示さない(マウス、ラット)[60]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

依存性(イヌ)

ニトラゼパム又はジアゼパム 50mg/kg/日を約 2 ヵ月間連続投与した場合、いずれも催眠作用に対する耐性と、休薬時に震え、うつ状態、てんかん様発作等の禁断症状を認めたが、ニトラゼパムの薬物依存性はジアゼパムよりやや軽度であった[61]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ベンザリン錠 2　　向精神薬、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]
　　ベンザリン錠 5　　向精神薬、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]
　　ベンザリン錠 10　　向精神薬、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]
　　ベンザリン細粒 1%　向精神薬、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]

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

有効成分：ニトラゼパム　向精神薬、習慣性医薬品

2. 有効期間

5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり　　：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ネルボン錠、散
同　効　薬：リルマザホン塩酸塩水和物、フルラゼパム塩酸塩、ハロキサゾラム、エスタゾラム、フルニトラゼパム、ブロチゾラム、ロルメタゼパム、エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表Ｘ－1　製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ベンザリン錠 2

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ベンザリン錠 2	1971 年 8 月 27 日	14600AMZ01799	1972 年 2 月 1 日	1972 年 2 月 2 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 10 月 1 日

ベンザリン錠 5

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名注) ベンザリン錠	1967 年 2 月 25 日	14200AZZ01314	1967 年 7 月 1 日	1967 年 3 月 11 日
販売名変更 ベンザリン錠 5	2001 年 3 月 8 日 （代替新規承認）	21300AMZ00173	2001 年 7 月 6 日	〃
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 10 月 1 日

注）経過措置期間終了

ベンザリン錠 10

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ベンザリン錠 10	1967 年 2 月 25 日	14200AZZ01315	1967 年 7 月 1 日	1967 年 3 月 11 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 10 月 1 日

ベンザリン細粒 1%

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名注) ベンザリン細粒	1971 年 8 月 27 日	14600AMZ01798	1972 年 2 月 1 日	1972 年 2 月 2 日
販売名変更 ベンザリン細粒 1%	2006 年 8 月 17 日 （代替新規承認）	21800AMX10787	2006 年 12 月 8 日	〃
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 10 月 1 日

注）経過措置期間終了

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ベンザリン錠 2

一部変更承認年月日：1980 年 7 月 25 日

再評価結果（9 次）に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：1997 年 9 月 4 日

再評価結果に伴う用法及び用量の一部変更

ベンザリン錠 5

一部変更承認年月日：1968 年 7 月 24 日

追加承認された内容

「麻酔前投与」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：1971 年 8 月 20 日

追加承認された内容

抗てんかん剤（エピベンザリン錠 5*）のベンザリンへの移行・統一に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

ベンザリン錠 10

一部変更承認年月日：1968 年 7 月 24 日

追加承認された内容

「麻酔前投与」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：1971 年 8 月 20 日

追加承認された内容

抗てんかん剤（エピベンザリン錠 5*）のベンザリンへの移行・統一に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：1980 年 7 月 25 日

再評価結果（9 次）に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：1997 年 9 月 4 日

再評価結果に伴う用法及び用量の一部変更

ベンザリン細粒 1%

一部変更承認年月日：1993 年 6 月 30 日

再評価結果（その 9）に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：1997 年 9 月 4 日

再評価結果に伴う用法及び用量の一部変更

＊：エピベンザリン錠 5 は販売中止

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1997 年 6 月 5 日

11. 再審査期間

再審査は実施されていない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

表Ｘ－2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ベンザリン錠 2	1124003F1021	1124003F1021	100340602	611120077
ベンザリン錠 5	1124003F2222	1124003F2222	100350502	610453117
ベンザリン錠 10	1124003F3121	1124003F3121	100357402	611120076
ベンザリン細粒 1%	1124003C1092	1124003C1092	100339002	620004589

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ. 文献

1. 引用文献

1) 山本研一, 他：脳と神経. 1969；21（5）：488-502（PMID：4980684）(D-000851)
2) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集. No. 17. 薬事日報社. 東京. 2004；pp. 150-153（D-000849）
3) 田中正敏：精神医学. 1994；36（1）：43-48（D-000034）
4) 山本研一, 他：日本薬理学会誌. 1984；84（1）：109-154（PMID：6149174）(D-000041)
5) 関本正規：山口医学. 1992；41（6）：377-385（D-000852）
6) 荒木泰典, 他：福岡医学雑誌. 1967；58（12）：1092-1097（D-000853）
7) 山本研一, 他：応用薬理. 1971；5（3）：377-387（D-000343）
8) 村崎光邦：神経精神薬理. 1980；2（1）：37-53（D-000862）
9) Breimer, D. D.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1977；4：709-711（D-000854）
10) 村崎光邦：治療. 1990；72（7）：1333-1342（D-000855）
11) 北戸裕秀, 他：麻酔. 1975；24（4）：350-360（PMID：1099267）(D-000015)
12) 山磨康子：小児内科. 1993；25（9）(D-000016)
13) 田上聡, 他：薬理と治療. 1981；9（4）：1339-1350（D-000019）
14) 保田国伸, 他：臨床薬理. 1997；28（3）：703-713（D-000022）
15) Randall, L. O., et al.：The Benzodiazepines. 1973；99-127, Raven Press, New York（D-000024）
16) Kangas, L. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979；15：163-170（PMID：456400）（D-000023）
17) Lesile Z. B. et al.：グッドマン・ギルマン薬理書. 第 8 版. 下巻(藤原元始ほか監訳）. 廣川書店. 東京. 1992；pp. 2068（D-D-000863）
18) Kangas, L. et al.：Clin. Pharmacokinet. 1981；6（5）：346-366（PMID：7037262）（D-000021）
19) USP DI；Vol. I . Drug Information for the Health Care Professional. 18th ed. 1998；pp. 531, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville. Maryland（D-000026）
20) Kangas, L. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977；12（5）：355-357（PMID：598407）（D-000027）
21) Kangas, L.：Acta Pharmacol. Toxicol. 1979；45：20－24（PMID：474154）（D-000029）
22) Rieder, J.：Arzneim.-Forsch. Drug. Res. 1965；15（10）：1134-1148（D-000030）
23) Jochemsen, R. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1983；15（3）：295-302（PMID：6849765）（D-000025）
24) Kangas, L. et al.：Acta Pharmacol. Toxicol. 1979；45：16-19（PMID：474153）（D-000031）
25) Sawada, H. et al.：Arch. Toxikol. 1971；28：214-221（PMID：5126464）(D-000032)
26) Balogh, A. et al.：Acta Pharmacol. Toxicol. 1981；49（3）：174-180（PMID：7336974）（D-000998）

27) 島田栄子, 他：最新医学. 1989；44（11）：2349-2359（D-000042）
28) 清水昊幸：日本医事新報. 1993；3630：137-138（D-000746）
29) 弘瀬 修, 他：眼科. 1991；33（12）：1517-1519（D-000873）
30) 村岡真理：日大医学雑誌. 1990；49（6）：575-582（D-000870）
31) 古田寿一, 他：呼吸. 1995；14（5）：537-541（D-000877）
32) 河野修興：医薬ジャーナル. 1995；31（9）：2219-2223（D-000878）
33) 内山 真, 他：臨床精神医学. 1991；20（3）：285-291（D-000860）
34) 堀川直史, 他：臨床精神医学. 1991；20（3）：265-273（D-000858）
35) 長沼英俊, 他：臨床精神医学. 1991；20（3）：275-283（D-000763）
36) Speight, A. N. P.：Lancet. 1977；2（8043）：878（PMID：72227）(D-000874)
37) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.11. 1975：1-4（D-000988）
38) 佐藤孝道編：妊娠と薬. 1173 例の相談事例とその情報. 薬業時報社. 東京. 1992；pp.57-60（D-000859）
39) Matheson I：Br J Clin Pharmacol. 1990；30：787-793（PMID：2288825）(D-001585)
40) Wyllie, E. et al.：N. Engl. J. Med. 1986；314（1）：35-38（PMID：3940315）(D-000989)
41) Castleden, C. M. et al.：Br. Med. J. 1977；1（6052）：10-12（PMID：318894）(D-000490)
42) 三浦貞則：Geriatr. Med. 1993；31（3）：363-371（D-000857）
43) 小林美苗, 他：臨床薬理. 1994；25（1）：249-250（D-000869）
44) 小鳥居 湛：日獨医報. 1992；37（1）：65-72（D-000482）
45) 千葉 寛：医学のあゆみ. 1997；182（11）：803-806（D-000483）
46) 戸内 明, 他：医薬品研究. 1997；28（2）：100-104（D-000484）
47) 藤堂直之：精神医学. 199211；34（8）：843-847（D-000879）
48) 宮岡 等, 他：日本医事新報. 1993；3620：141（D-000866）
49) 多賀谷正順, 他：日本医事新報. 1979；2896：43-47（D-000485）
50) 高木俊介：精神科治療学. 1993；8（2）：185-192（D-000867）
51) 三浦貞則：臨牀と研究. 1993；70（4）：1041-1045（D-000865）
52) 村崎光邦：綜合臨牀. 1982；31（増刊号）：1426-1434（D-000864）
53) 尾家重治, 他：日本医事新報. 1990；3451：43-46（D-000020）
54) 新宮 興, 他：ファルマシア. 1990；26（11）：1133-1136（D-000861）
55) Randall, L. O. et al.：Schweiz. Med. Wochenschr. 1965；95（10）：334-337（PMID：14259759）(D-000990)
56) 城戸良之助, 他：社内資料（中枢神経系に対する作用. 1966）(D-000991)
57) 小川保直, 他：社内資料（犬における亜急性毒性. 1966）(D-000992)
58) Bagdon, R. E.：社内資料（ラットにおける慢性毒性試験. 1965）(D-000993)
59) Scharer, K.：社内資料（犬における慢性毒性の実験. 1965）(D-000994)
60) 菊地康基, 他：武田研究所報. 1973；32（1）：56-61（D-000995）
61) 小川保直, 他：社内資料（犬における薬物依存性. 1966）(D-000996)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

オーストラリア、ドイツ等

Index Nominum : International Drug Directory, 20th ed., (pharma Swiss ed.), 2011, pp. 1307-1308, Medpharm, Stuttgart

注）外国では、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

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[36]。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[37]。

9.6 授乳婦

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。

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of riskof drug use in pregnancy)	C（2007 年 3 月）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標