

睡眠調整剤

向精神薬、習慣性医薬品*、
処方せん医薬品**

ベンゾール[®]カプセル 10

ベンゾール[®]カプセル 15

BENOZIL[®] Capsules
フルラゼパム塩酸塩カプセル

	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－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 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。〕
- 2) 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薬剤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	ベンゾールカプセル10	ベンゾールカプセル15
有効成分	1カプセル中日局フルラゼパム塩酸塩10mg	1カプセル中日局フルラゼパム塩酸塩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
ベンゾールカプセル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)
ベンゾールカプセル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】

1. 不眠症
2. 麻酔前投薬

【用法・用量】

通常成人1回、フルラゼパム塩酸塩として、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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

不眠症には、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。

【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〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 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)。アルコールとの併用は避けることが望ましい。	相加作用が発現することが考えられる。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 鎮痛薬 麻酔薬等	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。 クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	相加作用が発現することが考えられる。 機序は不明である。
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%）、口渇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、妄想等の離脱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行うこと。

(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) 重大な副作用(類薬)

類薬（他の不眠症治療薬）において、**一過性前向き健忘**、また、**もうろう状態**があらわれることがあるので、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、類薬において、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。異常が認められた場合には投与を中止すること。

3) 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

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にのみ投与すること。〔妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等)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。〕

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にのみ投与すること。〔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。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。〕

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。

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。〔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。〕

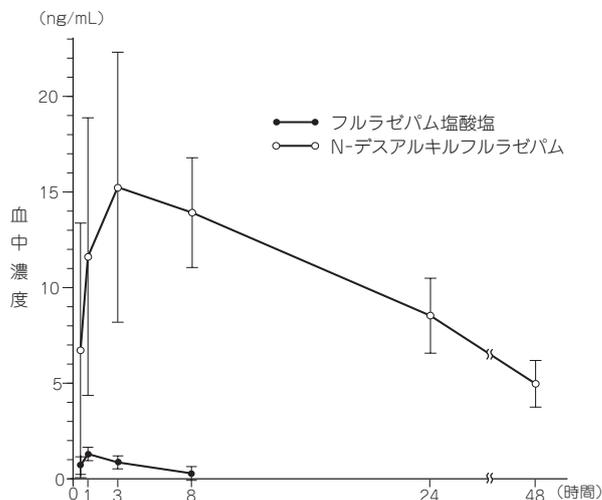
10. その他の注意

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名にフルラゼパム塩酸塩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、薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
フルラゼパム塩酸塩	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-フルラゼパム塩酸塩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-フルラゼパム塩酸塩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名にフルラゼパム塩酸塩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薬剤と同様の薬理学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)}

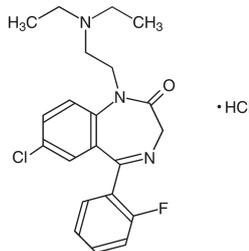
ヒト終夜睡眠ポリグラムにおいて、睡眠導入時間の短縮、全睡眠時間の増加が認められたが、特にREM睡眠に及ぼす影響は少なかった。

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: フルラゼパム塩酸塩 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の粉末である。
 溶解性: 水、エタノール(95)、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。
 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】

ベンジルカプセル10: [PTP] 100カプセル(10カプセル×10)
 ベンジルカプセル15: [PTP] 100カプセル(10カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 長谷川護, 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) 木村政實, 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

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 <すり相談室>
 〒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 9:00～17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

CJ