

調査結果報告書

平成 29 年 2 月 28 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	別添 1 のとおり
[販売名]	別添 1 のとおり
[承認取得者]	別添 1 のとおり
[効能・効果]	別添 1 のとおり
[用法・用量]	別添 1 のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. 今回の調査の経緯

1. 国内における状況

睡眠薬や抗不安薬は、様々な診療科において処方され、臨床現場で幅広く使用されている。その中でベンゾジアゼピン(BZ)受容体に作用するBZ受容体作動薬は、 γ -アミノ酪酸(GABA)_A-BZ受容体複合体に結合しGABA_A受容体機能を増強することで、抑制系の神経伝達を促進し、催眠鎮静作用、抗不安作用、筋弛緩作用及び抗けいれん作用を示す。昭和36年3月にクロルジアゼポキシドが承認されて以降、多くのBZ受容体作動薬が睡眠薬及び抗不安薬として承認されている。

現在、日本の臨床の現場では、睡眠薬や抗不安薬が、薬物依存等の薬物関連障害の原因薬物となっている。原因薬物の上位を占める睡眠薬や抗不安薬として挙げられる薬剤は、処方頻度の高いBZ受容体作動薬で、高用量・多剤処方が高い頻度でみられているとの報告がある(臨床精神薬理 2013; 16(6): 803-812, Modern Physician 2014; 34(6): 653-656等)。また、国際連合の機関の1つ、国際麻薬統制委員会は、2010年、「国際統制薬物の医療・科学目的の適切なアクセス促進に関する報告書」で、日本でのBZ系薬剤の消費量が、他のアジア諸国と比較して高いことについて、高齢人口の多さとともに、不適切な処方や濫用と関係している可能性があると指摘した(Report of International Narcotics Control Board for 2010. suppl.1, 2010, 40)。

このような状況から、厚生労働省は平成24年度及び26年度の診療報酬改定において、3剤以上投与時の診療報酬の減算等を導入し、睡眠薬や抗不安薬の処方の適正化を図っている。また、ゾピクロン及びエチゾラムについて、濫用のおそれが確認されたことから、厚生労働省は「麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令」を改正し、これらを新たに向精神薬(第三種向精神薬)に指定するとともに(平成28年9月14日付、政令第306号)、投薬期間の上限を30日とする旨を告示した(平成28年10月13日付、厚生労働省告示第365号)。

添付文書における注意喚起としては、多くの場合、「使用上の注意」の項において大量連用時の依存性に関する注意喚起を行っている。これは、1960年代初頭より海外でBZ受容体作動薬の依存性に関する報告が散見されていたが、そのほとんどが大量、長期服用時の離脱症状発現の報告であり、依存になりやすい体質の患者が長期大量投与した場合のみ出現するものとの考え方(薬局 2015; 66(12): 2949-2954)が影響していると考えられる。しかしながら、1980年代になりBZ受容体作動薬の依存に対する認識が変わり、問題の中核は、濫用や医療外使用によるものではなく、医療上の使用で生じる依存であるとする考えが徐々に浸透してきている(薬局 2015; 66(12): 2949-2954)。

これらの状況に鑑み、平成29年1月26日付で厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)に対して、催眠鎮静薬(「不眠症」又は「睡眠障害」のいずれかを適応症に含む医薬品)、抗不安薬及び抗てんかん薬のうち、使用上の注意に「依存性」、「薬物依存」又は「離脱症状」(ただし、経胎盤は除く)の副作用が記載されている医薬品について、依存性等の安全性に関する調査を依頼した。当該依頼を受けて、機構は調査対象品目の依存性等の安全性に関する調査を行い、添付文書改訂の必

要性について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

2. 海外における状況

医療上の使用で生じる依存に関連する適正使用の注意喚起を検討するため、海外規制当局が課している処方期間の制限あるいは推奨する処方期間について確認した。

英国においては、1980 年代から BZ の長期使用による薬物依存や離脱症状のリスクが懸念されてきた。医薬品・医療製品規制庁（MHRA）の医薬品安全性委員会は、1988 年に重度の不安に対し BZ は短期間での使用（2～4 週までに留める）と限定した¹。2011 年 7 月には、漸減期間を含め処方期間は最長で 4 週までと改めて注意喚起している²。

フランスでは、2012 年 9 月、国立医薬品・医療製品安全庁（ANSM）より、BZ 誤用の低減のためのアクションプランが発表されており、不眠治療に対しては 4 週まで、不安治療に対しては 12 週までという継続処方期間の制限を課している³。

カナダでは、1982 年、保健省が BZ の使用に関する書籍を発表しており、その中で BZ の抗不安作用に関して、投与開始 2～4 週以降は効果が期待できないため、1～2 週間の投与期間が推奨されている。一方、BZ の依存性に関しては多数の研究結果から、ジアゼパムでは投与開始 2 週間～4 ヶ月で依存が形成されると推測されている⁴。

デンマークでは、2007 年、国家保健委員会より依存性薬物の処方に関するガイダンスが発表されており、BZ の処方、不眠治療に対しては 1～2 週間、不安治療に対しては 4 週間の投与期間とすることが推奨されている⁵。

III. 機構における調査

1. 国内副作用報告の集積状況

各調査品目の製造販売業者が示した、販売開始から平成 28 年 6 月 30 日までに入手した国内における依存及び離脱症状等に関連する事象⁶（以下、依存関連事象）の重篤及び非重篤副作用報告件数は、別添 2 のとおりであった。

調査対象品目のうち、依存関連事象が 50 件以上報告された成分は、エチゾラム 695 例 720

¹ MHRA HP: Current Problems in Pharmacovigilance: Number 21 (pages 1-4) January 1988

² MHRA HP: Addiction to benzodiazepines and codeine

³ ANSM HP: Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines - Point d'information

⁴ Authority of The Minister of National Health and Welfare, The Effects of Tranquillization: Benzodiazepine Use in Canada, 1982

⁵ Danish Health Authority HP: Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler og om substitutionsbehandling af personer med opioidafhængighed

⁶ 国際医薬用語集（MedDRA）の標準検索式（SMQ）で「薬物乱用、依存および離脱（狭域）」及び基本語（以下、PT）で「依存」、「離脱症候群」に該当する事象のうち、投与経路「経胎盤」の症例は除く事象

件、アルプラゾラム 171 例 179 件、トリアゾラム 158 例 163 件、ゾルピデム酒石酸塩 126 例 129 件、クロチアゼパム 118 例 121 件及びロフラゼプ酸エチル 64 例 74 件であり、いずれも BZ 受容体作動薬であった。バルビツール酸 (BA) 系薬剤及び非 BA 系薬剤では、依存関連事象の報告は少なく、その中で最も報告数が多い成分はペントバルビタールカルシウム 15 例 17 件であった。

海外規制当局においては効果及び依存形成のリスクから推奨投与期間が設定されているため (「2.海外における状況」の項参照)、国内副作用報告において投与期間が 14 日以内と 15 日以上で比較を行ったところ、調査対象品目において、1 日投与量が承認用量範囲内の症例 (1 日投与量が不明な症例を除く) 計 473 例のうち、投与期間が明確になっている症例は 116 例であり、投与期間が 14 日以内の症例が 15 例、15 日以上の症例が 101 例であった。

一方、1 日投与量が承認用量を超えていた症例 (1 日投与量が不明な症例を除く) 計 442 例のうち、投与期間が明確になっている症例は 54 例であり、投与期間が 14 日以内の症例が 41 例、15 日以上の症例が 13 例であった。なお、承認用量を超えていた症例計 442 例のうち、「企図的過量投与」及び「企図的製品誤用」の PT を含む症例が 369 例であった。

2. 依存及び離脱症状等に関する総説及び国内ガイドライン

2.1 総説

依存及び離脱症状等に関して、総説には、以下のように記載されている。

精神科治療学 2013; 28: 232-236⁷

常用量依存は、BZ 受容体作動薬の使用により、「本来の症状は改善したものの、服用を中止すると反跳現象や退薬症状が生ずるため、断薬に踏み切れない病態」とされる。依存形成の最大の要因は長期使用である。長期使用すると、依存が形成され、依存が形成されると、薬剤の減量・中止時に離脱症状を生じる。離脱症状のために、中止が困難となり、さらに長期使用となる。長期使用の要因としては、高用量使用、多剤併用が挙げられる。多剤併用は必然的に高用量になり、高用量からの中止は離脱症状を生じやすいことから、長期使用となりやすい。BZ 受容体作動薬の離脱症状として多く認められるものは、不眠、不安、気分不快、焦燥感、ふるえ、頭痛、嘔気・嘔吐感などであり、これらは、BZ 受容体作動薬を必要とする症状と一致するため、離脱症状と原疾患の再燃を区別することは困難である。

薬局 2015; 66(12): 3003-3007⁸

BZ 受容体作動薬の離脱症状は、長期服用時には、ごく軽度の症状発現を含めると高頻度に生じる。一方で、2 つ以上の離脱症状を伴う離脱の発生頻度は約 20%程度にとどまる。さらに、2 週間程度の短期間の臨床試験においては、離脱症状は検出されない。臨床研究において、BZ 受容体作動薬の離脱症状は、Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire

⁷ 稲田 健, ベンゾジアゼピン常用量依存の治療, 精神科治療学 2013; 28: 232-236

⁸ 稲田 健, BzRAs 依存を見極めるポイント, 薬局 2015; 66(12): 3003-3007

(Bendep-SRQ)などの自記式評価尺度で評価されることが多い。これらを用いた研究では、ごく軽度の離脱症状を検出できていない可能性がある。

老年精神医学雑誌 2013; 24(8): 763-771⁹

BZ 受容体作動薬の依存は、腹側被蓋野のドーパミン作動性神経に抑制的に働いている GABA 介在神経の GABA_A 受容体 $\alpha 1$ サブユニットに BZ 受容体作動薬が結合することによって GABA 放出量が減少し、側坐核へ放射しているドーパミン作動性神経が脱抑制され活性化されることにより発現する。

薬局 2015; 66(12): 2949-2954¹⁰

英国 MHRA 医薬品安全性委員会は 1988 年に、「特定の BZ 受容体作動薬が他の BZ 受容体作動薬より依存形成や離脱症状発現に結びつきやすいことを示す疫学的根拠はない」と、すべての BZ 受容体作動薬で同等に依存形成が起こり得ることを明言し、「BZ 受容体作動薬は短期の使用に限ること」「BZ 受容体作動薬の使用量の削減を段階的に行う」など、その使用法にも言及した声明を発表している。

Progress in Medicine 2007; 27(10): 131-140¹¹

トフィソパムは、diazepine 環の 2 位および 3 位に窒素原子を有しているが、diazepam で代表されるいわゆる BZ 系抗不安薬は、1 位および 4 位に窒素原子を有している。これらを含めた構造の違いが、BZ 系抗不安薬とトフィソパムの薬理作用・臨床効果の相違を生み出しているものと考えられる。

アカゲザルへのトフィソパム大量投与によっても、barbiturate や多くの BZ 系抗不安薬投与によって観察されるような、依存性に関連する急性中枢神経効果は認められない。BZ 系抗不安薬の長期服用後の離脱症状発現は、BZ 系抗不安薬の BZ 受容体への長期結合の結果と考えられており、BZ 受容体へ結合しないトフィソパムによる依存性は認められないものと考えられる。

日本臨床 2009; 67(8): 1585-1589¹²

BA 系睡眠薬は、常用量と中毒量の差 (therapeutic window) が狭い薬剤であり、比較的短時間で耐性が形成され、同様の催眠効果を得るための用量が増加する。耐性形成により更に therapeutic window が狭まり、危険性が高まる。また BA 系睡眠薬には精神依存、身体依存の両者が存在している。精神依存は比較的早期から形成され、濫用や過量服薬の原因となる。過量服薬の結果、歩行障害、構音障害、眼振、協調運動障害、筋力低下、反射減弱、羽ばた

⁹ 深津 亮 et al, 認知症高齢者に抗不安薬は有効か, 老年精神医学雑誌 2013; 24(8): 763-771

¹⁰ 辻 敬一郎, 田島 治, BzRAs の過去・現在・未来, 薬局 2015; 66(12): 2949-2954

¹¹ 筒井 末春, 自律神経調整薬トフィソパム (tofisoam, グランダキシンTM) の基礎と臨床, Progress in Medicine 2007; 27(10): 131-140

¹² 馬場 淳臣, バルビツール酸系, 日本臨床 2009; 67(8): 1585-1589

き振戦様不随意運動、意識障害などの神経症状や、情緒不安定、易刺激性、攻撃性、幻覚・妄想、錯乱状態などの精神症状が出現する。さらには呼吸抑制、ショックから死に至る。また、身体依存が形成された段階で急激に断薬すると離脱症状が起きる。

NEW 薬理学; 6: 348-350¹³

BA 酸系催眠薬の有害反応として、耐性（連用すると耐性が形成され、初回量より多量の薬がないと眠れなくなる。肝薬物代謝酵素の誘導による代謝分解の促進による代謝性耐性、神経細胞の感受性低下による機能性耐性がある。）及び依存（夜間に大量の薬を必要とするだけでなく昼間にも薬を飲まずにはいられなくなる。精神的依存だけでなく身体的依存を起こし、連用を急に中止すると退薬症状を起こす。）がある。

臨床と研究 2005; 82(5): 771-774¹⁴

BA 系薬剤は、視床、上行性脳幹網様体、中枢抑制作用があり、優れた催眠作用があるが、安全性は低く、耐性や依存を起こしやすいなどの問題点があり、使用には十分な知識が必要とされる薬物である。急性であり、短時間で改善が期待できる不眠に限って用いられ、睡眠障害の専門家以外は睡眠薬として使用すべきではない。

非 BA 系薬剤は、いずれも副作用が強く、安全域が狭いため、現在睡眠薬としての使用は少なく、脳波などの検査時の睡眠に用いられる。プロムワレリル尿素、抱水クロラル及びトリクロホスは依存性を有する。

2.2 国内ガイドライン

依存及び離脱症状等に関連する記載並びにそれら副作用に関連する処方期間等の投与方法に関して、国内ガイドラインにおいては、以下のような記載がされている。使用目的別に以下に示す。

2.2.1 睡眠障害

睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン¹⁵

各治療ステージにおいて遭遇する代表的な 40 のクリニカルクエスチョンが設定されており、そのうち、依存や離脱症状と投与方法との関係についての Q1, 25, 34, 38, 39 の回答は以下のとおりとなっていた。

A1 BZ 系および非 BZ 系睡眠薬の間で短期的効果には大きな差はない。BA 系および非 BA 系睡眠薬は深刻な副作用が多く、現在はほとんど用いられない。

A25 常用量の睡眠薬を服用しても効果が不十分な場合に、睡眠薬の多剤併用がより有効的

¹³ NEW 薬理学; 6: 348-350

¹⁴ 福留 克行, 久保 千春, 睡眠障害の薬物療法, 臨床と研究 2005; 82(5): 771-774

¹⁵ 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編, 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン, 2013

であるというエビデンスは無い。副作用リスクを低減するためにも、多剤併用はできるだけ避けるべきである。特に、三種類以上の BZ 系ないし非 BZ 系睡眠薬の併用は避けなくてはならない。

A34 短期服用時には睡眠薬による依存形成の危険性は少ないが、高用量・長期間の服用が依存形成リスクを上昇させるので避けるべきである。不眠症状が改善すれば、患者の状態に応じて、頓用、漸減、休薬日を設けるなどの方法がある。症状の推移に対応した治療計画を立てることが求められる。

A38 不眠症が寛解（回復）した後には、睡眠薬は可能な限り速やかに減薬・休薬すべきである。

A39 長期間、高用量、多剤併用が離脱症状の出現の危険因子とされている。睡眠薬の休薬を成功させるには、離脱症状を回避あるいは軽減するため漸減法などを用いて慎重に行うことが重要である。

2.2.2. 不安障害、気分障害

日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害 2012¹⁶

BZ の長期投与が双極性障害の長期経過に良い影響を持つとの証拠はなく、常用量依存の問題もあるため、漫然と使用すべきではないが、併存する不安障害の治療のために一時的に使用する場合もある。

日本うつ病学会治療ガイドライン II.うつ病 (DSM-5) /大うつ病性障害 2016¹⁷

軽症うつ病の薬物療法として、BZ 系抗不安薬と抗うつ薬の併用が治療初期には抗うつ薬単独よりも治療効果が高いことが示されている。しかし、脱抑制、興奮等の奇異反応に十分注意が必要である他、濫用や依存形成に注意し、安易な長期投与は避けることが望ましい。特にアルコール等の物質依存の合併・既往がある場合には推奨されない。

中等症・重症うつ病における、抗うつ薬と BZ の併用は治療初期 4 週までは脱落率を低下させるなどの有用性がある。中等症以上では不安、焦燥、不眠への対処に BZ が必要となることが多い。

パニック障害の治療ガイドライン¹⁸

パニック障害の薬物療法は、抗うつ薬と BZ の併用で治療を開始する。BZ は高力価のものを用い、抗うつ薬の効果が見られたら徐々に減量していく。なお、副作用等のため抗うつ

¹⁶ 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会編, 日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害 2012, 2012

¹⁷ 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会編, 日本うつ病学会治療ガイドライン II.うつ病 (DSM-5) /大うつ病性障害 2016, 2016

¹⁸ 厚生労働省こころの健康科学研究事業 パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定に関する研究班編, パニック障害の治療ガイドライン, 医学書院, 2008

薬が使用できない場合は、BZのみで治療を行う。離脱症状防止のため、長期使用には血中濃度半減期の長いBZが推奨される。

全般性不安障害の治療手順¹⁹

全般性不安障害（GAD）の薬物療法は症状に応じて単剤を主体とし、適宜併用療法を行う。薬剤選択の候補として、不安感が強く、早期に不安を解消する必要がある場合及び不眠、自律神経症状や筋緊張などの症状を有する場合にはBZが推奨されており、依存性を考慮して投与量・期間は必要最小限にとどめることとされている。BZは2週間で効果判定し、有効の場合は依存性を考慮して早期の漸減を視野に入れて治療を維持する。

2.2.3. てんかん

てんかん治療ガイドライン 2010²⁰

それぞれの薬剤の副作用として、BZ系抗てんかん薬による離脱時の急性精神病症状、フェノバルビタールによるうつ状態や精神機能低下、クロナゼパムによるうつ状態、クロバザムによる軽躁状態があるとされており、精神症状を有する患者への薬剤選択で考慮することが推奨されている。

また、薬物療法の効果判定としては、2～5年以上の発作消失後に抗てんかん薬の減量を考慮できるとされている。

成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン²¹

関連する記載はない。

3. 機構における調査の概要

3.1 依存に関する注意喚起について

調査対象品目における国内の依存関連事象の副作用報告については、投与期間が不明な症例が多く、「企図的過量投与」及び「企図的製品誤用」の症例が複数含まれているものの1日投与量が承認用量を超え、かつ投与期間が15日以上の場合に比べ、1日投与量が承認用量範囲内で、かつ、投与期間が15日以上の場合が多く、1日投与量が承認用量範囲内の症例において、投与期間が14日以内の場合よりも15日以上の場合の方が多かった（「1. 国内副作用報告の集積状況」の項参照）。調査対象品目における国内の依存関連事象の副作用報告が多い有効成分はBZ受容体作動薬であった。一方、BA系薬剤及び非BA系薬剤の依存関連事象の副作用報告はBZ受容体作動薬に比べて報告数が少なく、また、その中でも最

¹⁹ 中込 和幸 et al, GAD 研究会が提唱する本邦における「GAD 治療手順」, 臨床精神薬理 2008; 11: 1571-1573

²⁰ 日本神経学会 てんかん治療ガイドライン作成委員会編, てんかん治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010

²¹ 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会編, 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン, てんかん研究 2005; 23(3): 249-253

も報告数の多いペントバルビタールでは、全報告が「企図的過量投与」または「企図的製品誤用」であり、投与量及び投与期間に関して傾向は示されなかった。

以上のように、国内で集積された副作用の情報には限界があるが、得られている安全性情報及び「2. 依存及び離脱症状等に関する総説及び国内ガイドライン」の記載内容を踏まえ、機構は、調査対象品目の添付文書において、以下の①～⑤の改訂が必要と判断した。

① 長期投与のおそれがある、あるいは長期投与が想定される催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬として使用される GABA_A 受容体 $\alpha 1$ サブユニットに結合する BZ 受容体作動薬において、以下の理由より、「重大な副作用」の項に「依存性」があらわれる旨を注意喚起する。

- ・承認用量の範囲内においても、BZ 受容体作動薬の長期間の服用により身体依存が形成され、減量や中止時に離脱症状があらわれること

- ・依存形成の機序として GABA_A 受容体 $\alpha 1$ サブユニットの関与が想定されること

したがって、「重大な副作用」の項でベンゾジアゼピン系薬剤の薬物依存として注意喚起されているオキサゾラム、「重大な副作用（類薬）」の項での注意喚起となっているフルタゾラム、「その他の副作用」の項での注意喚起となっているプロチゾラムは、他の BZ 受容体作動薬と同様に「重大な副作用」の項において各薬剤の副作用としての注意喚起が必要と考える。

なお、BZ 骨格をもつ自律神経調整薬のトフィソパムについては BZ 受容体に結合しないことから、依存性について BZ 受容体作動薬と同様のリスクがあるとは言えないため、「その他の副作用」の項で他の BZ 系薬剤で薬物依存の報告がある旨を注意喚起する現行記載から変更しないことで問題ないとする。

② 上記①をふまえると、依存は、「大量連用」時のみに引き起こされるわけではないと考える。また、これまで報告されている臨床試験においては、2 週間程度の短期服用では離脱症状が検出されていないとされているため、依存は「連用」により形成されると考える。したがって、BZ 受容体作動薬の「重大な副作用」の項の「依存性もしくは薬物依存」に記載されている依存があらわれる場合の注意喚起を「大量連用により」から「連用により」に、離脱症状があらわれる場合の注意喚起を「大量投与又は連用中における」から「連用中における」に変更、もしくは依存及び離脱症状があらわれる場合の注意喚起として「連用により」又は「連用中における」を追記する。

③ BA 結合部位に結合するすべての BA 系薬剤に依存形成が起り得ると考えられることから、現行、「重大な副作用」の項に「薬物依存」の記載のないアモバルビタール及びプリミドンを含め、催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬として使用されるすべての BA 系薬剤の「重大な副作用」の項に「薬物依存」があらわれる旨を注意喚起する。

④ 非 BA 系薬剤のクロラル類及びプロモバレリル尿素も依存を形成するとされていることから、BA 系薬剤と同様に、離脱症状があらわれる場合の注意喚起である「大量投与又は連用中」から「連用中」に変更することが適切と考える。しかし、総説やガイドラ

イン等も少ないことから専門委員の意見を踏まえ、注意喚起を検討したい。

⑤ 以下の理由より、BZ 受容体作動薬及び BA 系薬剤の「重大な副作用」の項の「依存性もしくは薬物依存」に、「用量及び使用期間に注意し慎重に投与する」旨を追記する。

- ・ BZ 受容体作動薬の長期投与が依存形成の最も重要なリスク因子であり、長期投与の要因として高用量投与等があげられること
- ・ BA 系薬剤は連用により耐性を形成し、その結果大量投与となること

3.2 催眠鎮静薬及び抗不安薬としての効能をもつ製剤における適正使用について

機構は、以下の理由より、催眠鎮静薬及び抗不安薬としての効能をもち、長期投与のおそれがある BZ 受容体作動薬、BA 系薬剤及び非 BA 系薬剤について、長期投与により形成され得る依存を事前に回避できるように、「重要な基本的注意」の項に「継続投与を避け、短期間にとどめる」旨を追記することが適切と考える。

- ・ BZ 受容体作動薬では長期投与が依存形成の最も重要なリスク因子となること
- ・ 長時間作用型薬剤等への置換、代替薬への切り換え及び非薬物療法も考慮することが推奨されるといった BZ 受容体作動薬の中止方法等が確立されてきていること
- ・ 国内の睡眠障害及び不安障害・気分障害のガイドラインにおいて、BZ 受容体作動薬を漫然と使用すべきではなく長期投与を避けることが望ましい旨の記載があること
- ・ BA 系睡眠薬は、急性であり、短時間で改善が期待できる不眠に限って使用すべきとされていること
- ・ 非 BA 系睡眠薬は、副作用が強く安全域が狭いため、睡眠薬としては原則使用せず、脳波などの検査時の睡眠に用いられるとされていること

3.3 抗てんかん薬としての効能をもつ製剤における適正使用について

抗てんかん薬としての効能をもつ製剤については、患者の状態によっては必ずしも短期投与にとどめることができず、てんかん治療の継続可否判断においてはてんかんのコントロールがより重視されると考えられることから、投与期間を制限することで薬剤による治療の機会を奪うことにならないよう配慮する必要があると考える。患者の依存形成リスク及び薬剤中止時の離脱症状については催眠鎮静薬や抗不安薬と同様に注意する必要があるため、「重大な副作用」の項にて依存及び離脱症状について注意喚起するものの、「重要な基本的注意」の項において投与期間を含めた適正使用についての注意喚起は不要と考える。なお、ジアゼパム（注射剤）、ニトラゼパム、フェノバルビタール（経口剤）及びフェノバルビタールナトリウム（坐剤）については、てんかん以外の効能を有する製剤であり、長期投与のおそれがある効能に使用されるため、上記「3.2」での注意喚起と同様「重要な基本的注意」の項に「抗てんかん薬として用いる場合以外は、継続投与を避け、短期間にとどめる」旨を追記することが適切と考える。

3.4 奇異反応に関する注意喚起について

BZ 受容体作動薬の承認用量で発現することが報告されている奇異反応については、リスク因子として環境や対人関係などでの著明な葛藤下にある患者、もともと敵意や攻撃性の強い性格の患者、中枢神経系の抑制機構に脆弱性を有する患者(精神病の既往、脳器質障害、小児、高齢者など)等が知られているが(臨床精神薬理 2008; 11(2): 253-259)、あらゆる投与患者であられる可能性がある。したがって、現行の添付文書における奇異反応に相当する刺激興奮、錯乱等の副作用に係る注意喚起である「統合失調症等の精神障害者への投与により、逆に刺激興奮、錯乱等があらわれることがある」のうち、奇異反応に相当する副作用があらわれる特定の患者集団として記載されている「統合失調症等の精神障害者」等の記載を削除することが望ましいと考える。また、添付文書において奇異反応に相当する副作用に係る注意喚起がなされていない薬剤については、各有効成分の国内副作用集積状況及び海外措置状況を鑑み、各製造販売業者において追記の必要性を検討するべきと考える。

機構は、専門協議において、機構見解の妥当性について議論した。

その結果、BZ 受容体作動薬及び BA 系薬剤の添付文書の「重大な副作用」の項に「依存性もしくは薬物依存」があらわれる旨を注意喚起し、「用量及び使用期間に注意し慎重に投与する」旨を追記すること、及び BZ 受容体作動薬の依存があらわれる場合の注意喚起を「連用により」とし、離脱症状があらわれる場合の注意喚起を「連用中における」とする改訂について、専門委員から支持された。

非 BA 系薬剤の離脱症状があらわれる場合の注意喚起である「大量投与又は連用中」から「連用中」に変更することについては、非 BA 系薬剤は使用頻度が少なく、連用されるケースも稀であるものの、BA 系薬剤と同様に依存性について注意喚起することは必要であるとの意見で一致した。

また、催眠鎮静薬及び抗不安薬として効能をもつ製剤において、「継続投与を避け、短期間にとどめる」旨を追記することについては、漫然と投与されているケースも少なくなく、依存形成を助長していることから当該注意喚起は必要との意見、臨床の現場では現実問題として BZ や BA を短期間でやめることのできない症例が存在することから、長期使用を避けることが望ましいはあくまで努力目標であるとの意見があった。以上の意見を踏まえ、機構は、「漫然とした継続投与による長期使用を避ける」旨及び「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」旨の注意喚起が適切であると判断した。

BZ 受容体作動薬の奇異反応に相当する副作用があらわれる特定の患者集団として記載されている「統合失調症等の精神障害者」等の記載を削除することについて、専門委員から支持された。

今回の改訂について、専門委員より、他の医療機関で類似薬の処方が行われていないか確認するよう医療従事者に注意喚起をする必要性があるとの意見、承認用量の範囲内における依存の問題や、漫然と服用する危険性等について機構から情報提供していただけるとよいとの意見が出された。

以上より、機構は、薬物依存等の薬物関連障害があることが知られている調査対象品目は、医師の処方に基づく治療目的の使用によっても、長期間服用することにより患者に依存を引き起こし、薬剤の中止が困難になること、増量を余儀なくされることが問題と考え、臨床上の使用によっても依存が起りうることについて、処方医に対しさらなる注意喚起を促すため添付文書を改訂し注意喚起することが適切であると考え。

IV. 総合評価

機構は、以下の通り添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。各調査薬剤の改訂案については、別添3に示す。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
①	アルプラゾラム	コンスタン 0.4mg錠、同 0.8mg 錠 他	武田テバ薬品株式会社 他	心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害	通常、成人にはアルプラゾラムとして1日1.2mgを3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合には、最高用量を1日2.4mgとして漸次増量し、3～4回に分けて経口投与する。 高齢者では、1回0.4mgの1日1～2回投与から開始し、増量する場合でも1日1.2mgを超えないものとする。
		ソラナックス 0.4mg錠、同 0.8mg 錠 他	ファイザー株式会社 他		
②	エスゾピクロン	ルネスタ錠 1mg、同錠 2mg、同錠 3mg	エーザイ株式会社	不眠症	通常、成人にはエスゾピクロンとして1回2mgを、高齢者には1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では1回3mg、高齢者では1回2mgを超えないこととする。
③	エスタゾラム	ユーロジン 1mg錠、同 2mg 錠、同散 1% 他	武田テバ薬品株式会社 他	不眠症、麻酔前投薬	本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。 ○不眠症 1回エスタゾラムとして1～4mgを就寝前に経口投与する。 ○麻酔前投薬 麻酔前：1回エスタゾラムとして2～4mgを経口投与する。 手術前夜：1回エスタゾラムとして1～2mgを就寝前に経口投与する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
④	エチゾラム	デパス錠 0.25mg、 同錠 0.5mg、同錠 1mg、同細粒 1% 他	田辺三菱製 薬株式会社 他	<ul style="list-style-type: none"> ●神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害 ●うつ病における不安・緊張・睡眠障害 ●心身症（高血圧症，胃・十二指腸潰瘍）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害 ●統合失調症における睡眠障害 ●下記疾患における不安・緊張・抑うつおよび筋緊張 頸椎症，腰痛症，筋収縮性頭痛 	<p>神経症、うつ病の場合 通常、成人にはエチゾラムとして1日3mgを3回に分けて経口投与する。</p> <p>心身症、頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛の場合 通常、成人にはエチゾラムとして1日1.5mgを3回に分けて経口投与する。</p> <p>睡眠障害に用いる場合 通常、成人にはエチゾラムとして1日1～3mgを就寝前に1回経口投与する。</p> <p>なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には、エチゾラムとして1日1.5mgまでとする。</p>
⑤	オキサゾラム	セレナール錠 5、同錠 10、同散 10% 他	第一三共株式会社 他	<ul style="list-style-type: none"> ・神経症における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害 ・心身症（消化器疾患、循環器疾患、内分泌系疾患、自律神経失調症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ ・麻酔前投薬 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 通常成人オキサゾラムとして1回10～20mg、1日3回経口投与する。なお年齢・症状に応じ適宜増減する。 2. 麻酔前投薬の場合には、通常オキサゾラムとして1～2mg/kgを就寝前又は手術前に経口投与する。なお年齢・症状・疾患に応じ適宜増減する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑥	クアゼパム	ドラル錠 15、同錠 20 他	久光製薬株式会社 他	1. 不眠症 2. 麻酔前投薬	1. 不眠症 通常、成人にはクアゼパムとして1回20mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日最高量は30mgとする。 2. 麻酔前投薬 手術前夜：通常、成人にはクアゼパムとして1回15～30mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日最高量は30mgとする。
⑦	クロキサゾラム	セパゾン錠 1、同錠 2、同散 1%	第一三共株式会社	・神経症における不安・緊張・抑うつ・強迫・恐怖・睡眠障害 ・心身症（消化器疾患、循環器疾患、更年期障害、自律神経失調症）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ ・術前の不安除去	1. 通常成人クロキサゾラムとして1日3～12mgを3回に分けて経口投与する。なお年齢・症状に応じ適宜増減する。 2. 術前の不安除去の場合は、通常クロキサゾラムとして0.1～0.2mg/kgを手術前に経口投与する。なお年齢・症状に応じ適宜増減する。
⑧	クロチアゼパム	リーゼ錠 5mg、同錠 10mg、同顆粒 10% 他	田辺三菱製薬株式会社 他	○心身症（消化器疾患、循環器疾患）における身体症候ならびに不安・緊張・心気・抑うつ・睡眠障害 ○下記疾患におけるめまい・肩こり・食欲不振 自律神経失調症 ○麻酔前投薬	用量は患者の年齢、症状により決定するが、通常成人にはクロチアゼパムとして1日15～30mgを1日3回に分けて経口投与する。 麻酔前投薬の場合は、就寝前または手術前にクロチアゼパムとして10～15mgを経口投与する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑨	クロラゼプ 酸二カリウ ム	メンドンカプセル 7.5mg	マイラン EPD 合同会 社	神経症における不安・緊張・焦躁・抑うつ	通常、成人にはクロラゼプ酸二カリウムとして、1日9～30mgを2～4回に分けて経口投与する。 本剤の場合、1日2～4カプセル(クロラゼプ酸二カリウムとして15～30mg)を2～4回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。
⑩	クロルジア ゼポキシド	5mg コントール 錠、10mg 同錠、同 散1%、同散10% 他	武田テバ薬 品株式会社 他	神経症における不安・緊張・抑うつ うつ病における不安・緊張 心身症（胃・十二指腸潰瘍、高血圧症）におけ る身体症候並びに不安・緊張・抑うつ	用量は患者の年齢・症状により適宜増減するが、通常下 記のとおり経口投与する。 成人：1日クロルジアゼポキシドとして20～60mgを2～3 回に分割経口投与する。 小児：1日クロルジアゼポキシドとして10～20mgを2～4回 に分割経口投与する。
⑪	ジアゼパム (経口剤)	2mg セルシン錠、 5mg 同錠、10mg 同 錠、同散1%、同シ ロップ0.1% 他	武田テバ薬 品株式会社 他	○神経症における不安・緊張・抑うつ ○うつ病における不安・緊張 ○心身症（消化器疾患、循環器疾患、自律神経 失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候 群）における身体症候並びに不安・緊張・抑 うつ	通常、成人には1回ジアゼパムとして2～5mgを1日2～4回 経口投与する。ただし、外来患者は原則として1日量ジア ゼパムとして15mg以内とする。 また、小児に用いる場合には、3歳以下は1日量ジアゼパ ムとして1～5mgを、4～12歳は1日量ジアゼパムとして2～ 10mgを、それぞれ1～3回に分割経口投与する。 筋痙攣患者に用いる場合は、通常成人には1回ジアゼパム として2～10mgを1日3～4回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 麻酔前投薬の場合は、通常成人には1回ジアゼパムとして 5～10mgを就寝前また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。
		ホリゾン錠2mg、 同錠5mg、同散1% 他	丸石製薬株 式会社 他	○下記疾患における筋緊張の軽減 脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛 ○麻酔前投薬	

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑫	ジアゼパム (注射剤)	セルシン注射液 5mg、同注射液 10mg 他	武田テバ薬 品株式会社 他	神経症における不安・緊張・抑うつ 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ の軽減 <ul style="list-style-type: none"> ●麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後 ●アルコール依存症の禁断（離脱）症状 ●分娩時 てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制	本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重などを考慮して用いる。 一般に成人には、初回2mL（ジアゼパムとして10mg）を静脈内又は筋肉内に、できるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて3～4時間ごとに注射する。 静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（2分間以上の時間をかけて）注射する。
		ホリゾン注射液 10mg 他	丸石製薬株 式会社 他	○神経症における不安・緊張・抑うつ ○下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ の軽減 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、分娩時 ○下記状態における痙攣の抑制 てんかん様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒	
⑬	ゾピクロン	アモバン錠 7.5、同錠 10 他	サノフィ株 式会社 他	○不眠症 ○麻酔前投薬	1. 不眠症 通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10mg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が、10mgを超えないこと。 2. 麻酔前投薬 通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10mgを就寝前また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が、10mgを超えないこと。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑭	ゾルピデム 酒石酸塩	マイスリー錠 5mg、同錠 10mg 他	アステラス 製薬株式会 社 他	不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）	通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。
⑮	トリアゾラム	ハルシオン 0.125mg錠、同 0.25mg錠 他	ファイザー 株式会社 他	○不眠症 ○麻酔前投薬	○不眠症 通常成人には1回トリアゾラムとして0.25 mgを就寝前に経口投与する。高度な不眠症には0.5 mgを投与することができる。なお、年齢・症状・疾患などを考慮して適宜増減するが、高齢者には1回0.125 mg～0.25 mgまでとする。 ○麻酔前投薬 手術前夜：通常成人には1回トリアゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患などを考慮し、必要に応じ0.5 mgを投与することができる。
⑯	ニメタゼパム	エリミン錠 3mg、 同錠 5mg	大日本住友 製薬株式会 社	不眠症	通常、成人には1回ニメタゼパムとして3～5mg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。
⑰	ハロキサゾラム	ソメリン細粒 1%、 同錠 5mg、同錠 10mg	第一三共株 式会社	不眠症	ハロキサゾラムとして、通常成人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。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑱	フルジアゼパム	エリスパン錠 0.25mg、同細粒 0.1%	大日本住友製薬株式会社	心身症（消化器疾患、高血圧症、心臓神経症、自律神経失調症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ及び焦躁、易疲労性、睡眠障害	通常、成人にはフルジアゼパムとして1日0.75mgを3回に分け経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。
⑲	フルタゾラム	コレミナル錠 4mg、同細粒 1%	沢井製薬株式会社	心身症（過敏性腸症候群、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ	通常、成人にはフルタゾラムとして1日12mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
⑳	フルトプラゼパム	レスタス錠 2mg	日本ジェネリック株式会社	神経症における不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害 心身症（高血圧症、胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性腸症候群）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害	通常、成人にはフルトプラゼパムとして1日2～4mgを1～2回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には1日4mgまでとする。
㉑	フルニトラゼパム（経口剤）	サイレース錠 1mg、同錠 2mg 他	エーザイ株式会社 他	不眠症 麻酔前投薬	通常成人1回、フルニトラゼパムとして、0.5～2mgを就寝前又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が、高齢者には1回1mgまでとする。
		ロヒプノール錠 1、 同錠 2 他	中外製薬株式会社 他		
㉒	フルラゼパム塩酸塩	ダルメートカプセル 15	共和薬品工業株式会社	1. 不眠症 2. 麻酔前投薬	通常成人1回、1～2カプセルを就寝前または手術前に経口投与する。ただし、フルラゼパム塩酸塩として、10～30mgとする。 なお、年齢・症状により、適宜増減する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑳	プロチゾラム	レンドルミンD錠 0.25mg、同錠 0.25mg 他	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 他	不眠症、麻酔前投薬	本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。 ・不眠症 1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。 ・麻酔前投薬 手術前夜：1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。 麻酔前：1回プロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。
㉑	ブロマゼパム（経口剤）	レキソタン錠1、同錠2、同錠5、同細粒1% 他	中外製薬株式会社 他	<ul style="list-style-type: none"> ●神経症における不安・緊張・抑うつ及び強迫・恐怖 ●うつ病における不安・緊張 ●心身症（高血圧症，消化器疾患，自律神経失調症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ及び睡眠障害 ●麻酔前投薬 	<ul style="list-style-type: none"> ●神経症・うつ病の場合 通常、成人にはブロマゼパムとして1日量6～15mgを1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ●心身症の場合 通常、成人にはブロマゼパムとして1日量3～6mgを1日2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ●麻酔前投薬の場合 通常、成人にはブロマゼパムとして5mg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。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
②⑤	メキサゾラム	メレックス錠 0.5mg、同錠 1mg、 同細粒 0.1%	第一三共株 式会社	○神経症における不安・緊張・抑うつ、易疲労 性、強迫・恐怖・睡眠障害 ○心身症（胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏 性腸症候群、高血圧症、心臓神経症、自律神 経失調症）における身体症候ならびに不安・ 緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害	通常、成人にはメキサゾラムとして1日1.5～3mgを3回に 分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減 するが、高齢者には1日1.5mgまでとする。
②⑥	メダゼパム	レスミット錠 2、同 錠 5 他	塩野義製薬 株式会社 他	○神経症における不安・緊張・抑うつ ○心身症（消化器疾患，循環器疾患，内分泌系 疾患，自律神経失調症）における身体症候並 びに不安・緊張・抑うつ	通常、成人にはメダゼパムとして1日10～30mg を経口投 与する。 ただし、年齢、症状により適宜増減する。
②⑦	リルマザホ ン塩酸塩水 和物	リスミー錠 1mg、 同錠 2mg 他	塩野義製薬 株式会社 他	1. 不眠症 2. 麻酔前投薬	1. 不眠症 通常、成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として1回1 ～2mgを就寝前に経口投与する。 なお、年齢、疾患、症状により適宜増減するが、高齢 者には1回2mgまでとする。 2. 麻酔前投薬 通常、成人にはリルマザホン塩酸塩水和物として1回 2mgを就寝前又は手術前に経口投与する。 なお、年齢、疾患、症状により適宜増減するが、高齢 者には1回2mgまでとする。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
⑳	ロフラゼブ酸エチル	メイラックス細粒 1%、同錠 1mg、同錠 2mg 他	Meiji Seika ファルマ株式会社 他	○神経症における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害 ○心身症（胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性腸症候群、自律神経失調症）における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害	通常、成人には、ロフラゼブ酸エチルとして2mgを1日1～2回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
㉑	ロラゼパム	ワイパックス錠 0.5、同錠 1.0 他	ファイザー株式会社 他	○神経症における不安・緊張・抑うつ ○心身症（自律神経失調症、心臓神経症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ	通常、成人1日ロラゼパムとして1～3mgを2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
㉒	ロルメタゼパム	エバミール錠 1.0	バイエル薬品株式会社	不眠症	ロルメタゼパムとして、通常、成人には1回1～2mg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が、高齢者には1回2mgを超えないこと。
		ロラメット錠 1.0	あすか製薬株式会社		
㉓	クロナゼパム	リボトリール錠 0.5mg、同錠 1mg、同錠 2mg、同細粒 0.1%、同細粒 0.5%	中外製薬株式会社	小型（運動）発作〔ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）] 精神運動発作 自律神経発作	通常成人、小児は、初回量クロナゼパムとして、1日0.5～1mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして1日2～6mgを1～3回に分けて経口投与する。 乳、幼児は、初回量クロナゼパムとして、1日体重1kgあたり0.025mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして1日体重1kgあたり0.1mgを1～3回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
		ランドセン錠 0.5mg、同錠 1mg、同錠 2mg、同細粒 0.1%、同細粒 0.5%	大日本住友製薬株式会社		

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
③②	クロバザム	マイスタン錠 5mg、同錠 10mg、 同細粒 1%	大日本住友 製薬株式会 社	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない てんかんの下記発作型における抗てんかん薬と の併用 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般 化強直間代発作 全般発作 強直間代発作、強直発作、非定型欠神発 作、ミオクロニー発作、脱力発作	通常、成人にはクロバザムとして1日10mgの経口投与より 開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日10～ 30mgを1～3回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減する（最高1日量は40mgまでと する）。 小児に対しては、通常クロバザムとして1日0.2mg/kgの経 口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持 量は1日0.2～0.8mg/kgを1～3回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減する（最高1日量は1.0mg/kgま でとする）。
③③	ジアゼパム (坐剤)	ダイアップ坐剤 4、 同坐剤 6、同坐剤 10	高田製薬株 式会社	小児に対して次の目的に用いる 熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作 の改善	通常、小児にジアゼパムとして1回0.4～0.5mg/kgを1日1～ 2回、直腸内に挿入する。 なお、症状に応じて適宜増減するが、1日 1 mg/kgを超え ないようにする。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
③④	ミダゾラム (てんかん重積状態の効能を有する製剤)	ミダフレッサ静注 0.1%	アルフレッサファーマ株式会社	てんかん重積状態	<p>静脈内投与</p> <p>通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして0.15mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/分を目安とすること。なお、必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/kgの範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.6mg/kgを超えないこと。</p> <p>持続静脈内投与</p> <p>通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は0.4mg/kg/時までとすること。</p>
③⑤	ニトラゼパム	<p>ネルボン錠 5mg、同錠 10mg、同散 1% 他</p> <p>ベンザリン錠 2、同錠 5、同錠 10、同細粒 1% 他</p>	<p>第一三共株式会社 他</p> <p>塩野義製薬株式会社 他</p>	<p>1. 不眠症</p> <p>2. 麻酔前投薬</p> <p>3. 異型小発作群</p> <p>點頭てんかん、ミオクロヌス発作、失立発作等</p> <p>焦点性発作</p> <p>焦点性けいれん発作、精神運動発作、自律神経発作等</p>	<p>1. 不眠症に用いる場合</p> <p>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。</p> <p>2. 麻酔前投薬の場合</p> <p>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。</p> <p>3. 抗てんかん剤として用いる場合</p> <p>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。</p>

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
③⑥	アモバルビ タール	イソミタール原末	日本新薬株 式会社	不眠症、不安緊張状態の鎮静	不眠症には、アモバルビタールとして、通常成人1日0.1～0.3gを就寝前に経口投与する。 不安緊張状態の鎮静には、アモバルビタールとして、通常成人1日0.1～0.2gを2～3回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
③⑦	セコバルビ タールナト リウム	注射用アイオナー ル・ナトリウム (0.2)	日医工株式 会社	不眠症、麻酔前投薬、全身麻酔の導入、不安緊張状態の鎮静	通常、成人にはセコバルビタールナトリウムとして、1回100～200mg（5%溶液※2～4mL）を徐々に静脈内注射するか、又は筋肉内注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、総量500mg（5%溶液※10mL）を超えないことが望ましい。 ※5%溶液；本品1バイアルを注射用水等4mLに溶解
③⑧	ペントバル ビタールカ ルシウム	ラボナ錠 50mg	田辺三菱製 薬株式会社	不眠症、麻酔前投薬、不安緊張状態の鎮静、持続睡眠療法における睡眠調節	○不眠症 通常、成人にはペントバルビタールカルシウムとして、1回50～100mg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、成人にはペントバルビタールカルシウムとして、手術前夜100～200mg、手術前1～2時間に100mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○不安緊張状態の鎮静 通常、成人にはペントバルビタールカルシウムとして、1回25～50mgを1日2～3回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
③⑨	フェノバル ビタール (経口剤)	フェノバル原 末、同散 10%、同 錠 30mg、同エリキ シル 0.4% 他	藤永製薬株 式会社 他	不眠症 不安緊張状態の鎮静 てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発 作）、焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作、精神運動発作	フェノバルビタールとして、通常成人1日30～200mgを1～ 4回に分割経口投与する。 不眠症の場合は、フェノバルビタールとして、通常成人1 回30～200mg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。
④⑩	フェノバル ビタール (注射剤)	フェノバル注射 液 100mg	藤永製薬株 式会社	不安緊張状態の鎮静（緊急に必要な場合） てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発 作）、焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作、精神運動発作	フェノバルビタールとして、通常成人1回50～200mgを1日 1～2回、皮下又は筋肉内注射する。なお、年齢、症状に より適宜増減する。
④⑪	フェノバル ビタールナ トリウム (坐剤)	ワコビタール坐剤 15、同坐剤 30、同 坐剤 50、同坐剤 100 ルピアール坐剤 25、同坐剤 50、同 坐剤 100	高田製薬株 式会社 久光製薬株 式会社	小児に対して経口投与が困難な場合の次の目的 に用いる 1. 催眠 2. 不安・緊張状態の鎮静 3. 熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作 の改善	フェノバルビタールナトリウムとして、通常小児では1 日4～7mg/kgを標準として直腸内に挿入する。 なお、症状、目的に応じ適宜増減する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
④②	フェノバル ビタールナ トリウム (注射剤)	ノーベルバル静 注用 250mg	ノーベルフ アーマ株式 会社	新生児けいれん てんかん重積状態	新生児けいれん 初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kgを静脈 内投与する。けいれんがコントロールできない場合 は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で 用量を調節し、静脈内に追加投与する。 維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kgを 1日1回静脈内投与する。 てんかん重積状態 フェノバルビタールとして、15～20mg/kgを1日1回静脈 内投与する。
④③	フェニトイ ン・フェノ バルビター ル	複合アレビアチン 配合錠	大日本住友 製薬株式会 社	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作 精神運動発作	通常成人1日1～4錠を分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
④④	フェニトイ ン・フェノ バルビター ル・安息香 酸ナトリウ ムカフェイ ン	ヒダントールD配 合錠、同E配合 錠、同F配合錠	藤永製薬株 式会社	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発 作）、焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作、精神運動発作	通常成人1日6～12錠を分割経口投与する。なお、年齢、 症状により適宜増減する。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
④⑤	プリミドン	プリミドン錠 250mg「日医工」、 同細粒 99.5%「日 医工」	日医工株式 会社	てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作，大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 精神運動発作 小型（運動）発作〔ミオクロニー発作，失立 （無動）発作，點頭てんかん（幼児けい縮発 作，BNS けいれん等）]	プリミドンとして、通常成人は治療初期3日間は1日250mg を就寝前に経口投与する。以後3日間ごとに250mgずつ増 量して、症状によっては発作の消長を考慮して、1日量 1,500mgまで漸増し、2～3回に分割経口投与する。なお、 必要によっては1日量2,000mgまで増量することができ る。 小児に対しては、治療初期3日間は1日125mgを就寝前に経 口投与する。以後3～4日間ごとに125mgずつ増量して、次 の標準投与量まで漸増し2～3回に分割経口投与する。 ～2歳 250～500mg 3～5歳 500～750mg 6～15歳 750～1,000mg 症状によっては発作の消長を考慮して、さらに増量して もよい。
④⑥	トリクロホ スナトリウ ム	トリクロリールシ ロップ 10%	アルフレッ サファーマ 株式会社	不眠症 脳波・心電図検査等における睡眠	トリクロホスナトリウムとして通常成人1回1～2g（シロ ップとして10～20mL）を就寝前又は検査前に経口投与す る。幼小児は年齢により適宜減量する。なお、患者の年 齢及び状態、目的等を考慮して、20～80mg/kg（シロップ として0.2～0.8mL/kg）を標準とし、総量2g（シロップと して20mL）を超えないようにする。

	一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
④⑦	プロモバレリル尿素	プロバリン原末 他	日本新薬株式会社 他	不眠症、不安緊張状態の鎮静	不眠症には、プロモバレリル尿素として、通常成人1日1回0.5～0.8gを就寝前又は就寝時経口投与する。 不安緊張状態の鎮静には、プロモバレリル尿素として、1日0.6～1.0gを3回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
④⑧	抱水クロラール	エスクレ坐剤 「250」、同坐剤 「500」	久光製薬株式会社	理学検査時における鎮静・催眠 静脈注射が困難なけいれん重積状態	抱水クロラールとして、通常小児では30～50mg/kgを標準とし、直腸内に挿入する。 なお、年齢・症状・目的に応じ適宜増減する。 総量1.5gを越えないようにする。
		エスクレ注腸用キット「500」			抱水クロラールとして、通常小児では30～50mg/kgを標準とし、直腸内に注入する。 なお、年齢・症状・目的に応じ適宜増減する。 総量1.5gを越えないようにする。
④⑨	トフィソパム	グラндаキシシン錠 50、同細粒 10% 他	持田製薬株式会社 他	下記疾患における頭痛・頭重、倦怠感、心悸亢進、発汗等の自律神経症状 自律神経失調症、頭部・頸部損傷、更年期障害・卵巣欠落症状	通常、成人にはトフィソパムとして1回50mg、1日3回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。

MedDRA-PT	重篤・非重篤 合計 (件数)														
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮
	アルプ ラゾラ ム	エスゾ ピクロ ン	エスタ ゾラム	エチゾ ラム	オキサ ゾラム	クアゼ パム	クロキ サゾラ ム	クロチ アゼパ ム	クロラ ゼブ酸 二カリ ウム	クロル ジアゼ ポキシ ド	ジアゼ パム(経 口剤)	ジアゼ パム(注 射剤)	ゾピク ロン	ゾルピ デム酒 石酸塩	トリア ゾラム
新生児薬物離脱症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	35	1	3	79	0	2	0	16	0	0	8	0	0	8	10
薬物離脱維持療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物離脱性頭痛	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
薬物離脱性痙攣	2	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
ドーパミン調節障害症 候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	60	0	10	340	0	0	4	55	0	0	11	0	20	67	66
企図的製品誤用	9	0	1	118	0	0	3	15	0	0	6	0	0	1	18
不正薬剤母体使用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
物質依存	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
物質乱用	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
物質乱用者	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
母体の物質乱用による 新生児合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物依存	35	0	2	65	1	0	3	6	1	0	3	0	2	35	27
薬物依存、分娩後	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物依存、分娩前	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物乱用	5	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0
薬物乱用者	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
依存	12	0	0	62	0	0	0	13	0	0	1	1	0	9	13
離脱症候群	19	0	0	48	0	0	5	14	0	0	4	0	2	7	26
合計	179	1	16	720	1	2	16	121	1	0	33	1	24	129	163

MedDRA-PT	重篤・非重篤 合計 (件数)															
	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	㉑	㉒	㉓	㉔	㉕	㉖	㉗	㉘	㉙	㉚
	ニメタ ゼパム	ハロキ サゾラ ム	フルジ アゼパ ム	フルタ ゾラム	フルト プラゼ パム	フルニ トラゼ パム(経 口剤)	フルラ ゼパム 塩酸塩	ブロチ ゾラム	ブロマ ゼパム (経口 剤)	メキサ ゾラム	メダゼ パム	リルマ ザホン 塩酸塩 水和物	ロフラ ゼブ酸 エチル	ロラゼ パム	ロルメ タゼパ ム	
新生児薬物離脱症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	1	0	0	0	2	5	0	4	5	0	0	0	30	17	6	
薬物離脱維持療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
薬物離脱性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
薬物離脱性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
ドーパミン調節障害症 候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
企図的過量投与	0	0	0	0	0	7	0	10	2	0	0	0	20	8	0	
企図的製品誤用	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	2	0	
不正薬剤母体使用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
物質依存	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
物質乱用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
物質乱用者	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
母体の物質乱用による 新生児合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
薬物依存	0	0	0	0	1	6	0	11	4	2	0	0	8	10	22	
薬物依存、分娩後	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
薬物依存、分娩前	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
薬物乱用	0	0	0	0	0	4	0	10	0	0	0	0	0	1	0	
薬物乱用者	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
依存	0	0	0	0	0	6	0	6	2	0	0	0	5	3	0	
離脱症候群	0	0	0	0	1	6	0	3	1	1	0	0	10	5	2	
合計	1	0	0	0	4	34	0	49	16	3	0	0	74	46	30	

MedDRA-PT	重篤・非重篤 合計 (件数)																			
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮					
	ク ナ パム	ロ ゼ バム	ク ロ ザ ム	ジ ゼ ム (坐 剤)	ア パ ム (坐 積 効 能 を 有 す る 製 剤)	ミ ダ ゾ ン (て ん かん 重 積 効 能 を 有 す る 製 剤)	ニ ラ パム	ト ゼ バ ル	ア バ ビ ル	モ ル タ ム	セ コ バ ル ト リ ウ ム	コ バ ル ナ ウ ム	ペ ン ト バ ル タ ル シ ウ ム	フ エ バ ル タ ル (経 口 剤)	フ エ バ ル タ ル (注 射 剤)	フ エ ノ バ ル ビ タ ル (坐 剤)	フ エ ノ バ ル ビ タ ル (注 射 剤)	フ エ ノ バ ル ビ タ ル (注 射 剤)	フ エ ニ ト イ ン ・ フ エ ノ バ ル ビ タ ル ・ 安 息 香 酸 ナ ト リ ウ ム カ フ エ イ ン	プ リ ド ミ ン
新生児薬物離脱症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	20	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物離脱維持療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物離脱性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物離脱性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドーパミン調節障害症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	2	0	0	0	0	7	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的製品誤用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不正薬剤母体使用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
物質依存	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
物質乱用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
物質乱用者	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
母体の物質乱用による新生児合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物依存	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物依存、分娩後	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物依存、分娩前	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物乱用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物乱用者	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
依存	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
離脱症候群	14	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	39	0	0	0	0	15	0	0	0	17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA-PT	重篤・非重篤 合計 (件数)			
	④⑥	④⑦	④⑧	④⑨
	トリク ロホス ナトリ ウム	プロモ バレリ ル尿素	抱水ク ロラー ル	トフィ ソパム
新生児薬物離脱症候群	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	0	0	0	1
薬物離脱維持療法	0	0	0	0
薬物離脱性頭痛	0	0	0	0
薬物離脱性痙攣	0	0	0	0
ドーパミン調節障害症 候群	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0
企図的製品誤用	0	0	0	0
不正薬剤母体使用	0	0	0	0
物質依存	0	0	0	0
物質乱用	0	0	0	0
物質乱用者	0	0	0	0
母体の物質乱用による 新生児合併症	0	0	0	0
薬物依存	0	0	0	2
薬物依存、分娩後	0	0	0	0
薬物依存、分娩前	0	0	0	0
薬物乱用	0	0	0	0
薬物乱用者	0	0	0	0
依存	0	0	0	0
離脱症候群	5	0	0	2
合計	5	0	0	5