

抗不安薬または催眠薬としてのベンゾジアゼピンの 製品特徴の概要

ガイドラインの題名	抗不安薬または催眠薬としてのベンゾジアゼピンの製品特徴の概要
立法上の根拠 第1回採択日	修正ディレクティブ75/318/EEC、修正ディレクティブ65/65/EEC 1994年10月
施行日	1995年5月
ステータス	最終改訂1994年
以前の題名/その他の 参照事項	抗不安薬または催眠薬としてのベンゾジアゼピン(III/365/91) の製品特徴の概要 (PartIB)
追加注記	抗不安薬または催眠薬としてベンゾジアゼピンを含む医薬品を使った場合のディレクティブ65/65/EECに基づいて製品特徴の概要 (SPC) を作成するための枠組みをこのガイドラインは提供する。

目次

1. 医薬品の名前
2. 定性的及び定量的組成
3. 製剤
4. 臨床上の詳細
5. 薬理的な特性

抗不安薬または催眠薬としてのベンゾジアゼピンの 製品特徴の概要

ベンゾジアゼピン様の薬剤（例えばGABA-ベンゾジアゼピン受容体複合体と相互作用する化合物）にもこのガイドラインは一般的に適用される。その場合全文を通じて、ベンゾジアゼピンと呼称した場合にはベンゾジアゼピン及びベンゾジアゼピン様化合物とを意味するものとする。

1. 医薬品の名称

会社が記入する。

2. 定性的及び定量的組成

会社が記入する

3. 製剤

会社が記入する。

4. 臨床上の詳細

4. 1 治療上の適応

十分な証拠があれば以下の適応症は許容できる。

不安焦燥

不眠症

障害が重篤な場合、日常生活に支障がでたり、極度の苦痛がある時のみベンゾジアゼピンは適応になる。

4. 2 薬量学

不安焦燥

治療は可能な限り短期間にすべきである。患者を定期的に再検査して、治療を継続する必要があるかどうか評価すべきである。特に患者に症状がない場合にはそれが言える。治療期間は一般的に漸減的な減薬、退薬過程も含めて全体で8－12週を超えるべきではない。

場合によっては最大治療期間を超えての延長が必要になるかも知れないが、その場合でも患者の状態を専門的に再評価することなしに延長すべきではない。

不眠症

治療は可能な限り短期間にすべきである。一般的に治療期間は数日から2週間であって、漸減的な減薬、退薬過程も含めても最大4週間とすべきである。

場合によっては最大治療期間を超えての延長が必要になるかも知れないが、その場合でも患者の状態を専門的に再評価することなしに延長すべきではない。

すべての製品について、治療は最小の常用量で開始されるべきである。最大用量を超えるべきではない。成人の用量は会社が記入する事。

成人の常用量に加えて、高齢者及び肝障害及び（又は）腎機能障害の患者に推奨される用量が記載されていないとすべきではない。

薬物分布が急速な場合には、就寝直前に服用する事と明記されるべきである。

さらに加えて、長期作用型のベンゾジアゼピンについては、蓄積によって過量服用になるのを防ぐために、必要とあれば用量と服用頻度を減じるために治療を始める時は定期的に患者をチェックすべきであると記載されていないとすべきではない。

4. 3. 禁忌

重症筋無力症、ベンゾジアゼピンに対する過敏症、重度呼吸不全、睡眠時無呼吸症候群、重度肝不全

4. 4. 特別な警告と使用上の特別な注意

耐性

数週間の反復使用でベンゾジアゼピンの催眠効果が損失するかも知れない。

依存

ベンゾジアゼピンを使用することによってベンゾジアゼピンに対する身体的及び精神的依存に至る事がある。用量が多い方が、治療期間が長い方が依存のリスクは高まる。アルコール薬物乱用歴のある患者でもリスクはより高くなる。

身体的依存が出来た後に、急激に治療を中止すると離脱症状が伴う。離脱症状には頭痛、筋肉痛、極端な不安焦燥、緊張、落ち着きのなさ、錯乱、怒りっぽさが含まれる。重度な場合には以下の症状が起こる事もある。現実感消失、離人症状、聴覚過敏、無感覚、手足のしびれ、光、音、身体的接触に対する過敏性、幻覚、てんかん発作等。反跳性不眠や不安：一過性の症候群で、ベンゾジアゼピンで治療するに至った元の症候群が、強度が強まって再発したり、治療を中断すると発現するかも知れない。気分の変化、不安焦燥感、睡眠障害、落ち着きのなさ等を含む他の反応が伴う事もある。治療の突然の中断の後に離脱現象、反跳現象リスクが高まるため、徐々に服用量を漸減していく事が推奨される。

治療期間

適応症に応じて、治療期間は出来る限り短くすべきである（薬量学の項を参照）が、不眠症の場合には4週間を超えるべきではなく、不安障害の場合には漸減的な減量と退薬過程を含めて8週間から12週間を超えるべきではない。状況を再評価することなしに、これらの期間を延長すべきではない。

治療を始めた時に、治療は限定的な期間のものであると伝え、服用量は徐々に減量していくと正

確に説明することは有用かも知れない。さらには、反跳現象の可能性について患者が知っており、服薬中断時に反跳が起きた場合の患者の不安を最小限に留める事が重要である。

短期作用型のベンゾジアゼピンの場合には、服薬と服薬との合間でも離脱現象が現れる（特に服用量が多い場合には）ことがある。

長期作用型のベンゾジアゼピンを使用している場合、離脱症状が出る可能性があるため、短期作用型のベンゾジアゼピンへの変更に対して警告する事も重要である。

健忘

ベンゾジアゼピンは前向性健忘を誘発するかもしれない。薬を摂取してから数時間後にしばしば起こるので、リスクを軽減するために、患者は中断のない7～8時間の睡眠を必ず取るようにすべきである。（好ましくない効果の項を参照）

精神症状と逆説的反応

ベンゾジアゼピンを使用中に、落ち着きのなさ、興奮、怒りっぽさ、攻撃性、妄想、激越、悪夢、幻覚、サイコース（精神病症状）、不適切な行動やその他の有害な行動上の反応が起こる事が知られている。これが起きた場合には、薬の使用を中止すべきである。

子供、高齢者での発生頻度がより高い。

特定の患者グループ

その必要性を注意深く検討する事なしにベンゾジアゼピンを子供に投与すべきではなく、治療期間は最小限に留めるべきである。高齢者には投与量を減らすべきである。（薬量学の項を参照）呼吸抑制のリスクがあるため、慢性呼吸不全の患者にも投与量を減らす事が推奨される。脳症を誘発するかも知れないので、重度の肝不全の患者の治療にはベンゾジアゼピンは適応にはならない。サイコティックな疾患（精神病症状）の一次治療にはベンゾジアゼピンは推奨されない。抑うつ（うつ病）や抑うつ（うつ病）に伴う不安症状の治療にベンゾジアゼピンだけを使うべきではない（そういった患者では自殺が誘発されるかも知れない）。アルコールまたは薬物乱用歴のある患者ではベンゾジアゼピンは極めて慎重に使うべきである。

4. 5. 相互作用

- 推奨されないこと：アルコールとの同時併用
アルコールと一緒に使うと鎮静効果が増強するかもしれない。車の運転や機械の操作能力に影響を与えるかもしれない。
- 考慮すべきこと：中枢神経抑制剤との組み合わせ
抗精神病薬（神経遮断薬）、催眠薬、抗不安薬／鎮静薬、抗うつ剤、麻薬、鎮痛薬、抗てんかん薬、麻酔薬、鎮静用抗ヒスタミン薬と併用すると中枢神経抑制効果の増強が起こるかも知れない。
麻薬鎮痛薬の場合には陶酔感が現れ、精神的依存が高まるかも知れない。
ある種の肝臓酵素（特にチトクロムP 4 50）を阻害する化合物はベンゾジアゼピンの活性を

高めるかも知れない。程度の差はあるが、抱合によってのみ代謝されるベンゾジアゼピンにもこれは当てはまる。

4. 6. 妊娠中及び授乳中の服用

この見出しの下の記述は各化合物毎に検討しなくてはならない。しかしながらすべての医薬品について、以下の事を記述すべきである。

出産の可能性のある女性に処方されており、女性が妊娠の意図があったり、妊娠が疑われる場合には、服薬の中止について医師に連絡をとるように警告されるべきである。

止むを得ざる医学的な理由により妊娠末期に投与されていたり、あるいは出産時に高用量投与されていた場合には、化合物の薬理的作用により、低体温症、筋緊張低下、また中位の呼吸抑制といった新生児への影響が予想できる。

さらに、妊娠後期に慢性的にベンゾジアゼピンを服用した母親に生まれた幼児は身体的依存を形成したかも知れず、出産後の期間に離脱症状を生じるリスクが若干ある。

ベンゾジアゼピンは母乳の中に検出されるので、授乳中の母親にベンゾジアゼピンを投与すべきではない。

4. 7. 車両の運転と機械操作能力への影響

鎮静、健忘、集中力の障害、筋機能の障害のために車両運転や機械操作能力に悪影響が現れるかも知れない。不十分な睡眠時間が発生すると、注意力欠如の可能性が高まるかも知れない。（相互作用の節を参照）

4. 8. 好ましくない効果

眠気（催眠薬として使われる場合には、「日中の眠気」と明確に記述すべきである）感情鈍麻、注意力の減損、錯乱、疲労、頭痛、めまい、筋力低下、運動失調、複視。こういった現象は治療を開始した時点で最も多く、服薬を繰り返す内に普通は消える。胃腸不良、性欲の変化あるいは皮膚の反応等の他の好ましくない効果も報告されている。

健忘

常用量を服用していても前向き健忘が現れることがあり、用量が多くなればリスクはさらに拡大する。健忘は不適切な行動につながることもある。（警告と注意の項を参照）

抑うつ

ベンゾジアゼピンを服用すると既にある抑うつ症状が表に現れる事がある。

精神症状と逆説的反応

ベンゾジアゼピンまたはベンゾジアゼピン様の薬剤を使用中に、落ち着きのなさ、興奮、怒りっぽさ、攻撃性、妄想、激越、悪夢、幻覚、サイコーシス（精神病症状）、不適切な行動やその他の有害な行動上の反応が起こる事が知られている。これらの症状は、この製品を使った場合に、極めて重度になることもある。子供、高齢者での発生頻度がより高い。

依存

服用によって（たとえ常用量であっても）身体的依存に至る事がある：服用を中止すると離脱症状や反跳現象が現れるかも知れない。（警告と注意の項を参照）精神的依存が起きるかもしれない。ベンゾジアゼピンの乱用が報告されている。

4. 9. 過量服用の症状と処置

他のベンゾジアゼピンと同じように、他の中枢神経抑制剤（アルコールを含む）と併用しない限り、過量服用では生命への危険は生じないだろう。

どんな医薬品でもそうだが、過量服用への対応においては、複数の薬剤が摂取されたかも知れないという事を念頭におくべきである。

経口ベンゾジアゼピンの過量服用後に、患者に意識がある場合、あるいは意識がない状態で気道を確保しつつ胃洗浄を行った場合には嘔吐が起きる（1時間以内に）。胃を空にしても意味がない時は、吸収を減らすために活性炭を付与するとよい。集中治療においては、呼吸及び循環器機能に特に注意を払うべきである。

ベンゾジアゼピンの過量服用はうとうと状態から始まり徐々に昏睡に至る形で現れる。軽い場合の症状としてはうとうと状態、精神錯乱と嗜眠、重症の場合には運動失調、筋緊張低下、低血圧、呼吸抑制、稀に昏睡、極めて稀に死がある。

フルマゼニルが解毒剤として有用なこともある。

5. 薬理学的特性

5. 1 薬力学的特性

抗不安、鎮静、催眠特性及び筋弛緩と抗痙攣特性について短い説明を提示すべきである。

5. 2 薬物動態特性

以下の薬物動態上のデータを挙げるべきである。

- 吸収の速度と程度
- 最大血漿中濃度に到達する時間
- 消失半減期（化合物そのものと、ある場合には（活性）代謝物両方の）
- 分布量
- タンパク結合

高齢者に関するこれらのデータが入手可能な場合には、それも加えるべきである。

長い消失半減期を持つベンゾジアゼピンまたはその代謝物については、それが血漿中で定常濃度に到達するまでの時間を加えるべきである。

（日本語訳：笠井裕貴）