

# 製品特徴の概要

2012年8月14日改訂

## 1. 医薬品の名称

LEXOMIL ROCHE COMPRIME-BAGUETTE、四分割可能な錠剤

## 2. 定性的及び定量的成分

Bromazepam .....6mg

四分割可能な錠剤

賦形剤の一覧については、第 6.1 章を参照。

## 3. 剤型

四分割可能な錠剤

## 4. 臨床上の情報

### 4.1. 適応

- ・重症及び（又は）日常生活に支障をきたす不安症状に対する対症療法
- ・振戦譫妄及びアルコール離脱のその他の症状の予防及び治療

### 4.2. 用法・用量

小児に使用した研究はないので、小児にブロマゼパムを使用するのは勧められない。また、錠剤は 6 歳未満の小児には適さない（誤った経路に行く危険性あり）。

#### 用量

いずれの場合も、最低有効用量から開始し、最大用量を超過しないこと。

#### 現行の使用法

成人：治療開始時は、BROMAZEPAM の平均 1 日用量は 6mg/日で、以下の要領で、できるだけ頻繁に分割して服用する。

- ・朝、棒状の錠剤の 1/4 (1.5 mg)
- ・昼、棒状の錠剤の 1/4 (1.5 mg)
- ・夜、棒状の錠剤の 1/2 (3mg)。

その後、治療に対する反応に従い個別に用量を調整すること。

## 精神科

治療する不安の重症度に従い、外来患者の場合、用量を 6 mg～18mg に設定する。不安症候群の重症度が入院を必要とする患者の場合、さらに高用量を処方することもできる（24 mg/日又は 36mg/日）。

小児、高齢者、腎不全・肝不全患者：用量を減量させることが望ましい（例：半量）。

## 期間

治療はできるだけ短期間<sup>①</sup>にすること。特に症状がない場合は、定期的に再評価を実施する。大多数の患者については、<sup>②</sup>用量の減量期間を含めて、全体の治療期間は 8～12 週間を超<sup>③</sup>過してはならない（第 4.4 章参照）。

場合によっては、上記治療推奨期間を延長する必要があることもありうる。このような場合は、患者の状態を正確且つ繰り返し評価することとする。

振戦譫妄及びその他のアルコール離脱の症状の予防及び治療：およそ 8～10 日<sup>④</sup>での短期間の治療。

### 4.3. 禁忌

以下の状況では決して使用しないこと。

- ・ 主要成分又はその他の構成成分の 1 つに対する過敏症
- ・ 重症の呼吸不全
- ・ 睡眠時無呼吸症候群
- ・ 重症、急性、又は慢性の肝不全（脳症発症の危険性）
- ・ 筋無力症

### 4.4. 警告及び使用上の注意

#### 警告

本剤はラクトースを含有しているために、先天性ガラクトース血症、ブドウ糖及びガラクトース吸収不全症、ラクターゼ欠損症には禁忌である。

#### 薬理学的耐性：

ベンゾジアゼピン及び類似体の鎮静効果又は催眠効果は、数週間服用した場合、同じ用量を使用しても次第に減少する。

#### 依存性：

ベンゾジアゼピン及び類似体はすべて、特に長期に使用した場合、身体的及び精神的薬物

依存を引き起こすことがある。以下のような様々な要因が依存性の発生に寄与すると思われる。

- ・ 服用期間
- ・ 用量
- ・ アルコール中毒を含む他の薬物依存歴の有無

薬物依存は治療用量及び（又は）個別のリスク因子のない患者にも起こることがある。

この状態は服用中止により離脱現象を引き起こすことがある。

頻発する典型的症状：不眠症、頭痛、重度の不安、筋痛症、筋緊張、苛立ち。

比較的稀なその他の症状：不穏及び精神錯乱エピソード、四肢の感覚異常、光・音・身体的接触に対する過剰反応、離人症、現実感消失、幻覚症、痙攣。

離脱症状は服用中止から数日後に現れる。短い服用期間でもベンゾジアゼピンでは、特に高用量の場合、2回の服用の間（服用と服用の間）にこれらの症状があらわれることがある。

複数のベンゾジアゼピンの併用は、抗不安剤としての適応でも催眠剤としての適応でも、薬物依存の危険性を加速するリスクがある。

乱用の症例も報告されている。

リバウンド現象：

この一過性の症候群は、ベンゾジアゼピン及び類似体投与の動機となった不眠症の悪化という形で表れる。

健忘及び精神運動機能の変化：

前向き健忘及び精神運動機能の変化は服用後数時間後に表れることがある。

行動障害：

ベンゾジアゼピン及び関連製剤により、程度は様々であるが意識状態の変容や行動障害及び記憶障害を発現することがある。

以下のような状態が認められることがある：

- ・ 不眠症の悪化、悪夢、不穏、神経症
- ・ 妄想、幻覚、夢幻状態、精神病型の症状
- ・ 衝動を伴う脱抑制
- ・ 幸福感、苛立
- ・ 前向き健忘
- ・ 暗示感応性。

この症候群は患者本人又は他人に対して以下のような潜在的に危険な問題を伴うことがある。

- ・ 通常とは異なる行動
- ・ 自己又は他人に対する攻撃的行動、特に、周囲が患者の活動を妨げるような場合
- ・ 事後健忘を伴う無意識の行動

#### 蓄積の危険性：

ベンゾジアゼピン及び類似体（すべての薬と同様に）は半減期の約 5 倍の長さで生物中に残存する（第 5.2 章参照）。

高齢者又は腎不全・肝不全患者の半減期はかなり延長される。反復投与により、薬物又はその代謝物質はかなり後になってから非常に高いレベルでプラトーに達する。薬物の有効性と安全性を同時に評価できるのは、プラトーを得た後だけである。

用量調整を必要とすることがある（第 4.2 章参照）。

高齢者：ベンゾジアゼピン及び関連物質を高齢者に使用する際は注意が必要である。鎮静剤及び（又は）筋弛緩剤は転倒を助長する危険性があり、高齢者の場合、深刻な結果を招くことが多いためである。

#### 使用上の注意：

アルコール中毒の既往及びその他の依存症（薬物又は非薬物）の既往がある場合には、最も注意を要する（第 4.5 章参照）。

#### うつ病エピソードを発現した患者：

ベンゾジアゼピン及び類似体を単独で処方してはならない。抑うつが進行し、自殺の危険性が持続又は増大するためである。

#### 漸減中止法：

患者に正確な方法を指示する必要がある。用量漸減の必要性に加えて、患者にリバウンド現象の可能性についても知らせること。この中断（漸減的な場合でも）に関連する症状に起因する不眠症を最小限に抑えるためである。

この期間に起こりうる不快な状態の特徴を患者に知らせること。

#### 小児：

成人以上に有益性/危険性を綿密に評価し、服用期間もできるだけ短期間にする。小児に

対するプロマゼパムを用いた臨床試験は行われていない。

高齢者、肝不全・腎不全患者：

蓄積の危険性があるために減量する（例：半量）（第 4.4 章参照）。

呼吸不全患者：

呼吸不全の患者に対しては、ベンゾジアゼピン及び類似体の抑制作用を考慮すべきである（不安と不穏は呼吸機能の代償不全を招く可能性があり、集中治療室への移動の必要性が生じることがあるため）。

#### 4.5.他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

##### 推奨されない併用

+アルコール

ベンゾジアゼピン及び類似体の鎮静作用はアルコールによって増強される。

眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起きることがあるので車の運転や機械の操作は危険である。

アルコール飲料やアルコールを含む薬剤の摂取を避けること。

##### 注意すべき併用

+**その他の中枢神経抑制剤：**

モルヒネ（鎮痛薬、鎮咳剤、ブプレノルフィン以外の代用療法）；**神経遮断薬（抗精神病薬）**；**バルビツール剤**；**抗不安剤**；**他の催眠剤**；鎮静抗うつ薬；抗ヒスタミン性 H1 鎮静剤；中枢作用性降圧剤；バクロフェン；サリドマイド；ピゾチフェン。

中枢作用性抑鬱剤の作用増強。眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起きることがあるので車の運転や機械の操作は危険である。

さらに、モルヒネ類（鎮痛薬、抗咳剤及び代用療法）、**バルビツール剤**：呼吸抑制のリスク増大、過剰投与は致命的になる恐れがある。

+ブプレノルフィン

呼吸抑制のリスク増大、致命的になる恐れあり。

併用の有益性と危険性の評価を慎重に行うこと。規定用量を順守する必要性について患者に知らせること。

## 4.6. 妊娠及び授乳

### 妊娠

現在まで、妊娠第1トリメスターまでのベンゾジアゼピン暴露で催奇形性は認められていない。妊娠第2及び第3トリメスターに高用量のベンゾジアゼピンを服用した場合、胎児の活動低下及び心拍の不安定さが報告されている。

たとえ低用量であっても妊娠後期にベンゾジアゼピンを投与すると、新生児筋緊張低下、吸引障害に起因する低体重等の中毒症状を発症する可能性がある。これらの徴候は可逆的であるが、処方されたベンゾジアゼピンの半減期によって1～3週間持続することがある。高用量では、新生児に呼吸抑制又は呼吸停止、並びに可逆性低体温が認められることがある。その上、中毒症状がない場合でも、新生児離脱症候群を発症することがある。特に特徴的なのは、出産から時間が経過した後に発症する新生児興奮性亢進、新生児不穏、新生児振戦である。発症の遅延は薬物の排出半減期に依存し、半減期が長い場合には重大となる可能性がある。

これらのデータを考慮し、適応症及び用量を厳密に尊重した上で、妊娠期間に関わらず妊娠中にプロマゼパムを使用することは考えられる。妊娠終期では、プロマゼパム投与の必要性を明らかにした上で、高用量での処方を避け、新生児の監視に対して上記の作用を考慮することによって、使用を検討することも可能であろう。

### 授乳

授乳中は使用しないことが望ましい。

## 4.7. 車の運転及び機械の操作に対する影響

車の運転をする人や機械の操作をする人には眠気が起こる可能性があることを知らせる。車の運転又は機械の操作をする場合には、他の鎮静薬を併用しないように推奨すること、又は、その影響を考慮すること（第4.5章参照）。

睡眠時間が十分でない場合、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下の危険性がなお増大する。

## 4.8. 副作用

患者それぞれの服用量及び感受性によって異なる。

**神経精神系の副作用**（第4.4章参照）：

- ・ 前向き健忘、治療用量で発症することがある。危険性は用量に比例して増大する。
- ・ 行動障害、意識の変容、苛立ち、攻撃性、不穏
- ・ 身体的及び精神的依存（治療用量で発生、投与中止により離脱症状又はリバウンド症状）

を伴う)

- ・ 酩酊感覚、頭痛、運動失調、
- ・ 錯乱、注意力の低下又は眠気（特に高齢者）、不眠症、悪夢、緊張
- ・ 性欲の変化

皮膚の副作用：

- ・ 皮膚の発疹、掻痒性又は非掻痒性

全身の副作用：

- ・ 筋緊張低下、無力症

眼の副作用：

- ・ 複視

#### 4.9. 過剰服用

特にアルコールを含むその他の中枢神経抑制剤などの多剤中毒（polyintoxication）の場合、予後に生命の危険がある。

大量服用の場合、過剰服用の徴候は主に中枢神経系（SNC）抑制として現れ、摂取量によって眠気から昏睡まで様々である。軽度の場合は精神錯乱の徴候、無気力として現れる。それより重篤な場合は運動失調、筋緊張低下、低血圧、呼吸抑制として現れ、例外的に死に至ることもある。

経口過剰服用後 1 時間以内の場合、患者に意識があれば嘔吐させ、意識がなければ、気道を確保して胃洗浄を行う。過剰服用から 1 時間以上超過している場合、吸収を抑えるために活性炭を使用してもよい。専門の装置を用いて特に心肺機能を監視する。

ベンゾジアゼピンの意図的又は偶発的過剰投与の診断及び（又は）治療に、フルマゼニル投与が有用な場合がある。

フルマゼニルがベンゾジアゼピンの作用と拮抗することにより、特にてんかん患者において、神経学的障害（痙攣）の発症を助長することがある。

## 5. 薬物学的特性

### 5.1. 薬理学的特性

ベンゾジアゼピン誘導体

ATC コード：N05BA（抗不安剤）

（N：中枢神経系）

ブロマゼパムは 1-4 ベンゾジアゼピン系に属しており、薬理学的特性はこのクラスを構成するその他の薬剤と類似している：

- ・ 筋肉弛緩剤
- ・ 抗不安剤
- ・ 鎮静剤
- ・ 催眠導入剤
- ・ 抗痙攣剤
- ・ 健忘剤

これらの作用は、BZ1 と BZ2 と呼ばれる「GABA-Omega 巨大分子受容体」複合体に属し、塩素イオンチャンネルの開口を調整する中央受容体上の特異的な拮抗作用と関係している。

## 5.2. 薬物動態

### 吸収

ブロマゼパムの吸収は 0.5 時間～4 時間である。バイオアベイラビリティは約 65%である。

### 分布

分布量は 0.5～2l/kg である。

タンパク質との結合は約 75%である。

4 日で血漿濃度は平衡状態に達する。

代謝の強さ及び忍容性の発現のために、このクラスの薬物の濃度－作用の関係は確立されていない。

ベンゾジアゼピンは血液脳関門を通過すると同時に胎盤及び母乳中を通過する。

### 代謝及び排出

肝臓はベンゾジアゼピンの代謝過程で重要な役割を果たし、これにより尿に回収される非代謝ブロマゼパムのパーセンテージは非常に低い (1～3%)。

ブロマゼパムは代謝されて、2 つの主要代謝物質になる：3-ヒドロキシ-ブロマゼパム (これも活性化している；薬理作用への関わりは低い) 及び 2- (2-アミノ-5-ブロモ-3-ヒドロキシベンゾイル) ピリジン。次に、これらの代謝物質はグルクロン酸抱合により水性物質となり、尿に排出される。尿中で、変化していないブロマゼパムの割合は非常に低い (2%)、3-ヒドロキシ-ブロマゼパム及び 2- (2-アミノ-5-ブロモ-3-ヒドロキシベンゾイル) ピリジンのグルクロン酸抱合誘導体の割合は 27%と 40%を占めている。

血漿からのブロマゼパム排出半減期は 20 時間である。静脈内投与後に計算されたブロマゼパムの血漿総クリアランスは平均 45ml/分である。



## リスク集団

・ 高齢者：肝臓での代謝が低下しているために総クリアランスが低下し、平衡濃度、遊離型分率及び半減期の増大を伴う。したがって、少なくとも最初の時点で用量を低下させることが重要である。

肝不全：半減期の増大、血漿総クリアランスの低下に注意する。

### 5.3. 前臨床の安全性データ

該当せず。

## 6. 製薬データ

### 6.1. 賦形剤

ラクトース一水和物、マイクロクリスタリンセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム

### 6.2. 配合禁忌

該当せず。

### 6.3. 保管期間

5年間 ポリプロピレン・チューブの場合

2年間 PVC/Alu 熱成型プラケットの場合

### 6.4. 特別な保管上の注意

保管上の特別な注意事項なし。

### 6.5. 外部包装の材質と内容物

30錠または300錠（ポリプロピレン・チューブ）

100錠（PVC/Alu 熱成型プラケット）

### 6.6. 廃棄及び取扱上の特別な注意

特別な制約なし。

## 7. 販売許可保有者

**Roche**

30, Cours de l'Île Seguin

92650 BOULOGNE BILLANCOURT Cedex

## 8. 販売許可番号

- ・ 317 428-4: 30 錠チューブ入り (ポリプロピレン).
- ・ 553-337-9: 300 錠チューブ入り (ポリプロピレン).
- ・ 561-953-7 :100 錠 熱成型プラケット (PVC/Alu)

## 9. 初回許可と最新許可の日付

[許可保有者が記入]

## 10. テキスト更新日

[許可保有者が記入]

## 11. 線量測定

該当せず。

## 12. 放射線医薬品調剤のための指示

該当せず。

---

## 処方及び交付の条件

List 1.

処方期間は12週間までに限定される。

(日本語訳: 笠井裕貴)