

(案)

令和3年10月15日
第13回重篤副作用総合対策検討会
資料2-29

重篤副作用疾患別対応マニュアル

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存

令和3年3月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本臨床精神神経薬理学会マニュアル作成委員会（改訂）

堀 輝	産業医科大学医学部精神医学教室	講師
嶽北 佳輝	関西医科大学総合医療センター精神神経科病院	准教授
高江洲義和	琉球大学医学部精神病態医学講座	准教授
竹内 啓善	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室	専任講師
富田 哲	弘前大学医学部附属病院神経科精神科	講師
三浦 至	福島県立医科大学神経精神医学講座	准教授
稲田 健	東京女子医科大学神経精神科	准教授
竹島 正浩	秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座	講師
松井 健太郎	国立精神神経医療研究センター臨床検査部	睡眠検査室 医長
神田 優太	杏林大学医学部精神神経科学教室	助教

（敬称略）

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長

矢野 良一 大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授
新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代 公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之 財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子 東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野
教授・基幹分野長
滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存

英語名 : Benzodiazepine dependence

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、予防をしたり、早めに対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の予防法や対処法を知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

- ・眠れない症状を改善する睡眠薬や、不安な気持ちを落ち着かせる抗不安薬といった薬の多くが、「ベンゾジアゼピン受容体作動薬」という種類に属します。
- ・ベンゾジアゼピン受容体作動薬を長く服用し続けることで、その薬を服用したいと強く感じる気持ちが見られることがあり、これを精神依存と呼びます。また、同じように長く服用し続けることで、もともと得られていた効果が弱くなり（耐性と言います）、同じような効果を得るために薬の量が増たり、薬の服用量を減らしたときや、中止したときに、不快な症状（離脱症状と言います）を生じることがあり、これらを身体依存と呼びます。
- ・このような依存の状態となると、薬を減量・中止しにくくなる場合があります。
- ・依存を予防するためには、必要以上に長く服用し続けることを避ける必要がありますので、主治医とよく相談してください。

1. ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存とは

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存とは、ベンゾジアゼピン受容体作動薬に分類される睡眠薬（表 1）や抗不安薬（表 2）を使用する際に注意が必要なことの一つです。これらの薬を服用するなかで、もともとの不安や不眠などの症状が良くなっても、依存（精神依存や身体依存）が形成されてしまうことがあります。精神依存では、ある薬に対して、不安や不眠を良くするためにその薬を服用したいと強く感じる気持ちが見られます。身体依存では、その薬を服用することによって心身の安定が得られた状態であっても、薬の減量・中止で不安やイライラ感をはじめとした多彩な精神症状や神経症状を呈する離脱が生じることがあります。離脱に加え、耐性にも注意が必要です。これは、ある薬をずっと使うことで、もともと得られていた効果が弱くなり、その結果、同じような効果を得るために薬の量が増える現象のことを指します。ベンゾジアゼピン受容体作動薬に対する依存が生じて、薬をやめようとしてもやめることができなくなった状態をベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存といいます。このような離脱や耐性といった事象が関連する複雑な病態です。

わが国で、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の方がどれだけいるのか、はっきりとしたデータはありません。薬の処方量などのデータからは、病院から処方を受ける人のうち、およそ 3～4%の患者さんが、睡眠薬や抗不安薬を服用していると推定されています¹⁾。また、一定の割合の人が、複数のベンゾジアゼピン受容体作動薬の処方を受けていたり、長期にわたって処方を受けていたりすることが明らかになっていますが、服用している方全員が治療薬依存を生じているという訳ではありません。

2. ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の予防と対処法のポイント

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存は、身体依存が主な問題となります。服薬を中断すると、通常2～3日以内に最も強い離脱症状が起こるとされていますが、効果の作用時間が長い薬では、服薬を中断してから5～6日してから出現することがあります。離脱症状では、不安、些細なことでのイライラ感、筋肉のぴくつきやけいれん、脈が速くなったり汗をかいたりする症状に加えて、頭痛や吐き気などの多彩な症状が出現します。

身体依存を起こす要因として最も大きいものは、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期間の使用です。加えて、高用量を服用すること、ベンゾジアゼピン受容体作動薬以外の物質依存症（例：アルコール依存など）の併存が関連すると報告されていますが、なぜ身体依存が起こるのかははっきりとしていません。高用量、長期間におよぶ使用が身体依存を生じ悪循環に陥り、副作用が生じるおそれが高まることから、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用については不必要ならば服用しないこと、服用した場合でも短期間の使用に留めることが一番の予防策であると考えられます。

すでに長期に服用している場合に減量・中止を試みる場合は、不眠症状や不安症状が改善しており、日中の心身の状態が安定していることが前提と考えられます。中止するには、時間をかけて徐々に減らすのが望ましいこと、認知行動療法などのプログラム化された心理療法が有効であること、心理的サポートも重要であることが知られています。患者さん個人に合わせて徐々に減量していく方法が中心ですが、減量の途中で離脱症状がでた場合など、医師との相談

の上で、減量のやり方を微調節していく必要があります。ベンゾジアゼピン受容体作動薬を長期服用する必要がある場合もありますので、主治医と十分な相談を行ってください。



・イライラ



・発汗



・頭痛



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B. 医療関係者の皆様へ

1. 予防及び早期対応のポイント

ベンゾジアゼピン受容体作動薬はベンゾジアゼピン受容体に作用することによってγアミノ酪酸（GABA）の神経伝達を亢進させ、抗不安作用や催眠鎮静作用をもたらす。化学構造式としてベンゾジアゼピン骨格を有するベンゾジアゼピン系薬剤のほか、ベンゾジアゼピン骨格は有さないものの、ベンゾジアゼピン受容体に作用する、いわゆる「非ベンゾジアゼピン系薬剤」もこれに含まれる。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存とは、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用により、服用を開始するに至った症状は安定していて日常生活への支障はないものの、精神依存や身体依存が形成されたために薬剤を中止することができなくなった状態をいう。本マニュアルでは治療薬依存を対象とし、国際疾病分類第10版（ICD-10）で定められている依存症候群や有害な使用（乱用）、急性中毒などの精神障害²⁾は取り扱わないことに注意していただきたい。本マニュアルでベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存を取り扱うこととした理由は、その頻度は同薬剤による依存症候群や乱用、急性中毒より高いと推察され、また治療薬依存の患者は長期もしくは高用量の使用により、ベンゾジアゼピン受容体作動薬による有害事象が生じるリスクが高いと考えられるためである。なお、“依存”という用語は、症状としての精神依存や身体依存を指す場合や、治療薬依存を指す場合、診断名としての依存症候群を指す場合があり、注意が必要である。本マニュアルでは症状としての依存とそれによって生じる治療薬依存を主に取り扱うため、マニュアル中で診断名としての依存症候群を示す場合には依存症と記す。

依存の形成を防ぐためには、ベンゾジアゼピン受容体作動薬を使用する期間をできるだけ短期にとどめることが望ましい³⁾。一般に不安症や不眠症は慢性化しやすい疾患群である⁴⁻⁷⁾が、無理なくベンゾジアゼピン受容体作動薬の

減量・中止を目指すためには、早期に不眠や不安などの症状を改善させて日中の心身の状態を安定させる必要がある。したがって、ベンゾジアゼピン受容体作動薬を開始する時点において、適切な診断、出口を見据えた治療介入が重要となってくるだろう。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の効果は患者が実感しやすい⁸⁾ ことなど、身体依存以外にもベンゾジアゼピン受容体作動薬使用が長期化する要因は数多くある。したがって、依存形成のリスクがあることを患者に対して十分に説明することが重要であり、ベンゾジアゼピン受容体作動薬を処方すべきかについても慎重に検討することが望ましい。

2. 副作用の概要

(1) 依存の定義

依存には精神依存と身体依存がある。精神依存とはある薬物に対して強い渴望や欲求が生じる状態を指す。身体依存とはある薬物を繰り返し使用することによって変化した生理状態を指し、その薬物を使用することによって生理的均衡は保たれるものの、薬物の中断や使用量の減少によって離脱という特異的な症候群をきたす。これらに加え、薬物依存の大きな要素の一つに耐性の形成がある。耐性とはある薬剤を反復的に使用しているうちに当初得られていた効果が減弱し、その結果以前と同様の効果を得るために使用量が増える現象のことをいう。精神依存、身体依存、耐性に関する定義は国際的に統一されていないものの、ICD-10の依存症候群の診断基準にはこれらの3つの概念が組み込まれている⁹⁾。

(2) ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の疫学

本邦におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の有病率について、明確な疫学データは存在しない。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の危険因子が、長期服用や多剤併用であることから^{3,9)}、長期服用や多剤

併用は可能な限り控えることが望ましいと考えられる。長期や多剤について科学的根拠に基づいた明確な基準はないものの、1年以上の服用は長期服用、服用量が保険診療上認められている常用量を超える場合は高用量服用、抗不安薬や睡眠薬を2剤以上服用している場合は多剤服用と考えるのが一般的だと思われる。

わが国における大規模診療報酬データを用いた研究によると、新規にベンゾジアゼピン受容体作動薬を処方されたもののうち、12.0～15.2%が1年間以上にわたって継続処方がなされていた^{1,10)}。睡眠薬の多剤併用率については、精神科もしくは心療内科で処方されたもののうち36.2～39.1%が、一般診療科で処方されたもののうち17.5～21.5%が多剤併用であった¹¹⁾。抗不安薬の多剤併用率については、抗不安薬を精神科もしくは心療内科で処方されたもののうち20.7～28.5%が、一般診療科で処方されたもののうち11.9～13.8%が多剤併用であった¹¹⁾。これらの調査ではベンゾジアゼピン受容体作動薬以外の睡眠薬や抗不安薬も含まれており、服用者の状態像については調査されていないため、結果の解釈に注意が必要ではある。本邦においてはベンゾジアゼピン受容体作動薬の多剤併用や長期処方決して稀ではなく、一般的に認められるものと推察される。これらの患者のうち、どの程度の患者が治療薬依存を呈しているか不明であるため、今後正確な調査が実施されることが望まれる。

(3) ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の臨床症状

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存は身体依存が主体と考えられている。身体依存が形成されると、減量や中止時に離脱症状が高率に生じる。離脱症状は通常、短時間作用型では服用中止後2日以内、長時間作用型では4～7日以内に生じる¹²⁾。離脱症状には不安や易刺激性、せん妄、ミオクローヌスやけいれんなどの精神神経症状、頻脈や発汗などの自律神経症状、頭痛・嘔気などの身体症状などの多彩な症状があるが¹³⁾、不眠、不安、焦燥感、頭痛、

嘔気・嘔吐などが頻度の多い症状である¹⁴⁾。身体依存形成の最大のリスク因子はベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期使用であるが³⁾、どの程度の期間服用すれば身体依存のリスクが上がるかを調べた研究はほとんどなく、服用期間に関する明確な区切りはない。ジアゼパムに関する研究では、8ヶ月未満の服用で5%に離脱症状が認められたのに対し、8ヶ月以上の長期使用では43%に離脱症状を認めたと報告されている³⁾。

耐性とは同じ用量によって得られていた効果が徐々に減弱していくため、以前と同じ効果を得るために薬剤の用量が増加していく現象を指す。1.5～2年の長期にわたってベンゾジアゼピン受容体作動薬の処方量を観察した研究では処方量の有意な増加は認められていないことから、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用によりどの程度耐性が生じるかについては結論が出ていない^{15, 16)}。

精神依存とは、上述したように薬物に対して強い渴望や欲求が生じる状態をいう。物質依存症では一般的に認められる症状で、具体的には、対象の薬物がないと家の中を探し回ったり、複数の医療機関から処方を受けたりするなどの行動変容が認められるようになる。しかし、常用量のベンゾジアゼピン受容体作動薬については、他の依存性薬物と異なり、精神依存を呈することが少ないとする専門家が多い¹⁷⁾。依存症患者を対象とした研究では、覚醒剤は刺激や好奇心から使用されることが多い一方で、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は抑うつ気分や不安、不眠の軽減を目的に使用されることが多かったと報告されている¹⁸⁾。そのため、依存症には至っていない治療薬依存患者についても快楽を得るために服用しているのではなく、抑うつ気分や不安などの症状軽減を目的に服用している場合が多いと推察されるため、その状態を精神依存と呼ぶべきかには議論の余地がある。

(4) ベンゾジアゼピン受容体作動薬における依存の機序と病態

薬物依存における精神依存の形成には脳内報酬系、つまり腹側被蓋野から側坐核や前頭前野に投射するドパミン神経系が重要な役割を担っていると考えられている。ベンゾジアゼピン受容体作動薬も腹側被蓋野領域に隣接する介在ニューロンの GABA_A 受容体を調節することによって腹側被蓋野のドパミン作動性ニューロンを活性化させ、精神依存を形成すると考えられている¹⁹⁾。

身体依存の機序として GABA_A 受容体 $\alpha 1$ サブユニットの関与が想定されているが²⁰⁾、詳細な機序は不明である²¹⁾。耐性については、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の曝露によって細胞内に陥入する GABA_A 受容体が増加することや、GABA 結合部位とベンゾジアゼピン結合部位の相互作用が減弱することが耐性を形成する機序の1つと考えられている^{22, 23)}。

(5) ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存のリスク因子

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の最大のリスク因子は長期使用である³⁾。また、高用量の使用は常用量の使用と比べて、より短期間で身体依存を形成すると考えられるため、高用量の使用も依存のリスク因子となる⁹⁾。しかしながらベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の発現機序は明確にはなっておらず、これらのリスク要因だけで依存発現を予測できるわけではない。また、全ての患者で同じ条件でベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存が生じるわけではないと考えられているため、個別の患者の状況を鑑みて、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の治療薬依存の発現リスクについて医師と患者で十分な話し合いがなされることが望ましいだろう。

(6) 対象薬剤一覧

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の睡眠薬（表 2）および抗不安薬（表 3）を一覧表に示す。いわゆる非ベンゾジアゼピン系薬剤と呼ばれるゾルピデム、ゾ

ピクロン、エスゾピクロンは化学構造式上ベンゾジアゼピン骨格を持たないためベンゾジアゼピン受容体作動薬には含まれない。しかし、いずれの薬剤もベンゾジアゼピン受容体に結合して効果を発揮するため、ベンゾジアゼピン受容体作動薬として取り扱っている。

(7) ベンゾジアゼピン受容体作動薬依存への対処法

① 適切なアセスメント

ベンゾジアゼピン受容体作動薬依存への対処法を考える際に最も重要なのが、ベンゾジアゼピン受容体作動薬使用のきっかけとなる原疾患への適切なアセスメントである。不安や不眠を生じる身体疾患としては、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、低血糖症、副腎皮質機能亢進症といった内分泌疾患、うつ血性心不全、肺塞栓症、心房細動といった心血管系疾患、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息といった呼吸器疾患、ビタミン B12 欠乏症、ポルフィリン症といった代謝性疾患、脳炎、てんかん、前庭機能不全、脳腫瘍といった神経疾患が挙げられる²⁴⁾。これらの身体疾患に対しては、ベンゾジアゼピン受容体作動薬使用の前段階で適切なアセスメントを行うべきである。上記に限らず、身体疾患を多く併存しているほどベンゾジアゼピン受容体作動薬の処方剤数が増えることが示されており²⁵⁾、その安易な使用には注意が必要である。

さらに、わが国におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期処方には、精神疾患の併存が有意に関連していることが示されている¹⁰⁾。うつ病や双極性障害といった気分障害群、パニック症、社交不安症、全般性不安症といった不安症群、統合失調症、スペクトラム障害などの、精神疾患を有する患者の不安症状や不眠症状に対して、ベンゾジアゼピン受容体作動薬が頻繁に使用されてきた²⁶⁾。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の減量・中止を目指すにあたっては、これらの精神疾患の症状コントロールが得られていることが前提となる¹³⁾。ベンゾジアゼピン受容体作動薬が睡眠薬として使用されている場合も、原

発性の不眠症状であるのかをまず評価し、不眠症状が難治化しやすい睡眠障害（レストレスレッグス症候群、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、概日リズム睡眠-覚醒障害群等）を十分に鑑別すること、他の睡眠障害の併存がある場合には適切な介入を行うことが重要である²⁷⁾。さらに、併用薬剤（交感神経刺激薬や気管支拡張薬、抗コリン薬、インスリン、甲状腺製剤、経口避妊薬、抗ヒスタミン薬、抗パーキンソン病薬、副腎皮質ステロイド、降圧薬など）や、嗜好品（アルコール、カフェイン）等により不安や不眠が惹起されている可能性について評価し、可能な範囲でこれらの薬剤や嗜好品の調整を行っていくのも重要である^{24, 28-30)}。

② すでにベンゾジアゼピン受容体作動薬が長期に使用されている場合の対処法

「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」において、睡眠薬の減量・中止を目指すための大前提として、夜間の不眠症状が消失し日中の心身機能が良好に保たれている必要がある、との指針が示されている³¹⁾。抗不安薬に関しては、現時点では同様の指針はないが、さまざまな離脱症状の発現リスクなどを考慮すると、現実的には、不安症状が改善し、安定した経過となっていることが減量・中止の前提であると考えるのが良いだろう¹⁴⁾。

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の中止研究は、数多く行われており、集積したメタアナリシスもいくつか公表されている³²⁻³⁵⁾。これらのメタアナリシスで示されているベンゾジアゼピン受容体作動薬中止におけるポイントは、時間をかけた漸減が有効であること、認知行動療法などの体系的プログラムが有効であること、心理的サポートが重要であること、エビデンスは限られるものの代替薬物療法も考慮されることなどである³²⁻³⁵⁾。

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の減量には、患者の症状再燃への不安や、服薬を中止することへの不安などを伴うことが多い。このため、「なぜ、減量を

行うのか」「どうして急に中止せず、徐々に減量する必要があるのか」について担当医が十分に説明することが重要である³⁶⁾。具体的には、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の減量を促す小冊子などを配布するといった方法が、減量に有用であることが示されている³⁴⁾。このような小冊子などにおいてカギとなる要素を表4に示した。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の減量・中止を目指すにあたり、最適な減量の方法、中止までの期間については、現時点では明らかではない³⁷⁾が、漸減法を用いて少しずつ減らしていくという手法が一般的に用いられる(図1)。漸減法では、1~2週間ごとに服用量の25%ずつ減らしていく方法が提案されているが^{36,38)}、現実的には減量時に不安を感じる患者も少なくないため、個々の患者と話し合い、月単位の間隔で減量していく場合も多い。減量の途中で離脱症状が出現した場合には、いったん離脱の生じた量よりも少し上の量に戻し、再び減量を開始する³⁶⁾。精密なピルカッターなどを用いて、1錠→3/4錠→1/2錠→1/4錠と順次減らしていくことも有効である。長時間作用型薬剤では上述のように離脱症状の出現のピークは数日後である¹²⁾ことを踏まえ、隔日法で少しずつ休薬日を増やしていく方法もある(図1)。短半時間作用型薬剤ないし超短時間作用型薬剤服用者では、より半減期の長いベンゾジアゼピン受容体作動薬(ジアゼパムなど)に置換してから、隔日法(もしくは漸減法)で減らしていく方法もある¹³⁾。これらの手法に加え、認知行動療法を併用することもベンゾジアゼピン受容体作動薬の減薬に有効である³²⁾が、減薬のための認知行動療法はわが国で十分に普及しているとは言えない点には注意を要する。また、睡眠衛生指導は、不眠症状について評価する際には随時行っていくのが望ましい³¹⁾。

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の離脱症状に対する併用、代替薬物療法として有効性が認められているものはメラトニン、パロキセチン、トラゾドン、バルプロ酸ナトリウムである³³⁾が、適用外使用とならないよう注意する必要がある。また、抗うつ薬や気分安定薬を用いたベンゾジアゼピン受容体作動薬

の減量は、これらの使用に習熟した精神科医が担当すべきである。不眠症状に対しては、メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬を併用することによりベンゾジアゼピン受容体作動薬の減量が果たせる可能性があるが、これらの効果についても現時点では十分なエビデンスが無いことには留意する必要がある。

3. おわりに

向精神薬の適正使用のため、臨床の現場においてはベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期・高用量使用を行わないこと、使用した場合はなるべく早期に減量・中止することが推奨されている。一方で実際に処方薬の減薬を提案すると、「今の処方薬で困ってはいないので、減らさないでほしい」と忌避感を示す患者がいるのも事実である³⁹⁾。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の中断、減薬をすることによる身体疾患および精神疾患の増悪リスクを鑑みて、一部の患者では「安全に長期服用する治療選択肢が許容される」可能性も示唆されている³¹⁾。とはいえ、一般的にベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期服用は推奨されない⁴⁻⁷⁾ことを鑑みて、患者に十分に説明を行ったうえで上記に示した減薬法を試すなどの出口戦略を模索していくのが望ましい。何よりも、正確なアセスメントにより不必要なベンゾジアゼピン受容体作動薬を処方しないこと、使用する場合も短期にとどめること⁴⁻⁷⁾が重要である。

4. 典型的症例概要

症例：50 歳女性

身長：152cm 体重 50kg

神経診察上異常は見られない。

血圧 102/63mmHg 脈拍数 72 回/分・整、その他特記すべきことなし。

血液検査、心電図検査、胸部レントゲン、頭部 CT 検査で異常は見られない。

【既往歴】なし

【家族歴】なし

【現病歴】

X-4 年（46 歳時）より職場の人間関係のストレス、長男の大学受験に対する不安から、寝つきに時間がかかるようになった。X-3 年（47 歳時）に近隣の内科クリニックを受診した。不眠症の診断でエチゾラム 0.5mg 1 錠を就寝前に処方された。最初は週に 1～2 回程度の服用であったが、徐々に服用頻度は増え、X-2 年（48 歳）にはエチゾラム 2mg を就寝前に内服するようになった。主治医より内服を減らすように指導されたが、「飲むとよく眠れる」と述べ、エチゾラムの減量に抵抗を示していた。主治医の指示で、エチゾラムを中止したところ、2 日後には、夜間に寝付けずに朝まで一睡も出来ず、日中の倦怠感が出現したため、エチゾラムの内服を再開した。主治医よりエチゾラムの減量の必要性を繰り返し説明され、専門の診療科での治療を希望したため、X 年（50 歳）に精神科を受診した。

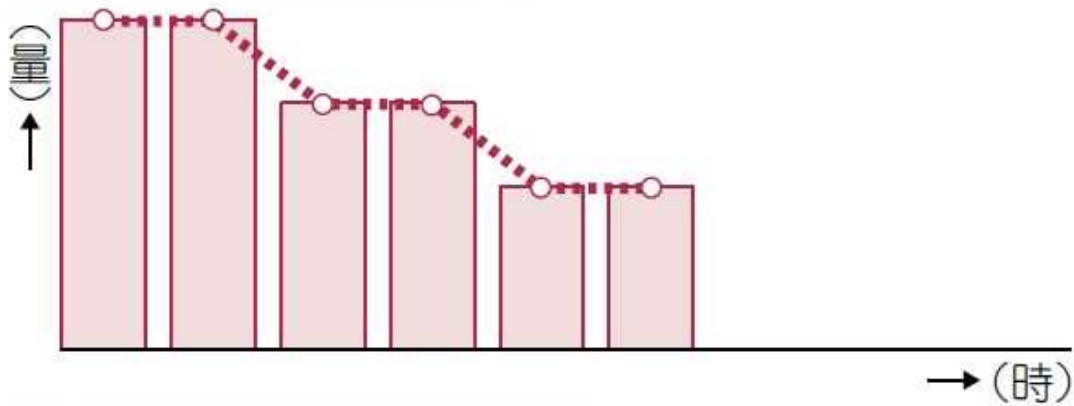
【治療経過】

精神科初診時に“エチゾラムは急に減薬せず、時間をかけて少しずつ段階的に減らしていく方針とすること”を説明したところ理解を得られた。また、睡眠衛生や日中の生活を確認したところ、夜眠れないため、少しでも昼に寝ようと床上で過ごすことが多く、外出する機会は少なくなっていた。このた

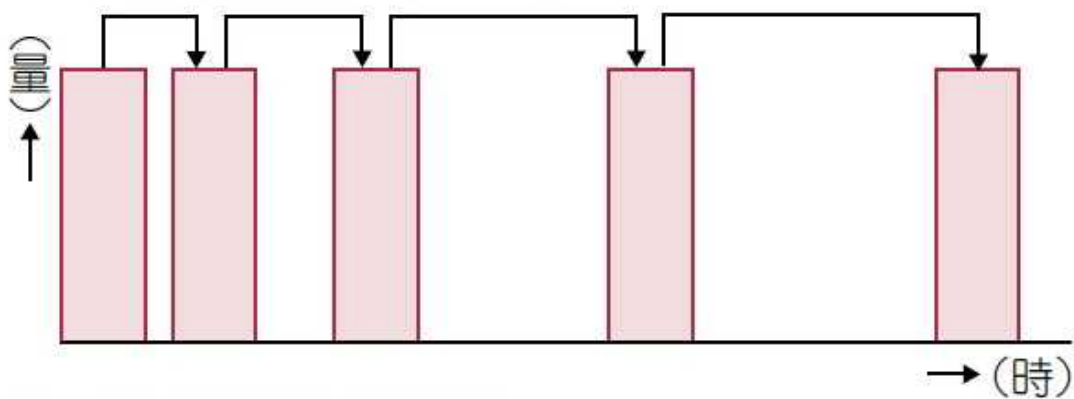
め、日中の離床及び屋外での活動を促した。就寝前も必要以上に早い時間に床に就いていたため、入眠困難時には床にいる時間を減らし、眠気が生じてから再度床に就くことなどを具体的に指導した。さらに、就寝前の飲酒、夕方以降のカフェインの摂取を控えること、入眠3時間前までに入浴することなどの睡眠衛生指導を繰り返し行い、“日中の活動に支障がなければ睡眠時間にこだわる必要はない”と説明した。エチゾラムを減量することに対する不安が強かったため、患者と相談した上で1ヶ月以上の減薬期間を設けることにした。さらに、エチゾラム0.5mgからは「眠れないのが困る」と減量への不安が強かったため同用量は継続した。長男の就職が決まり、仕事の勤務日数も減ったことを契機にエチゾラムの中止に意欲的となったため、エチゾラムは隔日に内服することとした。その後、ウォーキングを行うなど日中の活動性が向上したことに伴い、徐々に不眠症状も改善していった。エチゾラムの内服間隔を徐々に延長したが、不眠症状の再燃に対する不安を認めなかったため、エチゾラムの内服を中止した。1週間に1度程度は寝つきが悪く、入眠まで30~60分程度時間はかかるものの、「日中には支障はないし、翌日は眠れると思うし、問題ない」と述べ、エチゾラムを再開することがなかったため、X+2年(52歳)に終診とした。



A. 投与量を徐々に減らす



B. 休薬期間を徐々に延ばす



C. AとBを組み合わせる

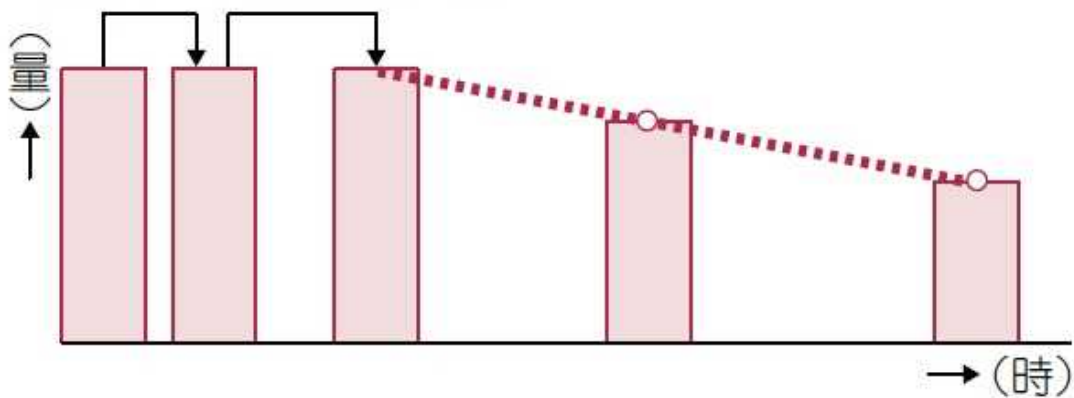


図1 睡眠薬の中止方法²⁷⁾

短時間作用型薬剤ないし超短時間作用型薬剤では投与量を徐々に減らしていく漸減法が、長半時間作用薬剤では休薬期間を徐々に延ばしていく隔日法が基本となる。両者を組み合わせ、薬剤量を漸減してから隔日の投与に移行させるのが最も合理的である。

表 1. ベンゾジアゼピン受容体作動薬の離脱症状

精神神経系症状
不安、易刺激性、不眠、内的不穏、抑うつ症状、精神病様症状、離人感、せん妄、聴覚過敏、羞明、困惑、認知機能障害、ミオクローヌス、けいれんなど
自律神経症状
振戦、発汗、嘔気、嘔吐、頻脈、血圧上昇など
身体症状
頭痛、嘔気、呼吸困難など

¹³を改編

表 2. ベンゾジアゼピン受容体作動薬における睡眠薬の種類

分類	一般名	商品名
超短時間作用型	ゾピクロン	アモバン
	エスゾピクロン	ルネスタ
	ゾルピデム	マイスリー
	トリアゾラム	ハルシオン
短時間作用型	ブロチゾラム	レンドルミン
	リルマザホン	リスミー
	ロルメタゾラム	ロラメット
中時間作用型	フルニトラゼパム	サイレース
	エスタゾラム	ユーロジン
	ニトラゼパム	ベンザリン
長時間作用型	クアゼパム	ドラール
	フルラゼパム	ダルメート
	ハロキサゾラム	ソメリン

表 3. ベンゾジアゼピン受容体作動薬における抗不安薬の種類と分類⁴⁰

分類	一般名	商品名
短時間作用型	クロチアゼパム	リーゼ
	エチゾラム	デパス
	フルタゾラム	コレミナール
中時間作用型	ロラゼパム	ワイパックス
	アルプラゾラム	コンスタン、 ソラナックス
	ブロマゼパム	レキソタン
	フルジアゼパム	エリスパン
長時間作用型	ジアゼパム	ホリゾン、セルシン
	クロルジアゼポキシト	バランス、 コントロール
	クロラゼパム	メンドン
	メキサゾラム	メレックス
超長時間作用型	ロフラゼプ酸エチル	メイラックス
	フルトプラゼパム	レスタス

表 4 ベンゾジアゼピン受容体作動薬の減量を促す小冊子などのカギとなる要素³⁴

ベンゾジアゼピン受容体作動薬（睡眠薬、薬の名称）の長期使用に関する懸念を説明する
 長期使用において生じる可能性のある副作用
 薬剤減量についての意向を尋ねる
 ゆっくりと減量・中止することが、離脱症状を減らし、減量・中止を成功させる
 担当医と今後も話し合うことができる

- ・適度な運動、しっかり朝食、ねむりとめざめのメリハリを。

適度な運動を習慣づけることは、入眠を促進し、中途覚醒を減らすことにもつながります。また、しっかりと朝食をとることは朝の目覚めを促します。これらの生活習慣によって、睡眠と覚醒のリズムにメリハリをつけることができます。一方で、就寝直前の激しい運動や夜食の摂取は、入眠を妨げることから注意が必要です。

- ・睡眠薬代替りの寝酒は睡眠を悪くする。

アルコールは、睡眠薬代替りに少し飲んでいる場合でも、慣れが生じて量が増えていきやすいことが知られています。アルコールは、入眠を一時的には促進しますが、中途覚醒が増えて睡眠が浅くなり、熟睡感が得られなくなります。

- ・就寝前の喫煙やカフェイン摂取を避ける。

ニコチンには覚醒作用があるため、就寝前の喫煙は入眠を妨げ、睡眠を浅くします。就寝前 3~4 時間以内のカフェイン摂取は、入眠を妨げたり、睡眠を浅くする可能性があるため、控えた方が良いでしょう。これは、主にカフェインの覚醒作用によるもので、この作用は 3 時間程度持続します。また、カフェインには利尿作用もあり、夜中に尿意で目が覚める原因にもなります。

- ・良い睡眠のためには、環境づくりも重要です。

温度や湿度は、季節に応じて、眠りを邪魔しないと範囲に保つことが基本で、心地よいと感じられる程度に調整しましょう。また、明るい光には目を覚ます作用があるため、就寝前の寝室の照明が明るすぎたり、特にこれが白っぽい色味であったりすると、睡眠の質が低下します。気になる音はできる範囲で遮断する方がよいでしょう。

- ・若年世代は夜更かし避けて、体内時計のリズムを保つ。

若年世代では、夜更かしが頻繁に行われることで、体内時計がずれ、睡眠時間帯の不規則化や夜型化を招く可能性があります。寝床に入ってから携帯電話、メールやゲームなどに熱中すると、就床後に、長時間、光の刺激が入ることで覚醒を助長することになるとともに、そもそも、夜更かしの原因になるので、注意が必要です。

- ・熟年世代は朝晩メリハリ、ひるまに適度な運動で良い睡眠。

高齢になると、若年期と比べて必要な睡眠時間が短くなります。長い時間眠ろうと、寝床で過ごす時間を必要以上に長くすると、かえって睡眠が浅くなり、夜中に目覚めやすくなり、結果として熟睡感が得られません。

日中に適度な運動を行うことは、昼間の覚醒の度合いを維持・向上し、睡眠と覚醒のリズムにメリハリをつけることに役立ち、主に中途覚醒の減少をもたらし、睡眠を安定させ、

結果的に熟睡感の向上につながると考えられます。

- ・眠くなってから寢床に入り、起きる時刻は遅らせない。

不眠を経験すると、心配になって早くから寢床に就こうとしがちですが、意図的に早く寢床に就くと、かえって寝つきが悪くなります。就床時刻はあくまで目安であり、その日の眠気に応じて「眠くなってから寢床に就く」ことがスムーズな入眠への近道です。

5. 引用文献・参考資料

- 1 健康保険組合連合会. 政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究III(エビデンスや費用対効果の視点を踏まえた外来における医薬品処方や指導料管理のあり方に関する調査研究). 医療保障総合政策調査・研究基金事業 (2017).
- 2 融道男. ICD-10 精神および行動の障害. 臨床記述と診断ガイドライン (1993).
- 3 Rickels, K., Case, W. G., Downing, R. W. & Winokur, A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 250, 767-771 (1983).
- 4 Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 165, doi:10.7326/p16-9016 (2016).
- 5 Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N. & Heald, J. L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13, 307-349, doi:10.5664/jcsm.6470 (2017).
- 6 Katzman, M. A. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry* 14, S1 (2014).
- 7 Bandelow, B. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International journal of psychiatry in clinical practice* 16, 77-84 (2012).
- 8 Woods, J. H., Katz, J. L. & Winger, G. Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacological reviews* 44, 151-347 (1992).
- 9 MacKinnon, G. L. & Parker, W. A. Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 9, 19-33, doi:10.3109/00952998209002608 (1982).
- 10 Takeshima, N., Ogawa, Y., Hayasaka, Y. & Furukawa, T. A. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry research* 237, 201-207, doi:10.1016/j.psychres.2016.01.040 (2016).
- 10 健康保険組合連合会. 政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究III(エビデンスや費用対効果の視点を踏まえた外来における医薬品処方や指導料管理のあり方に関する調査研究). 医療保障総合政策調査・研究基金事業 (2017).
- 11 三島和夫, 千先純, 三井寺浩幸, 北村真吾, 榎本みのり, 綾部直子. 大規模診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業) 平成 26 年度 総括・分担研究報告書, 9-26 (2014).
- 12 Rickels, K., Schweizer, E., Case, W. G. & Greenblatt, D. J. Long-term therapeutic use of benzodiazepines: I. Effects of abrupt discontinuation. *Archives of General Psychiatry* 47, 899-

- 907 (1990).
- 13 Soyka, M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *New England Journal of Medicine* 376, 1147-1157, doi:10.1056/nejmra1611832 (2017).
 - 14 医薬品医療機器総合機構. ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について. PMDA からの医薬品適正使用のお願い (2017).
 - 15 Soumerai, S. B. et al. Lack of Relationship Between Long-Term Use of Benzodiazepines and Escalation to High Dosages. *Psychiatric Services* 54, 1006-1011, doi:10.1176/appi.ps.54.7.1006 (2003).
 - 16 Willems, I. A. T., Gorgels, W. J. M. J., Oude Voshaar, R. C., Mulder, J. & Lucassen, P. L. B. J. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. 30, 404-410, doi:10.1093/fampra/cmt010 (2013).
 - 17 松本俊彦. なぜベンゾジアゼピンが問題なのか?. *治療* 101, 1091-1094 (2020).
 - 18 松本俊彦, 尾崎茂, 小林桜児, 和田清. わが国における最近の鎮静剤(主としてベンゾジアゼピン系薬剤)関連障害の実態と臨床的特徴—覚せい剤関連障害との比較—. *精神神経学雑誌* 113, 1184-1198 (2011).
 - 19 Tan, K. R. et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463, 769-774, doi:10.1038/nature08758 (2010).
 - 20 厚生労働省医薬・生活衛生局. 催眠鎮静薬, 抗不安薬及び抗てんかん薬の依存性に係る注意事項について. *医薬品・医療機関等安全性情報* 342 (2017).
 - 21 Wafford, K. A. GABAA receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? *Curr Opin Pharmacol* 5, 47-52, doi:10.1016/j.coph.2004.08.006 (2005).
 - 22 Roca, D. J., Rozenberg, I., Farrant, M. & Farb, D. H. Chronic agonist exposure induces down-regulation and allosteric uncoupling of the gamma-aminobutyric acid/benzodiazepine receptor complex. *Mol Pharmacol* 37, 37-43 (1990).
 - 23 Roca, D. J. et al. gamma-Aminobutyric acidA receptor regulation in culture: altered allosteric interactions following prolonged exposure to benzodiazepines, barbiturates, and methylxanthines. *Mol Pharmacol* 37, 710-719 (1990).
 - 24 American Psychiatric, A. 高橋三郎, 他 (監訳): *DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引*. pp111-124, 医学書院, 1176 (2014).
 - 25 Okumura, Y., Shimizu, S. & Matsumoto, T. Prevalence, prescribed quantities, and trajectory of multiple prescriber episodes for benzodiazepines: A 2-year cohort study. *Drug and alcohol dependence* 158, 118-125, doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.11.010 (2016).
 - 26 Guina, J. & Merrill, B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med* 7, 17, doi:10.3390/jcm7020017 (2018).
 - 27 内山真・編. *睡眠障害の対応と治療ガイドライン* 第2版. 131-153 (じほう, 2012).
 - 28 Smith, J. P. & Randall, C. L. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Res* 34, 414-431 (2012).
 - 29 Gilliland, K. & Andress, D. Ad lib caffeine consumption, symptoms of caffeinism, and

- academic performance. *The American journal of psychiatry* 138, 512-514, doi:10.1176/ajp.138.4.512 (1981).
- 30 Nardi, A. E. et al. Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test. *Psychiatry research* 169, 149-153, doi:10.1016/j.psychres.2008.06.023 (2009).
- 31 厚生労働科学研究班日本睡眠学会ワーキンググループ(委員長:三島和夫). 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).
- 32 Darker, C. D., Sweeney, B. P., Barry, J. M., Farrell, M. F. & Donnelly-Swift, E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd009652, doi:10.1002/14651858.CD009652.pub2 (2015).
- 33 Parr, J. M., Kavanagh, D. J., Cahill, L., Mitchell, G. & Mc, D. Y. R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 104, 13-24, doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02364.x (2009).
- 34 Mugunthan, K., McGuire, T. & Glasziou, P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 61, e573-578, doi:10.3399/bjgp11X593857 (2011).
- 35 Voshaar, R. C., Couvee, J. E., van Balkom, A. J., Mulder, P. G. & Zitman, F. G. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 189, 213-220, doi:10.1192/bjp.189.3.213 (2006).
- 36 O'Brien C, P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 66 Suppl 2, 28-33 (2005).
- 37 Lader, M., Tylee, A. & Donoghue, J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 23, 19-34, doi:10.2165/0023210-200923010-0000210.2165/0023210-200923010-00002. (2009).
- 38 Paquin, A. M., Zimmerman, K. & Rudolph, J. L. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert opinion on drug safety* 13, 919-934, doi:10.1517/14740338.2014.925444 (2014).
- 39 廣岡孝陽. 抗不安薬 (特集 向精神薬処方最適化: 多剤併用を回避せよ!)-(多剤併用を最適化する基礎知識). *月刊薬事= The pharmaceuticals monthly* 58, 1919-1923 (2016).
- 40 神庭重信, 山田和男. 黒木俊秀. *カプラン精神科薬物ハンドブック エビデンスに基づく向精神薬療法*. 第5版 edn, (2015).
- 41 厚生労働省. *健康づくりのための睡眠指針* 2014.

参考1 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（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年5月集計)	薬物依存	ゾルピデム酒石酸塩	48
		トリアゾラム	16
		アルプラゾラム	6
		ロラゼパム	6
		フルニトラゼパム	4
		ブロチゾラム	4
		エチゾラム	3
		合計	87
2019年度 (2021年5月集計)	薬物依存	ゾルピデム酒石酸塩	6
		トリアゾラム	4
		ブロマゼパム	4
		エチゾラム	3
		フルニトラゼパム	3
		ブロチゾラム	3
		ロラゼパム	3
		アルプラゾラム	2
		クロナゼパム	1
		合計	29

副作用名「薬物依存」の副作用報告件数のうち、ベンゾジアゼピン受容体作動薬+ゾルピデムを集計し

た。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 薬物依存	Drug dependence
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term)	
アンフェタミン嗜癖	Addicted to amphetamine
薬物嗜癖 (薬剤性精神病を除く)	Addiction to drugs (excl drug psychosis)
アミロバルビトン依存	Amylobarbitone dependency
バルビツレート依存	Barbiturate dependency
ベンゾジアゼピン依存	Benzodiazepine dependent
大麻嗜癖	Cannabis addiction
大麻依存、持続的使用	Cannabis dependence, continuous use
大麻依存、挿間的使用	Cannabis dependence, episodic use
大麻依存、寛解期	Cannabis dependence, in remission
大麻依存、使用の詳細不明	Cannabis dependence, unspecified use
コカイン嗜癖	Cocaine addiction
コカイン依存、持続的使用	Cocaine dependence, continuous use
コカイン依存、挿間的使用	Cocaine dependence, episodic use
コカイン依存、寛解期	Cocaine dependence, in remission
コカイン依存、使用の詳細不明	Cocaine dependence, unspecified use
依存、嗜癖性	Dependence addictive
薬物依存 (NOS)	Dependence drug (NOS)
依存、非嗜癖性	Dependence non-addictive
アンフェタミン依存	Dependence on amphetamines
大麻依存	Dependence on cannabis
コカイン依存	Dependence on cocaine
マリファナ依存	Dependence on marijuana
アヘン剤依存	Dependence on opiates

<p> トランキライザー依存 揮発性亜硝酸塩依存 揮発性溶剤依存 精神依存 薬物嗜癖 薬物依存 薬物依存 NOS 薬物依存、バルビツレート型 薬物依存、モルヒネ型 薬物身体依存 薬物精神依存 薬物依存、詳細不明 薬物使用の習慣 幻覚薬依存 幻覚薬依存、持続的使用 幻覚薬依存、挿間的使用 幻覚薬依存、寛解期 幻覚薬依存、使用の詳細不明 ヘロイン嗜癖 アヘン類依存 アヘン類依存、持続的使用 アヘン類依存、挿間的使用 アヘン類依存、寛解期 アヘン類依存、使用の詳細不明 アヘン嗜癖 詳細不明の薬物依存、持続的使用 詳細不明の薬物依存、挿間的使用 詳細不明の薬物依存、寛解期 詳細不明の薬物依存、使用の詳細不明 薬物渴望 薬物探索行動 アヘン剤依存再発 鎮痛薬依存 多剤依存 </p>	<p> Dependence on tranquillisers Dependence on volatile nitrites Dependence on volatile solvents Dependence psychological Drug addiction Drug dependence Drug dependence NOS Drug dependence of barbiturate type Drug dependence of morphine type Drug dependence physical Drug dependence psychic Drug dependence, unspecified Drug habituating Hallucinogen dependence Hallucinogen dependence, continuous use Hallucinogen dependence, episodic use Hallucinogen dependence, in remission Hallucinogen dependence, unspecified use Heroin addiction Opioid type dependence Opioid type dependence, continuous use Opioid type dependence, episodic use Opioid type dependence, in remission Opioid type dependence, unspecified use Opium addiction Unspecified drug dependence, continuous use Unspecified drug dependence, episodic use Unspecified drug dependence, in remission Unspecified drug dependence, unspecified use Drug craving Drug seeking behaviour Opiate dependency relapse Analgesic drug dependence Polydrug dependence </p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 23.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度 （令和3年1月集計）	●ベンゾジアゼピン依存	対象薬剤なし	-

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類 （ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)