

意見書

平成 27 年 3 月 5 日

独立行政法人国立循環器病研究センター病院長
内 藤 博 昭 殿

独立行政法人国立病院機構
静岡てんかん・神経医療センター
院長 井上 有史



平成 27 年 2 月 6 日付小原法律特許事務所よりのお問い合わせに、下記回答させていただきます。

1 クロナゼパム(ランドセンまたはリボリトール)の有効性・安全性について

(1) 貴病院でのクロナゼパムの処方実績・頻度をご教示ください。

2013 年度には 509 名の患者に使用している。これは抗てんかん薬使用延べ患者の 3.7%である (併用処方を含む)。使用頻度としては、バルプロ酸、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ラモトリギン、クロバザム、レベチラセタム、ゾニサミドについて多い。

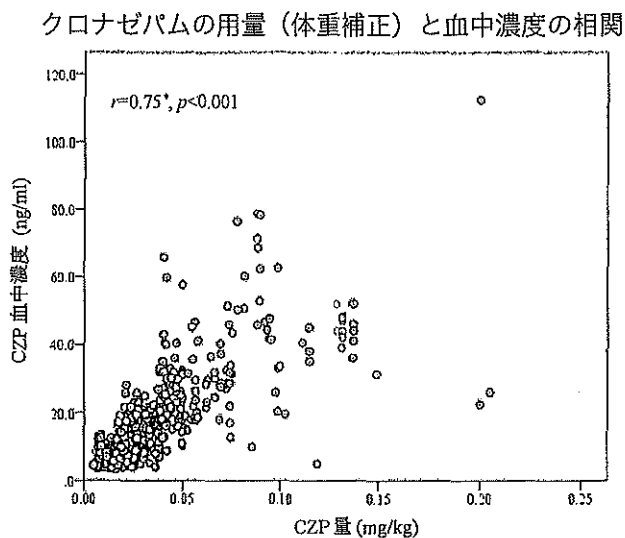
(2) 貴病院ではどのような患者に対してクロナゼパムを処方していますか。

当院ではてんかん患者に対するてんかん発作を標的とした処方がほとんどである。

(3) 投与量の調整方法について、副作用との関係、一般的な安全性の観点からご教示ください。

添付文書に記載されている用法・用量 (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) を遵守していれば一般的な安全性は確保できると思われる。参考までに当センターでクロナゼパムの血中濃度を測定した 242 名の成人てんかん患者の投与量と濃度の相関をみると、良好な相関関係が認められる。患者個々で血中濃度が大きく変動し、それが原因で副作用を起こす可能性は少ないと考えられる。CZP は CYP3A4、NAT

などで代謝されると報告されているが、分布図を見る限り、特異体質で血中濃度が急上昇する可能性はほとんどないと思われる。



(3) ベンゾジアゼピン薬物であることを理由として特に配慮することはありますか。

一部のてんかん発作（レノックス・ガストー症候群における強直発作など）では、他のベンゾジアゼピンと同様に耐性が生じて発作が再発してくるため、そのような場合には減量あるいは他剤への切り替えを心がけている。その他のてんかん発作では他の抗てんかん薬と同様の扱いであり、特別な配慮は必要ない。

(4) クロナゼパムはてんかん治療で広く用いられている薬剤と言えるでしょうか。

上記の通り当院では9番目に多く使用され、ベンゾジアゼピン系ではクロバザムに次いでいる。当院は標準的なてんかん薬物治療を行っており、他の医療機関と使用頻度に大差はないと思われる。

(5) クロナゼパムはてんかん治療以外にどのような疾患や病態に投与されますか。

日本での適応は小型（運動）発作、精神運動発作、自律神経発作であるが、海外では、パニック障害（DSM-IV によれば下記のうち4つ以上の症状を有する：1）動悸、心悸亢進、または心拍数の増加、2）発汗3）身ぶるい、またはふるえ、4）息切れ感、または息苦しさ、5）窒息感、6）胸痛、または胸部の不快感、7）吐きけ、または腹部の不快感、8）めまい感、ふらつく感じ、頭が軽くなる感じ、または気が遠くなる感じ、9）現実感の消失、または離人症状（自分ではない感じ）、10）とんでもないことをしたり、気が狂うのではないかという恐怖、11）死ぬのではないかという

恐怖、12) 異常感覚 (感覚麻痺、またはうずき感)、13) 冷感、または熱感) にも適応がある。日本では適応外使用が REM 睡眠行動異常症で認められている (厚労省 保医発 0928 第 1 号 23.9.28 付通知)。なお、「今日の治療薬 2015」(南江堂) 876 頁には、適応外使用として、気分安定薬、ミオクローヌス症状、しびれ、むずむず脚症候群、本態性振戦、癌性疼痛の記載が、「治療薬マニュアル 2015」(医学書院) 300 頁には振戦、片側バリスム、ミオクローヌスの記載がある。

2 クロナゼパムの副作用

(1) 主な副作用について、概略をご教示ください。

概略については添付文書を参照。当院では、特に眠気、沈静、ふらつき、唾液分泌過多などを詳しく説明することが多い。また、離脱症状 (けいれん発作、譫妄、不安など) を避けるため、患者がやめたいと言ってきた場合には急に中断しないよう指導する。薬剤指導の面からは、投与初期の副作用として眠気やふらつきなどが生じる可能性がある旨を説明し、また本剤の半減期は比較的長いため (単回投与で 24 時間以上)、高齢者には慎重な用量設定を心がけ、転倒などに注意するよう説明している。妊娠可能な女性および妊婦にはさらなる指導を行う。

(2) 先生の受け持たれた患者でるい瘦の副作用が出現したことはありますか。

ない。

(3) クロナゼパムを投与する際、るい瘦の副作用の説明義務があるといえますか。

通常は 0.1%未満の副作用まであえて説明することはない。体重減少とともに体重増加もあり、また食欲不振とともに亢進もありうるため、体調に何らかの変化があれば申告するよという一般的な説明に含まれると考える。

3 クロナゼパムの長期投与について

(1) クロナゼパムを長期 (1 年以上) 投与した事例がどの程度ありますか。

通常、てんかん治療は長期に及ぶため、発作に対して効果がみられた場合には、投与初期に急性の副作用 (眠気など) で中止せざるを得なかった患者を除くと、使用期間は長い (1 年以上)。

(2) 長期投与が必要となる理由をご教示ください。

抗てんかん薬は、一旦有効性が認められた場合には、発作抑制を維持するために複数年以上の長期投与を行う。

(3) ベンゾジアゼピン系薬剤であることの配慮についてご教示ください。特に一部ガイドラインなどではベンゾジアゼピン系薬剤については長期投与を避けるべきとの記載があることに鑑みお答えください。

もっとも問題となるのは、一部症例（上述）での発作に対する耐性の発現と急激な中断による離脱症状・発作の増悪のリスクである。これはすべてのベンゾジアゼピン系薬剤に共通する。このため、耐性の発現に留意し、忘薬しないよう指導する。また、患者が減量を希望した場合には、自主判断で急激に減量しないように指導する。

てんかんのガイドラインにベンゾジアゼピン系薬剤の長期投与を避けるべきという記載があることは認知していない（例えば、日本神経学会や日本てんかん学会のガイドライン）。

(4) クロナゼパムの「常用量依存」の症例の経験がありますか。もしございましたら、症状の概略をご教示ください。

精神依存としての常用量依存の経験はない。

(5) クロナゼパムの「依存」のリスクについてもお考えをお示しください。

依存が生じるということで議論されることは少ないが、てんかん発作に対する耐性の発現と急激な中断による離脱症状・発作の増悪がリスクとして注意すべき点であると考えます。

4 クロナゼパムのジアゼパム換算について

(1) クロナゼパムの投与量の管理においてジアゼパム換算を用いたことがございますか。

当センターでジアゼパム換算を用いてベンゾジアゼピン系薬物の用量設定・調整を行うことは実際上ない。

(2) (1) で用いたことがないとすれば、てんかん治療においてジアゼパム換算を用いない理由を、「ジアゼパム換算で投与量を管理すること」及び「ベンゾジアゼピン系薬剤の依存症発症の閾値をジアゼパム換算で 2700mg とする基準」の妥当性に鑑みお答えください。

クロナゼパムの抗てんかん薬としての有効量および有効血中濃度に明確な指標はないが、成人・小児ともに 15-70ng/ml の範囲と報告されており (Epilepsia 49: 1239-76, 2008)、当センターの患者群も同様の傾向を認めている。この血中濃度を指標として投与量を管理することが一般的であり (当該量以下で奏功する場合はその量で維持する)、ジアゼパム換算で管理することは通常ない。

クロナゼパムを抗てんかん薬として使用する場合、経験的には、ジアゼパム 5mg とクロナゼパム 0.5-1mg がほぼ等価である。なお、クロナゼパムは特にミオクロニー発作に著効するため、この発作に関して代替のベンゾジアゼピン系剤を考慮することはほとんどない。

「ジアゼパム換算で 2700mg を基準とする」ことは、仮にクロナゼパム 4mg を連日投与した場合、わずか 67.5 日～135 日で到達してしまうことになるため、数年以上にわたるてんかん治療においては非現実的な基準である。

5 クロナゼパムの減量の方法について クロナゼパム投与患者の一般的な減薬方法を、根拠となるガイドラインや代替薬の点からご教示ください。

抗てんかん薬の減量に関するガイドラインとしては、処方漸減する (日本てんかん学会)、抗てんかん薬の減量速度を推奨できる確かなエビデンスはない (日本神経学会) とあり、具体的な指標はない。

急な減薬が離脱症状、発作の増悪を引き起こすことがあるため、慎重に行う。一般的に外来で減薬を行う場合は、1～3ヶ月ごとに 0.5-1mg/日ずつ慎重に減量する。

急激に減量せざるを得ない場合には、クロバザム、ロフラゼブ酸エチル、クロラゼブ酸などに代替する。

以上