

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ン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ヵ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