

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 342

目次

1. 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	3
2. 最適使用推進ガイドラインについて	10
3. 重要な副作用等に関する情報	15
■ 硫酸アルミニウムカリウム水和物・タンニン酸	15
4. 使用上の注意の改訂について（その283） ラモトリギン 他（37件）	18
5. 市販直後調査の対象品目一覧	31

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報を基に、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。医薬品・医療機器等安全性情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

配信一覧はコチラ



PMDAメディアナビでどこよりも早く安全性情報を入手
できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信
しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



登録は
コチラ



平成29年（2017年）4月
厚生労働省医薬・生活衛生局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2756

（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	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	㊦	催眠鎮静薬，抗不安薬及び抗てんかん薬のうち，依存性関連の副作用が添付文書に記載されている医薬品について，国内副作用報告の集積状況，国内ガイドライン等に基づき，依存性等の安全性を検討し，今般，「使用上の注意」の改訂を行いましたので，その内容及びこれらの医薬品を使用する際に注意すべき点等について紹介します。	3
2	最適使用推進ガイドラインについて		「経済財政運営と改革の基本方針2016」において，社会保障分野の改革の取組として，革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受け，革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしましたので，その内容について紹介します。	10
3	硫酸アルミニウムカリウム水和物・タンニン酸	㊦ ㊧	平成29年3月21日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について，改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。	15
4	ラモトリギン 他（37件）	㊦	使用上の注意の改訂について（その283）	18
5	市販直後調査の対象品目一覧		平成29年2月末日現在，市販直後調査の対象品目を紹介します。	31

㊦：緊急安全性情報の配布 ㊧：安全性速報の配布 ㊨：使用上の注意の改訂 ㊩：症例の紹介

厚生労働大臣への副作用等報告は，医薬関係者の業務です。

医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者は，医薬品，医療機器や再生医療等製品による副作用，感染症，不具合を知ったときは，直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお，薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として，副作用等を報告することが求められています。

1

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

1. はじめに

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ます。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します。本邦では，昭和36年3月にクロルジアゼポキシドが承認されて以降，多くのBZ受容体作動薬が催眠鎮静薬及び抗不安薬として承認されています。

BZ受容体作動薬では，大量連用により薬物依存を生じることがあることが知られており，多くの場合，添付文書の「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ます。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ましたが，そのほとんどが大量，長期連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に長期間，大量投与した場合のみ出現するとの考え方¹⁾が影響していると考えられます。しかしながら，1980年代になりBZ受容体作動薬の依存性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ます¹⁾。

このような状況を踏まえ，催眠鎮静薬，抗不安薬及び抗てんかん薬のうち，依存性関連の副作用が添付文書に記載されている医薬品（表1参照）について，国内副作用報告の集積状況，依存及び離脱症状に関する文献及び国内ガイドラインに基づき，依存性等の安全性を検討しました。

その結果，「使用上の注意」改訂を製造販売業者に対して指示することが適切と判断したことから，平成29年3月17日に開催された平成28年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会²⁾での検討後，平成29年3月21日に「使用上の注意」改訂を指示しました。³⁾ 本稿では，今般の「使用上の注意」の改訂内容及びこれらの医薬品を使用する際に注意すべき点等について紹介します。

表1 依存性関連の副作用が添付文書に記載されている催眠鎮静薬¹、抗不安薬及び抗てんかん薬

(1) ベンゾジアゼピン受容体作動薬（催眠鎮静薬・抗不安薬）	(2) ベンゾジアゼピン受容体作動薬（抗てんかん薬）
ゾピクロン	ジアゼパム（坐剤）
エスゾピクロン	クロナゼパム
ゾルピデム酒石酸塩	クロバザム
オキサゾラム	ミダゾラム（てんかん重積状態の効能を有する製剤）
クロラゼブ酸二カリウム	
クロルジアゼポキシド	
ジアゼパム（経口剤，注射剤 ² ）	(3) バルビツール酸系薬剤（催眠鎮静薬・抗不安薬）
アルプラゾラム	アモバルビタール
クロキサゾラム	セコバルビタールナトリウム
クロチアゼパム	ペントバルビタールカルシウム
フルジアゼパム	フェノバルビタール（経口剤） ²
エチゾラム	フェノバルビタールナトリウム（坐剤） ²
エスタゾラム	
クアゼパム	(4) バルビツール酸系薬剤（抗てんかん薬）
トリアゾラム	フェノバルビタール（注射剤）
ニメタゼパム	フェノバルビタールナトリウム（注射剤）
ハロキサゾラム	プリミドン
フルタゾラム	フェニトイン・フェノバルビタール
メダゼパム	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン
ロラゼパム	
フルトプラゼパム	(5) 非バルビツール酸系薬剤（催眠鎮静薬・抗不安薬）
ブロマゼパム（経口剤）	トリクロホスナトリウム
メキサゾラム	ブロモバレリル尿素
ロフラゼブ酸エチル	
フルニトラゼパム（経口剤）	(6) 非バルビツール酸系薬剤（抗てんかん薬）
フルラゼパム塩酸塩	抱水クロラール
ブロチゾラム	
リルマザホン塩酸塩水和物	
ロルメタゼパム	
ニトラゼパム ²	

¹ 「不眠症」又は「睡眠障害」のいずれかを適応症に含む医薬品

² 抗てんかん薬としての効能も有する薬剤

2. 催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の依存性等に関する調査結果と添付文書改訂

販売開始から平成28年6月30日までに製造販売業者が入手した国内における重篤及び非重篤の依存及び離脱症状等に関連する事象（以下、依存関連事象）を集計した結果、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件、アルプラゾラム171例179件、トリアゾラム158例163件、ゾルピデム酒石酸塩126例129件、クロチアゼパム118例121件及びロフラゼプ酸エチル64例74件であり、いずれもBZ受容体作動薬でした。また、バルビツール酸（BA）系薬剤及び非BA系薬剤では、依存関連事象の報告は少なく、その中で最も報告数が多い成分はペントバルビタールカルシウム15例17件でした。

国内副作用報告において、1日投与量が承認用量範囲内の症例は計473例であり、それらのうち、投与期間が明確になっている症例は116例であり、投与期間が14日以内の症例が15例、15日以上症例が101例でした。一方、1日投与量が承認用量を超えていた症例は計442例であり、それらのうち、投与期間が明確になっている症例は54例であり、投与期間が14日以内の症例が41例、15日以上症例が13例でした。なお、承認用量を超えていた症例計442例のうち、「企图的過量投与」及び「企图的製品誤用」の副作用/有害事象名（MedDRA-PT）を含む症例が369例でした。

これらの副作用報告、依存及び離脱症状等に関する総説及び国内ガイドラインの記載内容を踏まえ、以下の①～⑥の改訂が必要と判断しました。

- ①BZ受容体作動薬の長期間の服用により身体依存が形成され、減量や中止時に離脱症状があらわれることがあり、依存形成の機序としてGABA_A受容体 α 1サブユニットの関与が想定されることから、長期投与のおそれがある、あるいは長期投与が想定される催眠鎮静薬、抗不安薬又は抗てんかん薬として使用されるBZ受容体作動薬の「重大な副作用」の項に「依存性」があらわれる旨を注意喚起する。
- ②BZ受容体作動薬において、依存は「大量連用」に限らず、承認用量の範囲内においても「連用」により形成されることから、依存があらわれる場合の注意喚起を「大量連用により」から「連用により」に、離脱症状があらわれる場合の注意喚起を「大量投与又は連用中における」から「連用中における」に変更する。
- ③BA結合部位に結合するすべてのBA系薬剤に依存形成が起こり得ると考えられることから、催眠鎮静薬、抗不安薬又は抗てんかん薬として使用されるすべてのBA系薬剤の「重大な副作用」の項に「薬物依存」があらわれる旨を注意喚起する。
- ④非BA系薬剤のクロラール類及びプロモバレリル尿素も依存を形成するとされていることから、離脱症状があらわれる場合の注意喚起を「大量投与又は連用中」から「連用中」に変更する。
- ⑤BZ受容体作動薬及びBA系薬剤の「重大な副作用」の項の「依存性もしくは薬物依存」に、「用量及び使用期間に注意し慎重に投与する」旨を追記する。
- ⑥催眠鎮静薬及び抗不安薬としての効能をもち、長期投与のおそれがあるBZ受容体作動薬、BA系薬剤及び非BA系薬剤について、長期投与により形成され得る依存を事前に回避できるように、「重要な基本的注意」の項に「漫然とした継続投与による長期使用を避ける」旨及び「本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討する」旨を追記する。

また、BZ受容体作動薬において、統合失調症等の精神障害者への投与により、奇異反応に相当する

刺激興奮，錯乱等の副作用があらわれると注意喚起されていますが，これらの副作用はあらゆる投与患者であらわれる可能性があるため，「統合失調症等の精神障害者」等の記載を削除することが適切と判断しました。

なお，平成29年3月21日付の使用上の注意の改訂箇所は本号の「4. 使用上の注意の改訂について（その283）（P18）」を参照してください。

3. 催眠鎮静薬，抗不安薬又は抗てんかん薬を使用する際に注意すべき事項

BZ受容体作動薬に代表される催眠鎮静薬，抗不安薬及び抗てんかん薬は，用量のみならず使用期間にも注意して適正に使用することで，期待される有効性と安全性が確保される薬剤です。

これまで，大量連用による依存性及び離脱症状を添付文書にて注意喚起してきましたが，承認用量の範囲内においても，これらの医薬品の連用により依存関連の副作用が発現した症例が報告されていることを踏まえ，これらの依存性がある医薬品を使用する際には，最新の添付文書等を十分確認の上，表2に示す注意事項にご留意いただくとともに，患者の適切な服薬管理，服薬指導をしていただくようお願いいたします。⁴⁾

表2

-
- 承認用量の範囲内においても，連用により薬物依存が生じることがあるので，
 - ①用量及び使用期間に注意し，慎重に投与すること。
 - ②催眠鎮静薬又は抗不安薬として使用する場合には，漫然とした継続投与による長期使用を避けること。投与を継続する場合には，治療上の必要性を検討すること。
 - 承認用量の範囲内においても，連用中における投与量の急激な減少又は投与の中止により，原疾患の悪化や離脱症状があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。
 - ベンゾジアゼピン受容体作動薬については，統合失調症患者や高齢者に限らず，刺激興奮，錯乱等があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。
-

4. 症例概要

症例1 エチゾラム

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 30代	社交不安 障害	1 mg 603日間 ↓ 2 mgに増量 556日間 ↓ 中止 ↓ 2 mg 中止約3日 後から投与 再開, 投与 期間不明	<p>けいれん発作</p> <p>投与7ヵ月前頃から朝吐き気あり。口の中の皮がむけてくる。1日中頭痛, 熱感あり。やる気が出ず, 体がだるく, イライラする。不安。考えがまとまらない。憂鬱, もの悲しい, 気が沈む。朝食前は吐き気がひどく, ここ最近では朝食をとってない。夜は食欲がある。休日の朝は吐き気はない。</p> <p>投与開始日 当院初診。社交不安障害の診断で, 本剤, スルピリド (50mg/日), ジアスターゼ配合剤1カプセル/日を投与開始。</p> <p>投与15日目 本剤服用時は「かなり楽である」とのこと。</p> <p>投与34日目 本剤服用時は「だいぶ楽である」とのことで, 本剤をその後561日 (投与594日目)迄連続投与。</p> <p>投与604日目 「調子悪い, 仕事中は誰とも話したくなくなる」「食事も急に食べたくなくなる」と訴えたため, 本剤 (1 mg), スルピリド (50mg/日), ジアスターゼ配合剤1カプセル/日に, 本剤 (0.5mg×2錠/日)を追加。</p> <p>投与622日目 来院。本剤服用時は「だいぶ楽である」とのことで, 本剤 (1 mg), スルピリド (50mg) 1錠, ジアスターゼ配合剤1カプセル/日に, 本剤 (0.5mg×2錠/日)を投与1159日目まで投与。その後は本剤が切れていたため服用せず。</p> <p>投与1162日目 定期的受診にて, 外来待合室にて大発作を起こした。イスに座った状態で奇声を発し, イスから立ち上がった後に意識を失い, 側の机に頭をぶつけたまま倒れ, 3分間ほどけいれんし, 手足をバタつかせた。その後何回も深呼吸をくり返しながらもうろう状態となり, 立ち上がろうとしたりした。10分位その状態が続いたためベッドへ寝かせた。その後, 咳きこみながらも意識もうろうとしてウロウロ歩こうとしたため, ベッドへ戻らせる。吐気, 嘔吐が数回あったが, 朝何も食べてなかったらしく吐いたのは粘液だけであった。約1時間で正気にもどったが, ボーッとほするが, 頭痛は軽いとのこと。強直間代発作であった。昨夜は吐き気がおさまらなくて救急で近医へ行き吐き気止めをもらってきたとのこと。過去にてんかん発作を起したという既往歴はない。けいれんから覚めたため同じ処方再開。本剤 (1 mg) 1錠, スルピリド (50mg) 1錠, ジアスターゼ配合剤1カプセル/日に, 本剤 (0.5mg×2錠/日)を投与。</p> <p>投与1163日目 脳波検査やMRIをするため近医を紹介したが, 検査未施行で帰宅。けいれん発作回復。</p>
<p>臨床検査値</p> <p>臨床検査値はありません。</p>				
<p>併用被疑薬：スルピリド 併用薬：ジアスターゼ配合剤</p>				

症例2 ゾルピデム酒石酸塩

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
	女 ・ 40代	不眠症 (潰瘍性大腸 炎, 不安, し びれ, 大腸手 術, 腸瘻造設)	5 mg + 5 mg頓服 約43日間 ↓ (約12日間休 薬) ↓ 10mg 80日間 ↓ 5 mg 約15日間 ↓ (約57日間休 薬) ↓ 10mg 1日間	睡眠薬依存症 投与約5年半前 投与118日前 投与約2日前 投与開始日 日付不明 投与13日目 投与27日目 投与約43日目 (本剤休薬) 投与約50日目 投与55日目 (本剤再開) 投与83日目 投与104日目 投与105日目 日付不明 投与約4ヵ月目 投与約4ヵ月目 日付不明 投与約4ヵ月半日 投与約5ヵ月目 (本剤休薬) 投与208日目 (本剤再開・ 中止) 中止約29日後	大腸亜全摘術, 回腸人工肛門施行。その合併症で不調が生じたと自覚し, 以後医療処置や医薬品について過度の不安を示すようになった。 A院内科にて, 不眠に対してゾピクロン7.5mg/日投与開始。 数日しか効果の実感を持たず, ゾピクロン投与中止。 B院精神科にて, 不眠に対して本剤5 mg/日投与開始。 本剤5 mg/日を頓用で追加。 不眠に対してロルメタゼパム1 mg/日投与開始。 不安に対してジアゼパム2 mg/日投与開始。 睡眠薬の内服で不眠が改善したものの「睡眠薬に頼りたくない, やめたい」との思いから, 全ての向精神薬(本剤, ロルメタゼパム, ジアゼパム)を自己中断。 1週間程内服を中止できたが, 不眠は内服開始前よりも悪化し(反跳現象), 頭痛, 羞明, 気分不快といった退薬症候も一過性に出現。中止前の内服薬を再開(ロルメタゼパム, ジアゼパム)したが, 2~3時間程度しか眠れず, 以前ほど不眠が改善しなかった。 効果不十分のため, 本剤10mg/日追加。 エチゾラム0.5mg頓用投与開始。 ジアゼパム2 mg頓用として追加。 トリアゾラム0.25mg頓用で投与開始。 エチゾラム投与中止。 トリアゾラム投与中止。 不眠時の頓用薬などを自己調整により, 医師の指示量よりも多い量で使用するようになった。それでも不眠の改善が得られなかった。 エチゾラム3 mg頓用で投与再開。 C院精神科初診時現症: 意識は清明。一見落ち着いた態度であったが, 睡眠薬の使用への後悔を述べて突然涙することがあるなど, 不安が強かった。患者の申告による受診直前の平均睡眠時間は2時間程度で, 時に全く眠れない日もあった。病歴・問診から精神依存, 耐性, 離脱症状, 睡眠薬の中止や制限の不成功が明らかであり, 睡眠薬依存症と診断した。不眠については, 症状の経過や病前性格から神経症性不眠と判断した。クロルプロマジン塩酸塩12.5mg/日を併用しながら, 睡眠薬を漸減(本剤5 mg/日)したところ, 睡眠薬の減量は可能であったが, 中止することはできなかった。以後クロルプロマジン塩酸塩を25-37.5mg/日に漸増し, 本剤, ロルメタゼパムを順次漸減中止したが, 漸減期間に退薬症候の出現はなかった。 睡眠薬の中止を試みた時に不眠が再燃し, 不眠時薬として本剤10mg/日を再度使用したが, 特別な副作用はなかった。 睡眠薬依存症は軽快。最終的にジアゼパム5 mg/日, クロルプロマジン塩酸塩37.5mg/日, フルニトラゼパム1.5mg/日にて7時間程度の安定した睡眠が得られた。	軽快
併用薬: ゾピクロン, ロルメタゼパム, ジアゼパム, エチゾラム, トリアゾラム, クロルプロマジン塩酸塩, 酪酸菌配合剤						

5. おわりに

医療関係者は、今回の改訂の主旨をご理解いただくとともに、引き続き、催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の適正使用にご協力をお願いいたします。また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から「PMDAからの医薬品適正使用のお願い（医療従事者向け）：ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について」⁵⁾が発出されておりますので、適宜ご参照いただきますようお願いいたします。

<参考>

- 1) 薬局 2015 ; 66(12) : 2949-2954
- 2) 平成28年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会（平成29年3月17日開催）
資料1-4
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000156310.html>
- 3) 「使用上の注意」の改訂について（平成29年3月21日付薬生安発0321第1号）
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000155824.pdf>
- 4) 催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）（平成29年3月21日付薬生安発0321第2号及び第3号）
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000155825.pdf>
- 5) PMDAからの医薬品適正使用のお願い（医療従事者向け）：ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について
<https://www.pmda.go.jp/files/000217046.pdf>