

2017（平成 29）年 11 月 1 日

厚生労働大臣 加藤勝信 殿

ベンゾジアゼピン系薬物の「使用上の注意」改訂に対する意見書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4F

TEL. 03-3350-0607 FAX. 03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

当会議は、2015 年 10 月 28 日付「ベンゾジアゼピン系薬物に関する要望書」（以下「要望書」）において、厚生労働省に対し、常用量（承認用量）依存症と離脱症状の警告欄への明記、処方継続期間の制限等を内容とする添付文書の改訂の指導等を要望した。

要望書提出から 1 年 5 ヶ月が経過した 2017 年 3 月 21 日、厚生労働省は、ベンゾジアゼピン受容体作動薬等（以下「ベンゾジアゼピン系薬物」という。）について、製薬企業に対して添付文書の「使用上の注意」改訂を指示するとともに（薬生安発 0321 第 1 号。以下「本通知」という。）、医師会・医学会及び関係行政機関に対してその周知を依頼した（薬生安発 0321 第 2 号、同 0321 第 3 号。以下これらを合わせて「周知依頼」という。）。

周知依頼によれば、本通知による使用上の注意改訂は、ベンゾジアゼピン系薬物について、大量連用の場合だけでなく、常用量（承認用量）服用の場合においても連用により薬物依存が生じうるために行われたものである。

しかしながら、後に詳述するとおり、本通知の対応は未だ不十分なものと言わざるを得ない。そこで、当会議は、本意見書において改めて厚生労働省に対し以下のとおり意見を述べる。

1 意見の趣旨

ベンゾジアゼピン系薬物の添付文書について、以下のとおり改訂するよう指導すべきである。

(1) 連用による薬物依存が「承認用量の範囲内においても」生じうることを明示した上で、「使用上の注意」欄ではなく「警告」欄に記載すること。

(2) 以下の 2 点を「使用上の注意」欄に記載すること。

①連用により、高齢者における、認知症や転倒による骨折のリスクが増加

すること。

②多剤併用によって薬物依存のリスクが高まること。

(3) 「用法・用量」欄を改訂し、使用期間（処方継続期間）を原則として4週間以内に限定すること。

2 意見の理由

(1) 承認用量による薬物依存（意見の趣旨(1)）

従前、ベンゾジアゼピン系薬物について薬物依存が生じるのは、常用量（承認用量）を超えた「大量連用」の場合であると考えられ、各医薬品の添付文書においても「大量連用により」との文言が記載されたものが多かった。

この点について、周知依頼が常用量依存の可能性を明確に示したことについては評価できる。

ところが、本通知別紙の添付文書の具体的記載例は以下のとおりであり（下線当会議）、この記載例では、単に「大量」という文字が削除されたのみであって、「常用量（承認用量）の範囲内においても」薬物依存が生じうることの明確な注意喚起とはなっていない。

【医薬品名】 ロラゼパム

 ロルメタゼパム

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項に

「連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。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こと。」

を追記し、[副作用] の「重大な副作用」の項の依存性に関する記載を「依存性：

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の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。」

と改め・・・（以下省略）」

したがって、具体的記載例を修正し「承認用量の範囲内においても」と

の文言を明確に記載するよう、改訂指示を行う必要がある。

また、ベンゾジアゼピン系薬物の薬物依存は、個人差はあるものの、まれに「極めて重篤かつ非可逆的な副作用」と評価すべきケースもあることから、「使用上の注意」欄ではなく、「警告」欄に記載される必要がある。

なお、今回注意喚起された常用量（承認用量）依存については、1ヵ月以上服用を継続した患者の半数に現れることが最近のレビューで紹介されている¹。

(2) 連用により薬物依存以外のリスクも増加すること（意見の趣旨(2)①）

本通知は、「連用」によって薬物依存が生じうることを明記した点については評価できる。

しかし、近時、ベンゾジアゼピン系薬物の連用により、高齢者における認知症^{2,3,4}や転倒による骨折⁵のリスクが増大するといった危険性も指摘されている。

連用による問題として、薬物依存の可能性だけでなく、上記リスクが高まる点についても「使用上の注意」欄に明記される必要がある。

(3) 多剤併用により薬物依存のリスクが高まること（意見の趣旨(2)②）

本通知を受けて、PMDAは医療従事者向けに「PMDAからの医薬品適正使用のお願い（ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について）」を作成した⁶。同文書においては、「多剤併用により依存形成のリスクが高まります」との記載がされ、多剤併用の危険性についても適切に触れられている。

ところが、各医薬品の添付文書に関する具体的な改訂文言が記載された本通知別紙には、多剤併用による依存リスク増大に関する指導は一切な

¹ Michael Soyka, M.D. Treatment of Benzodiazepine Dependence. N Engl J Med. 2017 ;376:1147-57.

² Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. ; Cognitive effects of longterm benzodiazepine use: a meta-analysis. CNS Drugs 2004;18(1):37-48.

³ Zhong G et.al ; Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2015 ; 10(5): e0127836 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127836>

⁴ Chen PL et al. ; Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. PLoS ONE 7(11):e49113 · November 2012
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049113>

⁵ Sterke CS et al. ; New insights: dose response relationship between psychotropic drugs and falls: a study in nursing home residents with dementia. Journal of Clinical Pharmacology 2012;52(6):947-55.

⁶ <http://www.pmda.go.jp/files/000217046.pdf>

れていない。

ベンゾジアゼピン系薬物同士の併用処方には科学的根拠がなく、副作用のリスクが高くなることは要望書で指摘したとおりであり、この点についても明確に「使用上の注意」欄に記載するよう指導すべきである。

(4) 処方継続期間を4週間以内に制限すること（意見の趣旨(3)）

海外では、服用直後から薬物耐性が発現するために短期間を超える有効性、安全性は確認されていないとして^{1,7,8,9,10}、すでに1980年代から、ベンゾジアゼピン系薬物の処方継続期間を短期間（2～4週間）に制限してきた^{9,10}。

そして、平成29年2月28日付PMDAの調査結果報告書¹¹にも記載されているとおり、現在、海外規制当局は、以下のとおりベンゾジアゼピン系薬物の処方継続期間を概ね数週間に限定している。

- ①イギリス：最長4週間に制限
- ②フランス：不眠治療には4週間、不安治療には1～2週間に限定
- ③カナダ：1～2週間とするよう推奨
- ④デンマーク：不眠治療には1～2週間、不安治療には4週間とするよう推奨

当会議も、要望書において、処方期間の継続に制限を設けるよう厚労省に求めた。

ところが、本通知では、なんら具体的な期間を明示することなく、単に「漫然とした継続投与による長期使用を避けること」という抽象的な注意喚起がなされるにとどまっている。かかる抽象的な記載では、投与開始後いかなる時期から「長期」あるいは「連用」にあたるかの判断について、個々の医師の感覚に委ねるに等しい。また、「漫然と」という文字が入ることによって、医師が必要と認めている限り長期連用しても問題がないか

⁷ Committee on the Review of Medicines ” Systematic review of the benzodiazepine s” Br Med J 280 (6218): 910-2. (March 29, 1980)

⁸ Haute Autoritede Sante: Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite

⁹ MHRA HP: Current Problems in Pharmacovigilance: Number 21 (pages 1-4) January 1988

¹⁰ Authority of The Minister of National Health and Welfare, The Effects of Tranquillization: Benzodiazepine Use in Canada, 1982

¹¹ <https://www.pmda.go.jp/files/000217061.pdf>

のような印象を与えかねない。

そこで、日本においても、海外規制当局と同様、ベンゾジアゼピン系薬物の添付文書には、具体的な処方制限期間（少なくとも推奨処方期間）を明示するよう、更なる規制を行うべきである。

そして、常用量依存等のリスクを回避するために、極めて慎重な処方を促す英国¹²をはじめ、前記 PMDA の調査結果報告書に記載された海外規制当局による処方期間制限の状況等に鑑みれば、我が国においても原則として4週間を超える継続処方を制限するべきである。

(5) 要望書における要望事項

当会議は、要望書において、上記以外にも厚労省に対して下記の要望を行っているところ、当該要望事項に対しても速やかに対応するよう強く求める。

記

- ① 関係各企業に対して、ジアゼパムの力価との等価換算値を添付文書に記載するよう指導すること
- ② 関係各企業に対して、患者の自己決定権を保障するための情報を積極的に告知するよう指導すること
- ③ 薬剤情報提供文書にベンゾジアゼピン系薬物の依存症が必ず記載されるための適切な施策を講ずること
- ④ 平成 26 年度「依存症治療拠点機関設置運営事業」において指定された全国拠点機関及び5つの依存症治療拠点機関に、ベンゾジアゼピン系薬物依存症に特化した部門を設置して専門的な治療や研究を実施させるとともに、少なくとも各県に1医療機関をベンゾジアゼピン系薬物依存の専門的治療を実施できる治療拠点機関として指定すること

3 最後に

ベンゾジアゼピン系薬物の問題は、連用による薬物依存等にとどまらない。レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた薬物過量服用による入院に関する調査では、63.1%の患者に入院前にベンゾジアゼピン系薬物が処方されていたことが報告されている¹³。

¹² NHS Ipswich and East Suffolk Clinical Commissioning Group: Guidelines for the Prescribing of Benzodiazepines and Z-Drugs
<http://www.ipswichandeastsuffolkccg.nhs.uk>

¹³ Yasuyuki Okumura et. al “Epidemiology of overdose episodes from the period prior to hospitalization for drug poisoning until discharge in Japan : An explorat

また、日本の単位人口当たりのベンゾジアゼピン系薬物の使用量は世界最多である可能性が高いと指摘されている¹⁴。

このように、我が国におけるベンゾジアゼピン系薬物をめぐる問題は極めて深刻であり、厚労省においては、具体的かつ実効的な規制が求められる。

他方で、フィンランドで始まった、投薬を極力避けて対話によって治療を行う「オープン・ダイアログ」という実践治療が、世界各国で注目され評価され始めている。不安や不眠に対する治療に関しても薬物治療以外の方法の定着が期待される。

以上

※現在ベンゾジアゼピン系薬物を服用している患者又は家族の方へ

減薬又は断薬については、主治医と十分に相談しながら、慎重に判断する必要があります。その際には、2015年10月28日付要望書本文においてご紹介した日本語版アシュトンマニュアルも参考になりますのでご参照ください

(<http://www.benzo.org.uk/amisc/japan.pdf>)。患者が自己の判断で減薬又は断薬の判断をすることは、逆に危険ですのでくれぐれもお控え下さい。

なお、当会議は、個別の相談や医療機関の紹介依頼には対応できませんので、ご理解くださいますようお願い致します。

ory descriptive study using a nationwide claims database” Journal of Epidemiology 27 (2017) 373-380

¹⁴ 戸田克広「ベンゾジアゼピンによる副作用と常用量依存」『臨床精神薬理』16巻6号867-878頁 (2013年)