

ベンゾジアゼピン系の薬たち

つい最近(3月～4月)、医薬品医療機器総合機構(PMDA)から「適正使用に関する注意」が発出された薬剤群の一つです。用途は睡眠導入薬、抗不安薬(心身症や神経症)、抗てんかん薬などで神経伝達物質 GABA(γ アミノ酪酸)が関連する部分を強化する役割のある薬です。

ベンゾジアゼピン系は他系統の睡眠薬などと比べると、通常、耐性(薬が効かなくなること)や副作用も少ないという評価もありますが、最近、長期連用、高用量使用、多剤併用使用などで、通常量での依存性の出現、耐性出現や副作用の報告が多くなってきているのも事実で、今回、PMDAからの注意が喚起されたわけです。さらに急な中止で離脱症状も出やすいため休薬するには漸減、もしくは隔日投与などでゆっくりとした減量が推奨されています。

ここではベンゾジアゼピン受容体に作用する薬を一同に集めて、比較してみることにしました。とは言っても詳細にするときりがないので、**半減期を基準にした分類**にしてみました。

半減期が短いほど、薬を止める際に離脱症状が出やすいとも言われますので、中止する際の目安にでもなるかと思い半減期の短い順に表にしてみました。

データの基本は添付文書とインタビューフォームですが、抗不安薬に関しては古い製品も多く、まとも薬物動態の表が掲載されていない薬もあり、文章の記載から類推した半減期もあります。またいくつかの成分では活性代謝物としての半減期を記載していますが、表中では特に明記していません。

1) 先発名について

2種類以上あるものは1種類にまとめた(私の見知った薬で選択)

2) Tmax (最高血中濃度到達時間) と t1/2 (血中濃度半減期) について

添付文書で2規格以上の数値記載のあるものは単純に算術平均をした。

3) 適応について

睡眠導入剤を「睡眠」、抗不安薬を「抗不安」、抗てんかん薬は「抗てんかん」と記載

4) 型について

半減期を目安に区分。睡眠導入剤は一般的な超短時間～長時間型として分類。抗不安薬は半減期別に短期～超長期に分類し、() 内には半減期の長さの目安を記載。

☛ 下記の数値の利用にあたっては、実際の添付文書等を確認して納得してから利用して下さい。

一般名	先発名	Tmax	t1/2	用法	適応	型
ゾルピデム	マイスリー	0.8	2.0	1	睡眠	超短時間
トリアゾラム	ハルシオン	1.2	2.9	1	睡眠	超短時間
フルタゾラム	コレミナール	1.0	3.5	3	抗不安	短期 (-約 6h)
ゾピクロン	アモバン	1.0	3.8	1	睡眠	超短時間
エスゾピクロン	ルネスタ	1.3	5.0	1	睡眠	超短時間
クロチアゼパム	リーゼ	0.8	6.1	3	抗不安	短期 (-約 6h)
エチゾラム	デパス	3.3	6.3	3・1	抗不安・睡眠	短期 (-約 6h)

一般名	先発名	Tmax	t1/2	用法	適応	型
プロチゾラム	レンドルミン	1.3	7.0	1	睡眠	短時間
ロルメタゼパム	エバミール	1.5	10.0	1	睡眠	短時間
リルマザホン	リスミー	3.0	10.5	1	睡眠	短時間
ロラゼパム	ワイパックス	2.0	12.0	2~3	抗不安	中期(12-20h)
アルプラゾラム	コンスタン	2.0	14.0	3	抗不安	中期(12-20h)
ニメタゼパム	エリミン	3.0	21.0	1	睡眠	中時間
フルニトラゼパム	サイレース	0.8	21.2	1	睡眠	中時間
フルジアゼパム	エリスパン	1.0	23.0	3	抗不安	長期(20-100 h)
クロラゼブ酸2カリウム	メンドン	0.8	23.3	2~4	抗不安	長期(20-100 h)
クロルジアゼポキシド	コントロール	2.5	23.4	2~3	抗不安	長期(20-100 h)
フルラゼパム	ダルメート	4.5	23.6	1	睡眠	長時間(外人 72h)
エスタゾラム	ユーロジン	5.0	24.0	1	睡眠	中時間
クロナゼパム	リボトリール	2.0	27.0	1~3	抗てんかん	—
ニトラゼパム	ベンザリン	1.6	27.1	1	睡眠	中時間
クロバザム	マイスタン	1.6	27.7	1~3	抗てんかん	—
クロキサゾラム	セパゾン	3.0	29.2	3	抗不安	長期(20-100 h)
ブロマゼパム	レキソタン	1.2	29.9	2~3	抗不安	長期(20-100 h)
クアゼパム	ドラール	3.4	36.6	1	睡眠	長時間
オキサゾラム	セレナール	8.2	55.9	3	抗不安	長期(20-100 h)
ジアゼパム	セルシン	1.5	63.8	2~4	抗不安	長期(20-100 h)
ハロキサゾラム	ソメリン	4.0	82.5	1	睡眠	長時間
メダゼパム	レスミット	4.8	85.5	?	抗不安	長期(20-100 h)
メキサゾラム	メレックス	1.5	105.0	3	抗不安	長期(20-100 h)
ロフラゼブ酸エチル	メイラックス	0.8	122.0	1~2	抗不安	超長期(100 h-)
フルトプラゼパム	レスタス	6.0	190.0	1~2	抗不安	超長期(100 h-)

4) 特徴について

①血中濃度半減期は個人差も多いため、あくまで参考値として扱きましょう。

たとえばドラール®の半減期のバラツキ具合は、ドラールのジェネリック薬の標準品(つまりドラールの15mg錠の値を見ますと、**18.9h**、23.95h、27.7h、32.87h、**36.6h**と同じ製品・成分の平均値であるにも関わらず2倍もバラツキがあります。

なお、ジェネリック医薬品の先発医薬品との同等性試験を評価する際も、Tmaxとt1/2は参考値扱いとなっています。

②抗不安薬には意外と長期作用時間型の薬が多い(太ゴシック体)。

心身症や神経症に適応のあるベンゾジアゼピン系の薬には半減期の長い薬が多く、かつ多くの薬が1日3回投与となっています。

つまり、多くの抗不安薬では**定常状態が存在**していることになり、1回分を飲み忘れたとしても急激な血中濃度の低下は見られず、離脱症状は起こりにくい可能性はあります。

- ただし、今回、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の添付文書には、一律に連用中に薬を中止する場合には「**急な中止をせず、徐々に減量する**」という指示が加えられました。