

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第4版

I 催眠鎮静薬

エスタゾラム(estazolam).....	6	ヒドロキシジンパモ酸塩(hydroxyzine pamonate)	
オキサゾラム(oxazolam).....	8	ヒドロキシジン塩酸塩(hydroxyzine hydrochloride).....	26
ジアゼパム(diazepam).....	10	フルニトラゼパム(flunitrazepam).....	29
セコバルビタールナトリウム(secobarbital sodium).....	13	フルマゼニル(flumazenil).....	31
ゾピクロン(zopiclone).....	16	フルラゼパム塩酸塩(flurazepam hydrochloride).....	34
デクスメドトミジン塩酸塩 (dexmedetomidine hydrochloride).....	18	ブロチゾラム(brotizolam).....	36
トリアゾラム(triazolam).....	21	プロマゼパム(bromazepam).....	39
ニトラゼパム(nitrazepam).....	24	ペントバルビタール カルシウム(pentobarbital calcium).....	42
		ミダゾラム(midazolam).....	45

第3版から「催眠鎮静薬」を独立した章として分類している。今回の改訂版で大きく変更になった点は、ペイン領域にも記載されていた催眠鎮静薬をここに集約させた点、さらにデクスメドトミジンの適応拡大に伴う修正である。それ以外に大きな変更点はない。この章で説明される薬剤のほとんどが中枢神経細胞のGABA_A受容体に存在するベンゾジアゼピンあるいはバルビタール結合部位に作用する誘導体や類似物質である。GABA_A受容体を活性化することにより、Cl⁻の流入を促し、したがって、眠気、健忘、注意力・集中力・反射運動能力などの低下をきたす。デクスメドトミジンは α_2 受容体作動薬であり、中枢ならびに末梢に存在する α_2 受容体を活性化し、主に鎮静作用を示す。今回の改訂では、全身麻酔の補助以外にも、局所麻酔下における非挿管患者の鎮静・鎮痛、ならびに検査時の麻酔としても適応が拡大され、その応用範囲が広がった。

最近ではこの領域に記載されている多くの催眠鎮静薬が、臨床麻酔における前投薬としての役割というよりも、ペインクリニック領域における鎮痛補助薬として使用されることも多い。そのため、転倒・転落などに注意することはもちろん、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意するとともに、処方時にその旨を診療録に記載あるいは同意書を取得する必要がある。

●ジェネリック医薬品については各企業の添付文書を確認されたい

エスタゾラム estazolam

1) 薬理作用

(1) 作用機序

エスタゾラムはベンゾジアゼピン系化合物であり、大脳皮質辺縁系に分布しているGABA_A受容体/ベンゾジアゼピン受容体/Cl⁻チャネル複合体のベンゾジアゼピン受容体に結合し、抑制系神経伝達物質であるGABAのGABA_A受容体への結合を亢進させ、Cl⁻チャネルを介してCl⁻の細胞内流入が増大し、神経細胞に過分極が発生し神経細胞の興奮性が抑制される。

(2) 薬効

抗不安作用、催眠作用、鎮静作用、骨格筋緊張減弱作用、抗痙攣作用。

(3) 薬物動態

健康成人に4mg単回投与したときの最高血中濃度到達時間は4.9時間、半減期は24時間である。未変化体のまま吸収されたエスタゾラムは肝臓で代謝され、おもに尿中に排泄される。尿中排泄物のほとんどが代謝物であり、未変化体は数%である。

2) 適応

(1) 不眠症

作用時間からは中間型に位置づけられており、入眠障害や中途覚醒、早期覚醒などの熟眠障害に適している。

(2) 麻酔前投薬

手術前夜の睡眠障害と手術前の不安・緊張に対して用いる。

3) 用法

(1) 不眠症

本邦におけるエスタゾラムの添付文書では1回1~4mgを就寝前に経口投与することとなっている。しかし、米国におけるエスタゾラムの用法・用量は就寝時1mgで、必要に応じて2mgに増量することとなっており、若年あるいは衰弱している高齢者においては0.5mgの初回用量を考慮すべきとなっている¹⁾ため、日本人においても少量から開始し、効果をみながら適宜漸増した方が安全と思われる。

(2) 麻酔前投薬

手術前夜に1~2mgを就寝前に経口投与する。手術室入室前のいわゆる麻酔前投薬としては、2~4mgを投与するが、年齢や体格、全身状態を考慮して減量した方がよさそうな場合は、適宜調節する。なお、米国では麻酔前投薬に対する効能は認められていない¹⁾ようである¹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①衰弱患者や脳に器質的障害がある患者、乳幼児や小児では鎮静・催眠・筋弛緩作用が強くあらわれるため、できるだけ少量から投与を開始する必要がある。また、心障害のある患者では症状が悪化したり、肝障害や腎障害のある患者では排泄が遅延して作用が遅延したりすることがあるので、慎重に投与する。

②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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。

③中間型の作用時間を有する薬物であるため、夜間就寝前に投与したにもかかわらずその効果が翌朝以降にも及ぶことがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。

④他の催眠鎮静薬やフェノチアジン誘導体などの中枢神経抑制薬や抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬と併用投与した場合やアルコールを摂取した場合は、中枢神経抑制作用が増強されて眠気や注意力・反射運動能力などの低下が増強することがある。また、ダントロンとの併用は筋弛緩作用が増強する可能性があるため注意が必要である。

⑤マプロチリンを併用投与している患者でエスタゾラムの投与を急激に中止すると、マプロチリンの痙攣誘発作用が顕在化して痙攣発作を起こす可能性がある。また、せん妄、痙攣などの禁断症状の出現を防ぐため、連続して4~6週以上使用した場合は、服薬を急に中止しないで漸減していく方がよい。

⑥用量依存性の呼吸抑制があるため、正常の肺機能の患者ではほとんど問題にならないが、呼吸機能が低下している患者ではリスクが高くなるので注意深い観察が必要である。

(2) 禁忌

①エスタゾラムに過敏性のある患者。

②重症筋無力症の患者

エスタゾラムの筋弛緩作用による症状が悪化することがある。

③リトナビルなどの HIV プロテアーゼ阻害薬を投与中の患者

チトクロームP450 に対する競合的阻害により、エスタゾラムの血中濃度が大幅に上昇することが予想され、過度の鎮静や呼吸抑制などが起こる可能性がある。

④肺性心、肺気腫、気管支喘息および脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者

二酸化炭素ナルコーシスを起こしやすいため、原則禁忌である。

(3) 副作用

①重大な副作用

薬物依存傾向、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るせん妄・痙攣などの禁断症状、呼吸抑制、二酸化炭素ナルコーシス、刺激興奮、錯乱、無顆粒球症があらわれることがある。

②ふらつき、眩暈、倦怠感、頭痛、頭重などの精神神経系症状が数%に認められるほか、嘔気、口渴、食欲低下、肝逸脱酵素の上昇と

いった消化器系症状や血圧低下、動悸、発疹、赤血球減少なども頻度は低いが出現することがある。

③麻酔前投薬として用いたときには覚醒遅延を引き起こすことがまれにある。

(4) 高齢者

高齢者では副作用が出現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

(5) 妊婦

①以前は、ジアゼパムに催奇形性がある²⁾との認識から妊娠中の服用は嚴重注意であったが、現在ではこのジアゼパムによる催奇形性は否定されており³⁾、ベンゾジアゼピン系薬物全般についても催奇形性は明らかではない⁴⁾。そのため妊娠中の服用が禁忌であるとはいえない。

②妊娠後期に連用・乱用した場合、新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、低体温などの症状を起こすことがある他、新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張など)があらわれることがある⁵⁾。

③授乳中の患者への投与は母乳中にエスタゾラムが移行するので避けた方がよい。やむを得ず投与する場合は授乳を避けた方がよい。

(6) 小児

乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。作用が強くあらわれることがあるので、やむを得ず投与するときは慎重に行う。

5) 参考文献

- 1) ユーロジン医薬品インタビューフォーム(2000年1月改訂版), p42(米国の添付文書)
- 2) Safra MJ, Oakley GP Jr : Association between cleft lip with or without cleft palate and exposure to diazepam. Lancet 1975 ; 2 : 478-480
- 3) Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al : Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1983 ; 309 : 1282-1285
- 4) Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al : Benzodiazepine use in pregnancy and major malformation or oral cleft : metaanalysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998 ; 317 : 839-843
- 5) Stewart CH : 催眠薬および鎮静薬、ベンゾジアゼピン類。藤原元始ほか(監訳); グッドマン・ギルマン薬理書・第7版—薬理治療の基礎と臨床一。廣川書店, 1988, pp408-423

オキサゾラム oxazolam

1) 薬理作用

(1) 作用機序

オキサゾラムはオキサゾール環を有し、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドのアナログである。ベンゾジアゼピン受容体に作用し、中枢神経系の代表的抑制物質であるGABAを介して、催眠、鎮静、抗不安などの中枢神経作用を示す¹⁾。

(2) 薬効

催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い²⁾。本来マイナートランキライザーとして開発されており、神経症に対する臨床データはあるが³⁾、前投薬として睡眠に関して得られたデータが乏しい。

(3) 薬物動態

健康成人に20mgを経口投与した場合、速やかに吸収され、代謝物は8時間以内で最高血中濃度に達する。生物学的半減期は約56時間である。主代謝物は、N-デスメチルジアゼパムである。また、投与後120時間での尿中排泄率は投与量に対しN-デスメチルジアゼパム0.54%、総オキサゾラム6.02%、2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン12.6%、総2-アミノ-5-クロロ-4-ヒドロキシベンゾフェノン21.1%であった⁴⁾。

2) 適応

(1) 神経症における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害

(2) 心身症における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ

(3) 麻酔前投薬

3) 用法

(1) 不眠症

オキサゾラムとして1回10～20mg、1日3回経口投与する。

(2) 麻酔前投薬

オキサゾラムとして1～2mg/kgを就寝前または手術前に経口投与する。ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。

4) 注意点

(1) 重要な注意点

①眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないこと。

②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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。

(2) 禁忌

①急性狭隅角緑内障のある患者

眼内圧を上昇させることがある。

②重症筋無力症のある患者

重症筋無力症を悪化させることがある。

③本薬の成分に対して過敏症の既往歴がある患者

(3) 副作用

①残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、だるさ、眩暈、頭痛、倦怠感等がある。

②前投薬として用いた場合、頻脈がみられることがある。

③ベンゾジアゼピン系薬の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。

(4) 高齢者への投与

高齢者では運動失調などの副作用が発現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与する。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、次のような報告があるなど安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険

性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

- a) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬の投与を受けた患者の中に、奇形児などの障害児を出産した例が、対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。
- b) 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがベンゾジアゼピン系薬(ジアゼパム、ニトラゼパム)で報告されている。
- c) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症候(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬(ジアゼパム)で報告されている。

②授乳婦への投与には、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性があるため、避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる。

- a) 母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬(ジアゼパム)で報告されている。

(6) 心障害、肝障害、腎障害のある患者への投与

心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延することがある。

(7) 脳に器質的障害のある患者への投与

本薬の作用が増強することがある。

(8) 併用注意

①アルコール(飲酒)

併用により、クリアランスの低下および排泄半減期の延長がみられている。鎮静作用が増強されることがあるので、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。

②中枢神経抑制薬(フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体)

鎮静作用が増強されることがある。

③モノアミン酸化酵素阻害薬

代謝が抑制され、鎮静作用が増強することがある。

5) 参考文献

- 1) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No 22. 1977
- 2) 石川亀一：光眼輪筋反射からみた新向精神薬 CS-300 の作用. 臨牀と研究 1970 : 47 ; 714-716
- 3) 金子仁郎, 高石 昇, 日野頌三, 他：精神科領域における新 Minor Tranquilizer CS-300 の使用経験—二重盲検法を採用し神経症を中心に—：医学のあゆみ 1970 : 74 ; 292-302
- 4) Yamazaki Y, Iwai T, Ninomiya T, et al : Pharmacokinetics in man following oral administration of oxazolam. 三共研究所年報 1980 : 32 ; 104-113

ジアゼパム diazepam

●IX 産科麻酔薬の「ジアゼパム」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ジアゼパム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ベンゾジアゼピン系薬物の代表薬である。他のベンゾジアゼピン系薬物と同様に、中枢神経系における抑制系神経伝達物質であるGABAの受容体を賦活することによって、鎮静や抗痙攣作用を発揮する。GABA受容体のうち、GABA_A受容体(GABA結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、Cl⁻チャネルを包含する複合体)を介して作用する。GABA_A受容体は α サブユニット2個と、 β サブユニット2個、 γ サブユニット1個の5量体で構成される。GABA_A受容体には、さらにサブタイプが存在し、互いに異なる効果を媒介する。 α_1 GABA_A受容体は鎮静、前向き健忘、抗痙攣作用を媒介し、 α_2 GABA_A受容体は抗不安、筋弛緩薬作用を媒介する¹⁾。GABA結合部位は α サブユニットと β サブユニットにまたがって存在し、ベンゾジアゼピン結合部位は α サブユニット(α_1 、 α_2 、 α_3 、 α_5)と γ_2 サブユニットにまたがって存在する¹⁾。ジアゼパムは、GABA_A受容体に結合することによりGABA_A受容体のGABA親和性を増加させ、間接的にGABAの作用を増強する。GABA_A受容体が活性化されるとCl⁻チャネルが開口し細胞の過分極が引き起こされる²⁾。この他にGABAと同じく抑制系神経物質であるグリシンの受容体を賦活化することによる作用があると考えられている。

(2) 薬効

① 馴化、鎮静作用

大脳辺縁系に特異的に作用し、正常な意識・行動に影響を及ぼさずに馴化、鎮静作用をあらわす。

② 筋弛緩作用

おもに脊髄反射抑制により筋の過緊張を緩解する。

③ 抗痙攣作用

ストリキニーネ痙攣、ペンテトラゾール痙攣、電気ショック痙攣に対する抗痙攣作用を有する。

④ 催眠増強作用

⑤ 子宮筋弛緩作用

子宮筋に作用し異常緊張を除去する。

(3) 薬物動態

肝臓で代謝される。主な代謝経路は肝ミクロソームにおける酸化とグルクロン酸抱合である。肝不全、腎不全、加齢、肥満により、ジアゼパムの作用は遷延する。チトクロームP450(CYP)による代謝を受けるため、CYP3A4やCYP2C19の抑制薬や酵素誘導薬の干渉を受ける。ジアゼパムの代謝産物であるデスメチルジアゼパムとオキサゼパムは、ともにジアゼパム活性を持つ。また、他の鎮静薬やオピオイドとの併用で鎮静や呼吸抑制作用は相乗効果を示す。鎮静薬として麻酔の導入や維持に用いられてきたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。

① 吸収

経口投与時の t_{max} (血中濃度最大となる時間)=0.5~1.5hr、筋注時の t_{max} =0.5~1.5hrだが、やや筋注投与時の方が遅い。血中濃度最大値も筋注時は経口投与時の約60%と低い。

② 分布

蛋白結合率は96.8~98.6%である。脳灰白質に速やかに移行し、その後ゆっくりと白質や脂肪組織へ再分布する。脂溶性が高く、脂肪組織に移行しやすい。分布容量は0.7~1.7L/kgである。

③ 排泄

肝において第1相反応として脱メチル化(デスメチルジアゼパムが生成)、酸化(オキサゼパムが生成)された後、第2相反応としてグルクロン酸抱合され、大部分は尿中に排泄される。一部胆汁にも排泄され、腸管から再吸収される。

2) 適応

(1) 神経症における不安、緊張、抑うつ

(2) 次の疾患ならびに状態における不安・興奮・抑うつ軽減

麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断(離脱)症状、分娩時

(3) 心身症(消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群)

(4) 次の状態における痙攣の抑制

癲癇様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒

直接的な解毒作用を有さないため、アトロピンやプラリドキシムを投与した後に使用する。

(5) 局所麻酔薬中毒

(6) 局所麻酔中の鎮静(麻酔補助)・精神鎮静法

(7) 集中治療時の鎮静	1
代謝産物を含めた長時間作用性と腎依存性排泄のため使用は限られる ³⁾ 。	2
(8) 脳脊髄疾患に伴う筋痙攣、疼痛	3
(9) その他	4
① 痛みに伴う不安、不眠	5
② 緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み	6
③ 急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠	7
	8
3) 用法	9
(1) 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後等における不安・興奮・抑うつ軽減	10
① 麻酔前投薬	11
静注・筋注・経口・経直腸で2~10mg(0.1~0.2mg/kg)。	12
② 全身麻酔導入・維持	13
静注で0.2~0.3mg/kg。	14
a) 呼吸抑制は少ないが、10~20mgを急速に静注すると一時的に呼吸が止まる。	15
b) 持続時間が長いので、術直後の覚醒が必要な場合には20mg以上使用しない。	16
(2) 痙攣の抑制	17
比較的短時間作用性なので、痙攣の長期コントロール(6か月以上)には他の薬物を使用する。突然の中止は、興奮やせん妄などの離脱徴候を生じうるため、1~2週間ごとに投与量を1/2~1/4量減らすなどの緩徐な漸減を行う。	18
	19
① 静注	20
0.05~0.2mg/kg、10~15分間隔、最大30mg	21
② 経口	22
2~10mg、1日2~4回	23
③ 経口徐放剤	24
15~30mg、1日1回	25
④ 経直腸(小児)	26
0.4~0.5mg/kg、1日1~2回	27
(3) 局所麻酔中の鎮静(麻酔補助)・精神鎮静法	28
① 静注	29
2~10mg(0.1~0.2mg/kg)。	30
② 精神鎮静法(conscious sedation)の場合は完全に意識が消失しないように緩徐に投与(2.5mg/30sec)する。	31
(4) 集中治療時の鎮静 ³⁾	32
① 静注	33
0.1~0.2mg/kg/2~4hr。個体差が大きい。	34
② 代謝が遅いので退薬症状が生じにくい。	35
	36
4) 注意点	37
(1) 基本的注意点	38
① 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない。	39
② 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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。	40
	41
③ 減量、慎重投与	42
a) 高齢者	43
クリアランスの減少	44
b) 肝機能障害、腎機能障害患者	45
排泄遅延	46
c) 循環血液量が減少している患者	47
d) 呼吸機能低下患者	48
e) 麻薬、鎮静薬や他の中枢神経抑制薬との併用時	49
④ その他	50
a) 腸肝循環、代謝産物も活性を持つ	51

投与6～8時間後に傾眠状態に戻ることがある、大量あるいは持続投与時には作用持続時間が著明に延長する。

- b) 筋注は疼痛を伴い、吸収は不確実なため、やむを得ない場合以外は行わない。
- c) 急速静注、細い静脈へ注入の場合、血栓性静脈炎を起こすことがある。
- d) 動脈内投与は末梢壊死を引き起こすことがあるため行わない。
- e) 他の薬物や溶剤と混合しない。
- f) プラスチック製品に吸着し、有効性が低下する。

(2) 禁忌

- ① 狭隅角緑内障、広隅角緑内障
- ② 重症筋無力症
- ③ 重症呼吸不全
- ④ ショック時
- ⑤ リトナビル(HIVプロテアーゼ阻害薬)投与中の患者

チトクロームP450に対する競合的阻害作用により過度の鎮静や呼吸抑制を起こすことがある。

(3) 副作用

- ① 徐脈、低血圧
- ② 呼吸抑制
他の中枢神経抑制薬を併用すると呼吸、循環抑制が強くなる。
- ③ 傾眠、運動失調、昏迷、うつ状態、奇異性興奮状態
- ④ 失禁
- ⑤ 薬疹
- ⑥ 血栓性静脈炎

水に難溶性で、有機溶媒を含むために生じる。予防するために、なるべく太い静脈から緩徐に投与する。

⑦ 口渇

(4) 高齢者

運動失調などが発現しやすいため、少量から投与を開始する。

(5) 相互作用

- ① 中枢神経抑制薬(フェノチアジン、バルビツレート、モノアミン酸化酵素阻害薬など)やアルコールとの併用では、作用増強を生じうる。
- ② シメチジン、オメプラゾール、アミオダロン、フルコナゾール、シプロフロキサシン、フルボキサミンとの併用では、クリアランスの低下による作用増強を生じうる。
- ③ マプロチリンとの併用は、作用増強以外にジアゼパムの急激な中止に伴う痙攣を生じうる(マプロチリンの痙攣誘発作用が発現しうる)。
- ④ ダントロレンとの併用では、筋弛緩作用の増強する可能性がある。
- ⑤ 拮抗薬：フルマゼニル

ベンゾジアゼピン拮抗薬として、ベンゾジアゼピン系薬物による過度の鎮静、覚醒遅延、呼吸抑制に対して使用する。0.01mg/kgを緩徐に静注する。4分以内に目標の覚醒状態が得られない場合、同量を反復投与する(総投与量1～2mg)。フルマゼニルの半減期が約50分と短いため、再鎮静や呼吸抑制の繰り返しに注意する。副作用として、急激な拮抗による血圧上昇、興奮、痙攣などがある。フルマゼニルを投与された患者に対するジアゼパムの新たな投与は鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延することがある。

5) 参考文献

- 1) Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U : A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2002 ; 300 : 2-8
- 2) 小田切徹太郎 : 麻酔薬の作用機序. 麻酔 2007 ; 56 増刊 : S1-S5
- 3) Young CC, Prielipp RC : Benzodiazepines in the intensive care unit. Crit Care Clin 2001 ; 17 : 843-862

セコバルビタールナトリウム secobarbital sodium

1) 薬理作用

(1) 作用機序

バルビタールの基本構造式はマロン酸と尿素が縮合してできたピリミジン環(ベンゼン環の1、3位の炭素原子が窒素原子で置換されたもの)である。セコバルビタールは、超短時間作用型催眠鎮静薬バルビタールの1つであるチアミラルの2位の硫黄原子を酸素原子に置換したオキシバルビタールである。作用機序として、抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体の1つであるGABA_A受容体に作用し、GABAとの親和性を高めるとともに^{1,2)}、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸受容体に作用してカルシウムイオンの細胞内流入を妨げることにより鎮静作用を発現する³⁾。

(2) 薬効

催眠・鎮静作用、抗痙攣作用および呼吸抑制作用を有する。麻酔前投薬として成人に対して麻酔導入45分前に筋注したところ、2mg/kgではほとんど鎮静効果はなく、4mg/kgではほぼ全症例で傾眠傾向が認められた。この際に血圧、心拍数および呼吸回数はほとんど変化なかった⁴⁾。健康成人に対して2.0mg/kgを静注すると、10分後には動脈血酸素分圧の有意な低下が認められたが、二酸化炭素分圧は60分間にわたって変化がなかった⁵⁾。他のバルビタール同様、連用により肝臓の薬物代謝酵素の誘導を生じ、他の薬物の血中濃度や効果に影響を与える場合がある⁶⁾。

(3) 薬物動態

作用時間は、超短時間作用型のチオペンタールやチアミラル、中間時間作用型のアモバルビタールの中間で、短時間作用型に分類される。他のバルビタールと同様、肝臓でピリミジン環5位の側鎖の酸化や脱アルキル化を受けるが^{7,8)}、関与している代謝酵素等に関する詳細は不明である。薬物動態に関する報告も数少ない。麻酔前投薬として2~4mg/kgを上腕筋肉内に投与すると、30~40分後に最高血中濃度が5.8~17.6μg/mLに達する⁴⁾。痙攣重積の治療目的で1.5~2mg/kg/hrで4日間持続投与した際の血中濃度は約25μg/mLであった⁹⁾。

2) 適応

麻酔科領域では鎮静作用を利用して麻酔前投薬としてのみ使用される。内服薬が存在しないこと、呼吸抑制、習慣性とも強いことから、神経・精神科領域でも用いられる頻度は低い。

(1) 不眠症

(2) 麻酔前投薬、全身麻酔の導入、不安緊張状態の鎮静

3) 用法

(1) 麻酔前投薬、全身麻酔の導入、不安緊張状態の鎮静

本薬は注射剤のみで添加物を含まない。室温で長期間安定である。セコバルビタールナトリウム200mgを含有するバイアルに対し、蒸留水4mLで溶解し、成人には1回100~200mgを徐々に静注または筋注する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①本薬の5%水溶液はpHが9.7~11と強アルカリ性である。溶液のpHの低下により結晶が析出するので、他の輸液剤等と混合しないこと。皮下への漏出により壊死を生ずることがあるため、皮下に漏出させないように注意すること。皮下に漏出した場合はプロカイン注射液などの局所麻酔薬による浸潤麻酔や温湿布など、適切な処置を行うこと。筋注はやむを得ない場合にのみ、必要最小限を行うこと。なお、同一部位への繰り返し投与は避けること。また新生児、低出生体重児、乳児、小児には注意すること。神経走行部位を避けるよう注意すること。注射針を刺入した際に激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、場所を変えて注射すること。

②心血管系の抑制作用による血圧低下に注意する必要がある。特に心機能の低下や循環血液量の減少が予測される場合はこれらの作用が増強するため、投与量を減らす、投与速度を遅くする等の注意が必要である。

③用量依存性の呼吸抑制があり、呼吸停止および換気量の減少が生ずるので、投与後は呼吸状態の観察を怠らないこと。

④本薬の投与後は自動車の運転や危険を伴う機械の操作に従事させないこと。

⑤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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。

(2) 禁忌

バルビツール酸系化合物に対し過敏症を有する症例、急性間歇性ポルフィリン症を有する症例、気道閉塞のある症例やショック状態

の症例には禁忌である。原則禁忌とされる心障害、肝・腎障害を有する症例、呼吸機能の低下している症例については、投与量を減らす、気道確保や人工呼吸を行うなど、注意して使用可能である。

同じバルビツール酸系化合物であるチオペンタールナトリウム・チアミラールナトリウムでは、添付文書に「重症気管支喘息の患者」がある。

(3) 副作用

頻度の高い副作用として眠気、頭重感、脈拍異常が挙げられる。

① 重大な副作用

- a) Steven-Johnson 症候群(皮膚粘膜眼症候群)(発熱、皮膚・粘膜の発疹または紅斑、壊死性粘膜炎等の症候群)
- b) チアノーゼ、呼吸抑制
- c) 連用による薬物依存
- d) 禁断症状

薬物依存や禁断症状の発現頻度は不明であるが、アルコール中毒、薬物依存の傾向または既往歴のある患者、重篤な神経症患者に対しては注意すること。禁断症状として、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、不安、不眠、痙攣、嘔気、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑うつ状態など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。特に高齢者、虚弱者の場合は注意すること。

(4) 高齢者

血管内容量が低下している場合があるので、減量などを行うこと。

(5) 妊産婦

- ① 妊娠後期の妊婦は機能的残気量が減少しており、本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、パルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行いつつ、慎重に投与することが望ましい。
- ② 妊娠中に投与すると、新生児の出血傾向、呼吸抑制などを生ずる場合がある。
- ③ 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張など)があらわれることがある。

(6) 小児

小児は機能的残気量が減少しており、本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、使用時にはパルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行いつつ、慎重に投与することが望ましい。

(7) 併用注意

アルコールや抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬等と併用すると、相互の作用が増強されることがあるので慎重投与が必要である。

- ① 慢性アルコール中毒に対する抗酒療法に用いられるジスルフィラムは、肝ミクロソームの薬物代謝酵素を抑制するため、本薬の代謝を阻害して効果を増強する可能性がある。
- ② 本薬の長期投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、併用薬の代謝が亢進した結果、効果が減弱する場合がある。
- ③ 本薬とワルファリンを併用すると、後者の血中濃度は低下傾向にあるがプロトロンビン時間の有意な短縮は認められないことが報告されている¹⁰⁾。

5) 参考文献

- 1) Snyder SH : Drug and neurotransmitter receptors in the brain. Science 1984 ; 224 : 22-31
- 2) Tanelian DL, Kosek P, Mody I, et al : The role of the GABAA receptor/chloride channel complex in anesthesia. Anesthesiology 1993 ; 78 : 757-776
- 3) Cai Z, McCaslin PP : Acute, chronic and differential effects of several anesthetic barbiturates on glutamate receptor activation in neuronal culture. Brain Res 1993 ; 611 : 181-186
- 4) 小川秀道, 堀 孝郎, 樋浦孝子, 他 : 麻酔前投薬剤の研究(その 4) - 麻酔前投薬剤としてのセコバルビタール(アイオナール)の筋注投与について - . 麻酔 1962 ; 11 : 705-708
- 5) Zsigmond EK, Flynn K : Effect of secobarbital and morphine on arterial blood gases in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol 1993 ; 33 : 453-457
- 6) O'Reilly RA, Trager WF, Motley CH, et al : Interaction of secobarbital with warfarin pseudoracemates. Clin Pharmacol Ther 1980 ; 28 : 187-195
- 7) Cochin J, Daly JW : The use of thin-layer chromatography for the analysis of drugs. Isolation and identification of barbiturates and nonbarbiturate hypnotics from urine, blood and tissues. J Pharmacol Exp Ther 1963 ; 139 : 154-159
- 8) Mark LC : Metabolism of barbiturates in man. Clin Pharmacol Ther 1963 ; 4 : 504-530
- 9) Namera A, Yashiki M, Iwasaki Y, et al : Automated procedure for determination of barbiturates in serum using the combined system of PrepStation and gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1998 ; 716 : 171-176
- 10) Chan E, McLachlan A, O'Reilly R, et al : Stereochemical aspects of warfarin drug interactions: use of a combined pharmacokinetic-

pharmacodynamic model. Clin Pharmacol Ther 1994 ; 56 : 286-294

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

ゾピクロン zopiclone

1) 薬理作用	1
(1) 作用部位・機序	2
①作用部位	3
中枢神経	4
②作用機序	5
ベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA受容体に影響を及ぼすことでGABA系の抑制機構を増強する ¹⁾ 。	6
(2) 薬効 ²⁻⁵⁾	7
催眠、抗不安作用はみられるが、抗痙攣、筋弛緩作用は弱い。健康成人に経口投与した場合、脳波上、入眠潜時の短縮と総睡眠時間の延長がみられる。睡眠の各段階に対しては、レム睡眠には影響せず、深睡眠の増加がみられる。	8
(3) 薬物動態 ⁶⁾	10
代謝は肝臓および腸管で行われ、排泄は腎臓および肝臓で行われる。健康成人において、本薬7.5mg錠ならびに10mg錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ、最高血中濃度到達時間がそれぞれ1.17時間、0.75時間で、最高血中濃度がそれぞれ67.76ng/mL、80.87ng/mL、半減期がそれぞれ3.66時間、3.94時間である。	11
2) 適応	15
(1) 不眠症	16
(2) 麻酔前投薬	17
3) 用法	19
(1) 不眠症	20
通常、成人1回、ゾピクロンとして7.5～10mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、10mgを超えないこと。	21
(2) 麻酔前投薬	23
通常、成人1回、ゾピクロンとして7.5～10mgを就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患により適宜増減するが、10mgを超えないこと。	24
4) 注意点	27
(1) 基本的注意点	28
①慎重投与	29
衰弱者・高齢者・心障害のある患者・肝障害のある患者・腎障害のある患者・脳に器質的障害のある患者では、薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。	30
②重要な基本的注意	32
a) 不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状等の異常の有無を十分に確認のうえ慎重に行うこと。	33
b) 本薬の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。	34
③薬物相互作用	37
本薬はおもに薬物代謝酵素CYP3A4、一部CYP2C8で代謝される。(併用に注意すること)	38
a) 筋弛緩薬(スキサメトニウム塩化物水和物、トボクラリン塩化物塩酸塩水和物、バンクロニウム臭化物)、中枢神経抑制薬(フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等)	39
相加的に抗痙攣作用、中枢神経抑制作用が増強される可能性があるため、併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	40
b) アルコール(飲酒)	43
飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。	44
c) 麻酔時	45
本薬により呼吸抑制があらわれることがあり、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性があるため、慎重に投与すること。	46
d) 薬物代謝酵素CYP3A4を誘導する薬物(リファンピシン等)	47

これらの薬物の肝代謝酵素誘導作用により、本薬の代謝が促進され、効果の減弱をきたすことがある。

e) 薬物代謝酵素CYP3A4を阻害する薬物(エリスロマイシン、イトラコナゾール等)

これらの薬物の肝代謝酵素阻害作用により、本薬の代謝が阻害され、本薬の血漿中濃度が増加することがある。

(2) 禁忌

①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

②重症筋無力症の患者

本薬の筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。

③急性狭隅角緑内障の患者

眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

(3) 副作用

①重大な副作用

a) 依存症(0.1%未満)

連用により薬物依存を生じる、また、投与中止により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。

b) 呼吸抑制(0.1%未満)

c) 肝機能障害(頻度不明)

d) 精神症状、意識障害(頻度不明)

e) 一過性前向き健忘、朦朧状態(0.1%未満)

f) アナフィラキシー様症状(頻度不明)

②その他の副作用

a) 比較的良好に起こるもの

口中の苦み

b) たまに起こるもの

ふらつき、眠気、頭痛、頭重、不快感、眩暈、AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、蛋白尿、白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、口渇、嘔気、倦怠感

c) まれに起こるもの

BUNの上昇、血小板減少、食欲不振、口内不快感、胃部不快感、発疹、脱力感等の筋緊張低下症状

d) その他

消化不良、掻痒症

(4) 高齢者への投与

運動失調が起こりやすい。また、副作用が発現しやすいので、少量(1回3.75mg)から投与を開始すること。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

①妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中および授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。

②授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こす可能性がある。

(6) 小児への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

- 1) Blanchard JC, Boireau A, Julou L : Brain receptors and zopiclone. Int Pharmacopsychiatry 1982;17(Suppl.2):59-69
- 2) 菅野 道, 渡辺洋文, 渕野和子, 他 : 健康成人の夜間睡眠に及ぼすZopiclone とNitrazepam の影響についてのポリグラフィ的研究. 帝京医学雑誌 1983;6:311-320
- 3) 植木昭和, 渡辺繁紀, 山本経之, 他 : Cyclopyrrolone 誘導体 ZOPICLONE の行動薬理学的・脳波学的研究. 福岡医学雑誌 1983;74:550-567
- 4) 安東 潔, 高田孝二, 柳田知司, 他 : Zopiclone のラットおよびアカゲザルにおける行動薬理作用. 実中研・前臨床研究報 1985;11:1-20
- 5) 田辺恭子, 木下ゆか子, 徳吉公司, 他 : Zopiclone の中枢作用. 米子医学雑誌 1983;34:285-295
- 6) 星宏, 椿茂和, 継行男, 他 : サノフィ・アベンティス(株)社内資料

デクスメトミジン塩酸塩 dexmedetomidine hydrochloride

(別名:塩酸デクスメトミジン)

●IX 産科麻酔薬の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

●X 小児麻酔薬の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

デクスメトミジンは α_2 アドレナリン受容体の完全アゴニスト(α_2/α_1 選択性はクロニジンの約8倍)であり、青斑核や脊髄が作用部位である。

(2) 薬効

デクスメトミジンには、鎮静作用、鎮痛作用、交感神経抑制作用などがある。

①鎮静作用

おもに脳橋青斑核の α_2 アドレナリン受容体に作用して、催眠作用、抗不安作用を発現するが、健忘作用は弱い。他の鎮静薬と異なり認知機能を維持することが特徴である。

②鎮痛作用

青斑核や脊髄後角、末梢神経の α_2 アドレナリン受容体に作動して発現する。通常投与量では鎮痛作用は弱いですが、薬物相互作用によりオピオイドの必要量を減量できる。

③呼吸作用

上気道閉塞を起こすことが少なく、気道反射、二酸化炭素換気応答も維持され、呼吸抑制作用は軽微である。気道確保されていない症例でも安全性が高い。

④循環作用

中枢性交感神経抑制、副交感神経亢進と末梢血管拡張の機序により徐脈、血圧低下をきたす。症例によっては心伝導障害、冠動脈攣縮を発現する場合もある。急速投与した場合は α_{2B} アドレナリン受容体刺激により末梢血管が収縮し一過性に血圧が上昇する。

⑤体温調節作用

低体温に対する振戦、血管収縮などを発現する体温の閾値を低下させ、シバリング反応を抑制する。

(3) 薬物動態

水溶性で生理食塩水に溶解して投与するが、血液中のpHでは脂溶性となり血液脳関門を容易に通過するので効果の発現は速い。蛋白結合率は94%以上と高い。肝臓で代謝されるため、代謝速度は肝血流量に依存し、健康人では血中半減期は平均2.4時間ほどである。95%が腎臓から排出されるため、腎機能低下患者ではデクスメトミジンの効果が遷延する。

2) 適応

次の適応のうち、(3)と(5)は適応外使用である。

(1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静¹⁾。

(2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛

例として、急性大動脈解離の保存的治療、外傷や手術直後で安静を必要とする場合、小児症例など。

(3) 全身麻酔の補助

麻酔薬の削減²⁾、循環系の安定³⁾、覚醒時不穏興奮振戦の防止^{3,4)}、レミフェンタニル誘導性痛覚過敏の抑制⁵⁾。

(4) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

意識下開頭術のような手術⁶⁾や硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔のような気道確保されていない症例⁷⁾。気管支内視鏡による気管挿管を試行する場合⁸⁻¹⁰⁾。

(5) 検査時の鎮静

小児や不安の強い成人のCT、MRIや脳波測定などの検査時の鎮静^{11,12)}。

3) 使用法

いずれの適応に対してもシリンジポンプを用いて持続静注する。初期負荷投与は通常行わないが、実施する場合は循環動態の変動に十分注意する。維持投与速度は、0.2~0.7 μ g/kg/hrを目安とするが、目的とする鎮静度を得るために、より多量を必要とする症例もある。薬物動態の相違により小児では比較的高用量を必要とし、6歳以上では1.0 μ g/kg/hr、6歳未満では1.4 μ g/kg/hrを上限の目安とする(小児麻酔の項参照)。

(1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静

他の鎮痛薬を適切に併用する。販売開始当初は投与時間が24時間以内に限定されていたが、国内外での治験により長期投与の安全性が証明され、投与時間制限はなくなった。デクスメトミジンによりせん妄、高血圧、頻脈の発現が減少する¹⁾。

(2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛

呼吸抑制が軽微なため安全性が高い。また併用する鎮痛薬の必要量を減らせる。厳密には適応外使用となるが、重症患者を非挿管下に鎮静し安静を保てることはデクスメドミジンの最大の長所である。

(3) 全身麻酔の補助

全身麻酔の補助薬として使用すると薬物相互作用により麻酔薬の必要量が軽減するとともに²⁾、循環動態が安定する^{2,3)}。また覚醒時の不穏興奮や振戦を抑制し^{3,4)}、レミフェンタニル誘導性痛覚過敏の発現を防止⁵⁾できる利点がある。

(4) 局所麻酔下における非挿管での手術および処置時の鎮静

①局所麻酔下で脳外科手術を行う意識下開頭術

患者の認知機能の維持とともに、呼吸抑制が軽微な鎮静が求められ、デクスメドミジンのよい適応である⁶⁾。

②区域麻酔下での非挿管手術および処置

同様の理由で、安全で質の高い鎮静を実現できる⁷⁾。

③意識下の気管支内視鏡による気管挿管

デクスメドミジンを用いた鎮静は有効であり⁸⁻¹⁰⁾、ミダゾラム⁹⁾やプロポフォール¹⁰⁾と比較しても気道の開通や患者の忍容がより良好であった。

(5) 検査時の鎮静

①安静を必要とするCTやMRI、脳波などの検査の鎮静薬として呼吸抑制が軽微なため安全である¹¹⁾。

②デクスメドミジン投与下の脳波は生理的睡眠の状態と同様であり、他の鎮静薬のように痙攣脳波を抑制することがないので脳波検査の鎮静に適している¹²⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

デクスメドミジンは呼吸器系については安全な薬物であるが、循環器系に関しては副作用が高頻度に発現するので注意を要す。

(2) 禁忌

デクスメドミジンに対して過敏症の既往がある患者は禁忌とされているが、いまだ過敏症の報告はない。

(3) 副作用

①血圧低下

循環血流量が過小な症例、交感神経緊張状態の症例では著しい血圧低下を発現する危険性が高いので投与の可否を慎重に検討する。

②徐脈

洞性徐脈を発現する薬理作用がある。カルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤、 β 遮断薬などと併用すると相互作用によって著しい徐脈となることがある。

③冠動脈攣縮

東洋人に多い冠動脈攣縮性狭心症を誘発する可能性がある。本症の診断がなされている患者には、発作誘発の危険性を上回る必要性がない限り投与を見合わせる。

(4) 高齢者

他の薬物と同様に、鎮静作用や副作用が強く発現することもあるので慎重に投与量を調節する。

(5) 妊婦

胎児に対する有害性は報告されていないが、安全性も確立していない。

5) 参考文献

- 1) Su X, Meng ZT, Wu XH, et al: Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893-1902
- 2) Sharma P, Gombar S, Ahuja V, et al: Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33:496-502
- 3) Aouad MT, Zeeni C, Al Nawwar R, et al: Dexmedetomidine for improved quality of emergence from general anesthesia: A dose-finding study. *Anesth Analg*. 2019;129:1504-1511
- 4) Elvan EG, Oc B, Karabulut E, et al: Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:357-364
- 5) Wu Z, Yu J, Lin Q, et al: Effects of an intraoperative intravenous bolus dose of dexmedetomidine on remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy: A double-blind randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2020 online ahead of print
- 6) Goettel N, Bharadwaj SL Venkatraghavan L, et al: Dexmedetomidine vs propofol-remifentanyl conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2016;116:811-821

7) Abdalla MIM, Mansouri FA, Bener A : Dexmedetomidine during local anesthesia. J Anesth 2006;20:54-56	1
8) Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, et al : A phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. Am J Ther 2010;17:586-595	2 3
9) Bergese SD, Bender SP, McSweeney TD, et al : A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation. J Clin Anesth 2010;22:35-40	4 5
10) Tsai CJ, Chu KS, Chen TI, et al : A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. Anaesthesia 2010;65:254-259	6 7
11) Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al : A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing resonance imaging. Anesth Analg 2006;103:63-67	8 9
12) Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD : Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. Pediatr Crit Care Med 2005;6:435-439	10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

トリアゾラム triazolam

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁻³⁾

他のベンゾジアゼピン系化合物と同様、大脳辺縁系および視床下部における情動機構の抑制、ならびに大脳辺縁系賦活機構の抑制によると考えられている。

(2) 薬効¹⁻⁵⁾

①睡眠研究では、有意に睡眠潜時を短縮し、睡眠持続時間を延長させ、夜間の途中覚醒を減少させた。

②“反跳性”不眠症

2週間の連続した夜間投与後では、全覚醒時間への作用が減少し、投与中止後3日目の夜には投与前レベルに回復した。投与中止後1日または2日目の夜では、全睡眠時間、睡眠の時間占拠率、寝付きの早さは、著明に投与前より減少した。この効果はしばしば“反跳性”不眠症と呼ばれる。

(3) 薬物動態⁶⁻⁹⁾

①血漿半減期は1.5～5.5時間(平均2.9時間)で、経口投与後、2時間以内(平均1.2時間)に最高血漿濃度(1～6ng/mL)に達する。

②代謝は主としてグルクロン酸抱合で、尿中排泄される2相性排出となる。代謝物は、主として α -ヒドロキシトリアゾラムと4ヒドロキシトリアゾラムであり、尿中排泄物の79.9%にあたる少量の代謝されないトリアゾラムが尿中に排泄される。

2) 適応

(1) 不眠症(通常7～10日間の短期間治療)

(2) 麻酔前投薬

3) 用法

(1) 不眠症

通常成人には就寝前0.25mg経口投与が推奨される。低体重などの患者では、0.125mgと減量する。また、少量から投与を開始して適切に反応しない例外的な患者には、0.5mgを投与してもよいが、0.5mgを超えてはならない。高齢者や衰弱した患者では、0.125～0.25mgが推奨される。0.125mgから投与を開始し、反応しない場合のみ0.25mg投与すべきであり、0.25mgを超えてはならない。

(2) 麻酔前投薬

手術前夜、通常成人1回0.25mg就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患などを考慮し、必要に応じ0.5mgを投与することができる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①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。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。

②眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない。

③最大限の薬効を得て、重大な副作用を避けるために、投薬量を個々の患者ごとに定め、効果が発現する最小量を使用すべきである。

④不整脈が発生しやすいため、投与量や反復投与に注意すべきである。

(2) 禁忌

①ベンゾジアゼピン系化合物に過敏性のある患者

②急性狭隅角緑内障のある患者

③重症筋無力症の患者

筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。

④相互作用

ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、HIVプロテアーゼ阻害薬、エファビレンツ、ネファゾドン(nefazodone)使用時

(3) 副作用

投与量に関連した副作用があるので、効果的な最小量を使用することが重要である。

①比較的良好に起こるもの

仮眠状態、頭痛、眩暈、神経質、ふらつき、協調運動失調・障害、嘔気・嘔吐。

②たまに起こるもの	1
多幸感、頻脈、倦怠感、錯乱状態・記憶障害、痙攣・疼痛、抑うつ、視力障害。	2
③まれに起こるもの	3
便秘、味覚変化、下痢、口渇、皮膚炎・アレルギー、多夢・悪夢、不眠、知覚障害、耳鳴、異常覚、脱力、充血。	4
(4) 高齢者⁹⁾	5
高齢者や衰弱している患者では、用量に依存した副作用(仮眠状態、眩暈、頭のふらつき、記憶喪失)が生じることが多い。0.125mgより投与を開始することが勧められる。	6
(5) 妊婦および授乳婦	8
①催奇性効果	9
米国において、ベンゾジアゼピン系薬の服用により、胎児への危険性(妊娠第1期での服用による先天性奇形の発生や、治療量の摂取持続による新生児中枢神経系抑制など)が報告されている。	10
②非催奇性効果	12
ベンゾジアゼピン系を投与されていた母から出生した子供は、生後、退薬症状が出現する危険性がいくらかあり、出生時の新生児弛緩も報告されている。	13
③授乳中の使用	15
ヒトでは報告されていないが、ラットの研究で本薬とその代謝物の母乳中への分泌が示唆された。したがって、授乳中の母への本薬投薬は勧められない。	16
(6) 小児	18
小児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。	19
(7) 薬物相互作用	20
①他の精神作用性薬物、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、エタノールやその他の中枢神経系を抑制する薬物を同時投与すると、相加的な抑制効果を起こす。	21
②本薬代謝の最初の段階は、CYP3Aによって触媒される酸化であるため、(a)CYP3Aを強く抑制する薬物(ケトコナゾール、イトラコナゾール、ネファゾドン)を使用している患者では避けるべきである。(b)それほど強くCYP3Aを抑制しない薬物ほか〔マクロライド系抗生物質(エリスロマイシンなど)、シメチジン、イソニアジド、経口避妊薬、グレープフルーツジュース、フルボキサミン、ジルチアゼム、ベラパミル、セルトラリン、パロキセチン、エルゴタミン、シクロスポリン、アミオダロン、ニカルジピン、ニフェジピン〕では注意して適切な量を使用すべきである。	22
③他の機序により本薬の薬物動態に影響を及ぼす薬物	28
ラニチジン。	29
(8) 乱用と依存性	30
退薬症状(痙攣、振戦、腹痛・筋肉痛、嘔吐、発汗、精神不安、知覚障害、不眠)は、本薬を含むベンゾジアゼピン系薬物の急激な中止によって起こる。大量投与や長期間使用でより重篤な症状が出現するが、1~2週間の治療量でも退薬症状、日中不安、不穏が出現することもある。このため、急激な中止は避け、2~3週間以上連用している患者、特に痙攣の既往がある患者では、徐々に減量することが勧められる。アルコール依存症、薬物乱用、著明な人格障害のある患者で依存性の危険が高い。	31
(9) 警告¹⁰⁾	35
治療開始7~10日後不眠症が続く場合、精神的あるいは内科的疾患の存在を疑う。不眠症の悪化、新しい思考・行動異常の出現は、他の精神的・身体的障害による場合と本薬使用による場合がある。日中不安が増加した場合は、治療を中止することが望ましい。さまざまな異常思考や行動変化(抑制の減少、攻撃性、奇妙な行動、興奮、幻覚、離人症など)が起こることがある。本薬の治療量により、さまざまな程度の前向き健忘や矛盾した反応が起こることがある。入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがある。	36
5) 参考文献	42
1) 君島健次郎, 田辺恭子, 木下ゆか子, 他: 新 benzodiazepine 誘導体 triazolam の中枢作用. 米子医誌 1976; 27: 314-323	43
2) 古川達雄, 山崎迪代, 平賀裕子, 他: Triazolam の薬理作用について. 医学研究 1975; 45: 285-302	44
3) 植木昭和, 渡辺繁紀, 藤原道弘, 他: 新しい Benzodiazepine 誘導体 Triazolam の行動薬理学的ならびに脳波学的研究. 日薬理誌 1978; 74: 597-614	45
4) 五味田裕, 五味田裕子, 中胡初美, 他: Benzodiazepine 誘導体 Triazolam の条件行動に対する作用. 日薬理誌 1978; 74: 615-628	47
5) 中澤和嘉, 馬嶋一暁, 狭間秀文, 他: 24 時間ポリグラフィによる triazolam の睡眠に及ぼす影響. 臨精医 1977; 6: 1415-1425	48
6) Eberts FS, Philopoulos Y, Reineke LM, et al: Triazolam disposition. Clin Pharmacol Ther 1981; 29: 81-93	49
7) Kitagawa H, Esumi Y, Kurosawa S, et al: Metabolism of 8-chloro-6(o-chlorophenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzo-30 diazepines, triazolam, a new central depressant. I. Absorption, distribution and excretion in rats, dogs and monkeys. Xenobi-31 otica	50
	51

1979 ; 9 : 415-428	1
8) Kitagawa H, Esumi Y, Kurosawa S, et al : Metabolism of 8-chloro-6-(o-chlorophenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3- a][1,4]benzodiazepines, triazolam, a new central depressant, II. Identification and determination of metabolites in rats and dogs. <i>Xenobiotica</i> 1979 ; 9 : 429-349	2 3 4
9) 菱川泰夫, 増田 豊, 湊浩一郎, 他 : 高齢者の睡眠障害に対する Triazolam 0.125mg 錠の有用性の検討. <i>医学と薬学</i> 1993 ; 29 : 295-304	5
10) 菅野 道 : 新しい睡眠薬の臨床. <i>臨精医</i> 1990 ; 19 : 197-205	6
	7
	8
	9
	10
	11
	12
	13
	14
	15
	16
	17
	18
	19
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	26
	27
	28
	29
	30
	31
	32
	33
	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40
	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47
	48
	49
	50
	51

ニトラゼパム nitrazepam

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
大脳辺縁系、大脳皮質、小脳などに分布するGABA _A ベンゾジアゼピン受容体に作用し、催眠・鎮静作用、抗不安作用、抗痙攣作用、筋緊張低下作用を発揮する。	3
(2) 薬効	4
不眠症、麻酔前投薬、異型小発作群(点頭癇、ミオクロヌス発作など)、焦点性発作(焦点性痙攣発作、精神運動発作、自律神経発作など)。	5
(3) 薬物動態	6
中間作用型ベンゾジアゼピン受容体(ω_1 および ω_2 受容体)作動性睡眠薬に属し、血中半減期は26~28時間 ¹⁾ である。肝臓において代謝酵素のCYP3A4によって代謝される。	7
	8
	9
	10
	11
2) 適応	12
催眠作用が強いため睡眠薬や麻酔前投薬として使われる。また、抗癲癇薬としての適応もあり、異型小発作群および焦点性発作が対象となる。	13
(1) 不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)	14
(2) 麻酔前投薬	15
(3) 異型小発作群(点頭癲癇、ミオクロヌス発作など)、焦点性発作(焦点性痙攣発作、精神運動発作、自律神経発作など)	16
	17
	18
3) 用法	19
(1) 不眠症	20
1回5~10mg就寝前内服。	21
(2) 麻酔前投薬	22
1回5~10mg就寝前または手術前内服。年齢・症状により適宜増減する。	23
(3) 癲癇	24
小児、成人とも1日5~15mg適宜分服。	25
	26
4) 注意点	27
(1) 基本的注意点	28
①眠気、注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落 ²⁾ や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。交通事故の危険性がベンゾジアゼピン系薬物の使用により約2倍になるという報告がある ³⁾ 。	29
②連用により薬物依存を生じることがあるので、抗癲癇剤として用いる場合以外は、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。	30
③連用により薬物依存を生じることがあるので、抗癲癇剤として用いる場合以外は、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。	31
④連用により薬物依存を生じることがあるので、抗癲癇剤として用いる場合以外は、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。	32
(2) 禁忌	33
①過敏症の既往のある患者	34
②狭隅角緑内障の患者	35
眼圧が上昇することがある。	36
③重症筋無力などの神経筋疾患の患者	37
筋弛緩作用がある。	38
(3) 原則禁忌	39
①呼吸機能が高度に低下している場合	40
催眠作用が強いため、二酸化炭素ナルコーシスを起こしやすい。	41
(4) 副作用	42
一過性前向性健忘、もうろう状態、呼吸抑制、依存性、過鎮静、興奮、眩暈、頭痛、脱力が生じる。頻度は不明。	43
(5) 高齢者	44
少量から始めるなど慎重に投与する。	45
(6) 妊婦・授乳婦	46
	47

①妊娠中に服用していた患者より分娩された新生児に口唇裂、口蓋裂が対照群より有意に多いとの報告があるため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。必要とされる場合においても、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみに使用する。

②乳汁中への分泌も多く、新生児における半減期が成人より長いことを考え合わせると基本的には授乳を控えることが望ましい。

(7) 小児

副作用として、発達障害児における興奮や思春期での大量使用時の薬物依存に注意する。

(8) 相互作用

①中枢神経抑制薬(バルビタール系薬物、向精神薬、アルコールなど)との併用により、副作用が強く出現する可能性がある。

②代謝を阻害する可能性のある薬物(シメチジン、オメプラゾール)との併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

5) 参考文献

- 1) 村崎光邦：睡眠薬開発の歴史と展望. 臨床精神薬理 4(増刊) 2001 ; 9-23
- 2) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al: Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Inter Med 2009 ; 169 : 1952-1960
- 3) Thomas RE : Benzodiazepine use and motor vehicle accidents ; Systematic review of reported association. Can Fam Physician 1998 ; 44 : 799-808

ヒドロキシジンパモ酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩

hydroxyzine pamonate / hydroxyzine hydrochloride

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

第一世代抗ヒスタミン剤であり、従来はヒスタミンH₁受容体のアンタゴニストと考えられていた。近年の研究で、H₁受容体と結合してこれを不活化する作用をもつインバース・アゴニストであることが解明された²⁾。

第一世代抗ヒスタミン薬はH₁受容体拮抗作用以外にも、中枢神経作用、抗嘔吐作用、抗コリン作用などをもつ。このため現在では抗アレルギー性疾患以外に使用されることが多く、ヒドロキシジンは鎮静薬、制吐薬としても使われている。

(2) 薬効

①平滑筋

a) ヒスタミンに対する平滑筋反応を抑制する。呼吸器平滑筋の収縮を抑制するが、ヒトではアレルギー性の気管支攣縮は主に化学性メデイエーターによるため、ヒドロキシジンの作用は著明ではない。

b) 血管系に対しては血管拡張作用を抑制する。通常使用量では血圧、心拍数に対する作用は認められないが、大量投与では末梢性の抗アドレナリン作用とババペリン様血管拡張作用により血圧は下降する。ヒドロキシジンによる血圧下降の処置の際、エピネフリンは昇圧作用を逆転させる恐れがあるので投与しないことが望ましい。

②毛細血管透過性

ヒスタミンによって惹起される毛細血管透過性の亢進および浮腫、膨疹の形成を抑制する。

③アナフィラキシーとアレルギー

ヒトでは浮腫形成、搔痒感を強力に抑制するが、血圧低下や気管支攣縮に対してはあまり効果がない。

④中枢神経系³⁾

a) 第一世代抗ヒスタミン剤は容易に脳-血液関門を通過するため、中枢神経系の神経伝達物質であるヒスタミンの作用を抑制する。視床、視床下部、大脳辺縁系などの皮質化レベルの抑制により抗不安、鎮静作用を示す。

b) ヒドロキシジンを含む第1世代抗ヒスタミン薬の多くは、ムスカリン受容体を介するアセチルコリンの作用を抑制する(抗コリン作用)。

(3) 薬物動態

①経口投与では2-3時間で最大血漿濃度に到達し、作用時間は6-24時間と長時間作用性である。

②主としてCYP3A4/CYP3A5およびアルコール脱水素酵素で代謝される。ヒドロキシジンの活性代謝物であるセチリジンおよびアクリバスチンは第二世代抗ヒスタミン剤である。これらは主に未変化体として腎臓から排泄される。

肝機能障害のある患者では血中濃度半減期が延長したとの報告がある。また中等度又は重度の腎障害のある患者で血中濃度半減期が延長したとの報告がある。

2) 適応

内服薬の適応は神経症における不安・緊張・抑うつと蕁麻疹、皮膚疾患に伴う搔痒であり、注射薬の適応は術前・術後の悪心・嘔吐防止、麻酔前投薬、神経症における不安・緊張・抑うつとなっている。

すなわち麻酔科領域では主に鎮静を目的とした前投薬と、術後の悪心・嘔吐の防止目的に使用されることが多い。塩酸ヒドロキシジン50mgを前投薬として使用した場合、弱い抗不安作用と比較的強い悪心予防効果が得られたことが報告されている⁴⁾。

近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており⁵⁾、ペインクリニック領域で有効な可能性がある。

3) 用法

(1) 基本的注意

ヒドロキシジン塩酸塩の剤型は錠剤、注射液であり、ヒドロキシジンパモ酸塩の剤型は散剤、カプセル剤、シロップ、ドライシロップである。ヒドロキシジンパモ酸塩製剤の用量表示で50mgと書いている場合、実際にはパモ酸塩として85mg含有されているが、塩酸塩に換算した用量である50mgが表示されていることに留意されたい。

(2) 皮膚科領域には、パモ酸ヒドロキシジンとして、通常成人1日85～128mg(塩酸ヒドロキシジンとして50～75mg)を2～3回に分割経口投与する。

(3) 神経症における不安・緊張・抑うつには、パモ酸ヒドロキシジンとして、通常成人1日128～255mg(塩酸ヒドロキシジンとして75～150mg)を3～4回に分割経口投与する。

(4) 麻酔前投薬および術前・術後の悪心・嘔吐防止には塩酸ヒドロキシジンを成人では1回25-50mgを静注または1回50～100mg

を筋注する。本剤を静注する場合は、点滴静注により行うのが望ましい。また本剤を希釈せず点滴静注の側管より直接注入することは避けること。1回の静注量は100mgを超えてはならず、25mg/分以上の速度で注入しないこと。筋肉内投与により、注射部位に疼痛、硬結、潰瘍があらわれることがある⁶⁾ので、神経走行部を避けて慎重に投与し、繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けて行うこと。また注射後は強くもまず軽くおさえる程度にとどめること。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

本剤の使用により眠気を催すことがあるので、患者には自動車の運転等危険を伴う機械類の操作には従事させないよう注意すること⁷⁾。末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対投与しないこと。

(2) 禁忌

以下の患者には禁忌である。

①本剤の成分およびセチリジン、ピペラジン誘導体、アミノフィリン、エチレンジアミン⁸⁾に対し過敏症の既往歴のある患者～重篤なショック症状をきたすことがある。

②ポルフィリン症の患者⁹⁾～急性ポルフィリン症を増悪させることがある。

③妊婦又は妊娠している可能性のある婦人～[妊婦]の項目を参照。

以下の薬剤を併用している患者への投与には注意を要する。

①バルビツール酸誘導体・麻酔剤・麻薬系鎮痛剤等の中樞神経抑制剤、アルコール、MAO阻害剤～相互に作用を増強するおそれがあるので減量するなど慎重に投与すること。

②バタヒスチン、抗コリンエステラーゼ剤(臭化ネオスチグミン等)～これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。

③シメチジン～併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。

④不整脈を引き起こすおそれのある薬剤(コハク酸シベンゾリン等)～併用により心室性不整脈等の副作用があらわれたとの報告がある。

(3) 副作用

ヒドロキシジンの主な副作用として眠気が挙げられるが、麻酔科領域では鎮静目的に使用されている。また抗コリン作用のため口渇をきたす。

その他にふらつき、注意力障害、食欲過多がおこることがある。

重篤な副作用としてはショック、アナフィラキシー様症状のほかに、痙攣、QT延長症候群¹⁰⁾、肝障害がある。European Medicine AgenciesはQT延長による不整脈リスクを最小限にするため、成人のヒドロキシジン用量を1日100mg以下にすることを推奨している¹¹⁾。また稀ではあるが重篤な皮膚症状を伴う副作用として、急性汎発性発疹性膿疱症¹²⁾、ヒビ症候群¹³⁾が報告されている。

(4) 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

(5) 妊婦

催奇形性のおそれがあるため妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと¹⁴⁾。また授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。

アメリカ食品医薬品局(FDA)の薬剤胎児危険度分類基準でヒドロキシジンはカテゴリー「C」に分類されている。(動物実験では催奇形性が認められており、ヒトでは試験は実施されていない。)

米国においても妊婦への投与は禁忌とされている。

(6) 小児

注射薬を使用する際は1回1mg/kgを静注または筋注する。乳児・小児には連用しないことが望ましい。内服薬では3歳児には20mg、12歳児には50mgを目安として2～3回に分服投与する。

小児の熱性痙攣を誘発することがあるので注意する。

5) 参考文献

- 1) 藤澤隆夫：抗ヒスタミン薬の多彩な薬理作用。アレルギー・免疫 2005;12:257-262
- 2) Leurs R, Church MK, Taglialatela M: H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy 2002;32:489-498
- 3) Welch MJ, Meltzer EO, Simons FE: H₁-antihistamines and the central nervous system. Clin Allergy Immunol 2002;17:337-388
- 4) Tornetta FJ: A comparison of droperidol, diazepam, and hydroxyzine hydrochloride as premedication. Anesth Analg 1977;56:496-500
- 5) Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol 2011;185:2162-2170
- 6) 武田利明：筋注用薬剤が皮下組織に投与された場合の安全性に関する実験的研究。日本看護技術学会誌 2004;3:66-70 (動物実験)

-
- 7) Verster JC, Volkerts ER: Antihistamines and driving ability: evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:294-303 1
2
 - 8) Zuidema J: Ethylenediamine, profile of a sensitizing excipient. *Pharm Weekbl Sci* 1985;23:134-140 3
 - 9) Moore MR, McColl KE: Therapy of the acute porphyrias. *Clin Biochem* 1989;22:181-188 4
 - 10) 小向大輔, 全田直子, 笠間正文ら : パモ酸ヒドロキシジン服薬後, 著明なQT延長を呈したQT延長症候群の1例. *不整脈* 2001;17:431-433 (症例報告) 5
6
 - 11) European Medicine Agencies: PRAC recommends new measures to minimise known heart risks of hydroxyzine-containing medicines (2015). Retrieved Sep 16, 2020, from <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-minimise-known-heart-risks-hydroxyzine-containing-medicines> (インターネットでの勧告) 7
8
9
 - 12) Kumar SL, Rai R. Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis: an uncommon side effect of a common drug. *Indian J Dermatol.* 2011;56:447-4480 (症例報告) 10
11
 - 13) Akkari H, Belhadjali H, Youssef M, et al. Baboon syndrome induced by hydroxyzine. *Indian J Dermatol.* 2013;58:244 (症例報告) 12
 - 14) Briggs GG: *Hydroxyzine. Drugs in Pregnancy and Lactation*, 5th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 520-521 13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

フルニトラゼパム flunitrazepam

1) 薬理作用

(1) 作用機序

大脳辺縁系、大脳皮質、小脳などに分布するGABA_A / ベンゾジアゼピン受容体 Cl⁻チャネル複合体などの認識部位に作用して、抗不安、抗痙攣、筋弛緩、鎮静、催眠作用を発揮する。

(2) 薬効

ジアゼパムの約10倍¹⁾、ニトラゼパムの約0.9倍の力価を有し、副作用発現率はニトラゼパムの約0.6倍²⁾とされる。

(3) 薬物動態

中間型ベンゾジアゼピン系誘導体に属し、消失半減期は約20時間³⁾と長い。吸収後速やかに全身組織へ分布するため、臨床効果は8時間程度。肝臓において代謝酵素であるCYP3A4によって代謝される。

2) 適応

(1) (内服)不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)、麻酔前投薬

(2) (注射)全身麻酔の導入、局所麻酔時の鎮静、緩和ケアにおける鎮静⁴⁾

(3) (注射)癲癇、術後せん妄⁵⁾

保険適応外である。

3) 使用法

(1) 内服時

1回0.5～2mg就寝前または手術前。高齢者には1回1mgまで。

(2) 注射時

麻酔導入、緩和ケアにおける鎮静時、0.02～0.03mg/kg。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①眠気、注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落⁶⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。交通事故の危険性がベンゾジアゼピン系薬物の使用により約2倍になるという報告がある⁷⁾。

②連用により薬物依存を生じることがあるので、抗癲癇剤として用いる場合以外は、漫然とした継続投与による長期使用を避ける。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。

(2) 禁忌

①本薬に過敏症の既往のある患者

②急性狭隅角緑内障の患者

眼圧上昇することがある。

③重症筋無力症の患者

症状悪化することがある。

(3) 副作用

①無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下(0.1～5%未満)：気道を確保し換気をはかる準備をしておくこと。投与中はパルスオキシメーターや血圧計を用いて、呼吸および循環動態の観察を行うこと。

②錯乱(0.1%未満)

③前行性健忘が出現しやすく、ジアゼパム投与時よりも健忘の持続時間が長いとされる⁸⁾。

④米国では乱用の問題から1996年にフルニトラゼパムの使用が禁止されている⁸⁾。

(4) 高齢者

少量から開始するなど慎重に投与する。

(5) 妊婦・授乳婦

①妊娠中に服用していた患者に口唇裂、口蓋裂が対照群より有意に多いとの報告があるため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。必要とされる場合においても、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場のみを使用する。

②乳汁中への分泌も多く、新生児における半減期が成人より長いことを考え合わせると基本的には授乳を控えることが望ましい。

(6) 小児

副作用として、発達障害児における興奮や思春期での大量使用時の薬物依存に注意する。低出生体重児、新生児に使用する場合には添加剤として含有しているベンジルアルコールの投与による中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)の報告がある。

(7) 相互作用

- ①中枢神経抑制薬(バルビタール系薬物、向精神薬、アルコールなど)との併用により、上記の副作用が強く出現する可能性がある。
- ②代謝を阻害する可能性のある薬物(シメチジン、オメプラゾール)との併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

5) 参考文献

- 1) Mattila MA, Larni HM : Flunitrazepam : a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980 ; 20 : 353-374
 - 2) 長門裕子, 土橋洋史 : 医薬品副作用症例データベースの応用フルニトラゼパムとニトラゼパムの比較研究. *医学と薬学* 2009 ; 62 : 649-652
 - 3) Young CC, Prielipp RC : Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001 ; 17 : 339-346
 - 4) 厚生労働省厚生科学研究「がん医療における緩和医療および精神腫瘍学のあり方と普及に関する研究」班 : 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン作成委員会 : 苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン. 2005
 - 5) 石川 純, 矢部辰一郎 : 周術期の対応 術後譫妄の管理法は? *JOHNS(J Otolaryngol Head Neck Surg)* 2007 ; 23 : 405-407
 - 6) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al : Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Inter Med* 2009 ; 169 : 1952-1960
 - 7) Thomas RE : Benzodiazepine use and motor vehicle accidents ; Systematic review of reported association. *Can Fam Physician* 1998 ; 44 : 799-808
 - 8) Simmons MM, Cupp MJ : Use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 1998 ; 32 : 117-119
- (2016年3月にフルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い - 呼吸抑制 - が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により製造販売元から改訂された。)

フルマゼニル flumazenil

1) 薬理作用

(1) 作用機序

フルマゼニルは、中枢性ベンゾジアゼピン受容体に競合的に結合し、ベンゾジアゼピン系薬物に対して拮抗作用を示す特異的拮抗薬である^{1,3)}。臨床的にはベンゾジアゼピン系薬物による鎮静、健忘、呼吸抑制に拮抗効果を示す。亜酸化窒素の高揚感に拮抗するという報告もみられるが、ベンゾジアゼピン受容体を介する効果と推測される⁴⁾。また、フルマゼニルはそれ自体はほとんど作用を示さないとされるが、中枢刺激作用を示唆する報告もある⁵⁾。心臓、腎臓などに存在する末梢性 GABA_A受容体には拮抗作用を示さない。

(2) 薬効

ベンゾジアゼピン系薬物による鎮静に対する拮抗効果は迅速であり、有効率は80%以上と高い^{1,3)}。健忘にも拮抗するが前向き効果であり、逆行性効果はみられない³⁾。呼吸抑制に対して拮抗作用を認めるが完全ではない^{2,3)}。単独では循環抑制に対する影響は少ない¹⁾。ナロキソンと異なり血圧を上昇させにくい²⁾。

(3) 薬物動態^{1,2)}

静注後のクリアランスは大きく、消失半減期は約50分である。肝臓で速やかに代謝されるために効果持続時間は短い。また血漿蛋白結合率が約50%と低いため、分布と肝臓からの排泄は血漿蛋白の影響を受けにくい。代謝産物は薬理的活性を持たない。

2) 適応¹⁻³⁾

(1) ベンゾジアゼピン系薬物による鎮静の解除および呼吸抑制の改善¹⁻³⁾

(2) ベンゾジアゼピン系薬物による不穏や興奮などの逆説反応の治療^{3,6)}

(3) 意識障害の鑑別とベンゾジアゼピン中毒患者の診断と治療⁷⁾

(4) 肝性昏睡等による意識障害のある患者の覚醒^{2,7,8)}

(5) ベンゾジアゼピン系薬物中毒の妊婦から娩出された新生児の呼吸抑制の改善^{9,10)}

3) 使用法

(1) 覚醒促進・呼吸抑制の改善

ベンゾジアゼピン系薬物によって手術または検査のための鎮静や全身麻酔の前投薬、導入や維持が行われた患者で、覚醒遅延または呼吸抑制が認められた場合に投与する。通常初回0.2mgを緩徐に静注する。覚醒状態が得られない場合は、1~4分後に0.1mg追加し、以後必要に応じて、1分間隔で0.1mgずつ総投与量1mgまで、ICU領域では2mgまで繰り返し投与する。ただし、ベンゾジアゼピン系薬物の投与量と患者の状態により適宜増減する^{2,3,11)}。術中覚醒が必要な場合にも使用できる¹⁾。繰り返し投与しても意識および呼吸抑制が改善しない場合は、ベンゾジアゼピン系薬物以外の原因を考慮する。

(2) ICU領域での使用と持続投与^{7,12)}

ICU領域においてベンゾジアゼピン系薬物を高用量あるいは長期にわたり投与された患者で過度の鎮静状態を生じたり、必要以上に鎮静状態が持続した場合^{1,3,12)}、あるいは大量にベンゾジアゼピン系薬物を服用した中毒患者⁹⁾に、フルマゼニルの単回、あるいは持続投与をする^{2,3,6,12)}。持続投与の速度は0.5~1mg/hrとする。ベンゾジアゼピン系薬物による覚醒遅延の原因として代謝障害の存在が関与している場合が少なくないために、持続投与量は比較的少ないと推測される。

(3) 逆説反応

ベンゾジアゼピン系薬物による不穏や興奮などの逆説反応を消失させるためにフルマゼニルの単回投与を行う³⁾。逆説反応は高齢者³⁾、アルコール依存症の患者³⁾、小児¹³⁾などで観察される場合がある。

(4) 肝性昏睡とその他の意識障害

① 肝性昏睡やアルコール中毒等による意識障害のある患者の覚醒に有効との報告もある²⁾。

② 肝性脳症では0.2~2mgを初回投与量とする。

③ ベンゾジアゼピン類似薬ゾピクロンによる意識障害にフルマゼニルが拮抗する^{1,14)}。

④ 内因性ベンゾジアゼピン様物質の活性上昇を伴う意識障害にフルマゼニルが有効であるとする報告もある¹⁵⁾。

(5) 小児の特殊な投与方法(新生児への持続投与と注腸)

① 子癇状態でジアゼパムを投与された妊婦やベンゾジアゼピン系薬物常用内服妊婦から娩出された新生児の無呼吸と低血圧に対し、フルマゼニル10~20μg/kg 単回投与後、10~20μg/kg/hr を数時間持続投与する^{9,10)}。

② 小児の特殊な投与方法としてフルマゼニルを15~40μg/kgを注腸投与する方法もある¹⁶⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①フルマゼニルの半減期は短く、単回投与後の効果持続時間は15～140分とされる。消失半減期がフルマゼニルよりも長いベンゾジアゼピン系薬物を高用量投与していた場合は、フルマゼニル投与により覚醒した後も同薬物の作用が再出現する可能性があるため、患者を注意して観察する。また、フルマゼニル投与後24時間は自動車の運転などの危険を伴う作業をさせないようにする。
- ②フルマゼニル投与の対象は、次の通りである。
- a) 手術または検査時、あるいは前投薬としてベンゾジアゼピン系薬物で鎮静された患者で覚醒遅延または呼吸抑制が認められた場合
- b) ベンゾジアゼピン系薬物を高用量あるいは長期にわたり投与された患者で過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静状態が持続した場合
- c) 大量にベンゾジアゼピン系薬物を服薬した中毒患者
- なお、侵襲の大きい手術を受けた患者、精神的不安の程度が高い患者は、早期に覚醒させるよりもある程度鎮静状態を維持する方が望ましい場合があるので、患者の状態を考慮し、覚醒させることが必要と判断される場合にのみ投与すること。
- ③筋弛緩薬を用いた全身麻酔の手術終了時にフルマゼニルを使用する場合は、筋弛緩薬の作用消失後に投与すること。
- ④フルマゼニルを用法・用量の範囲内で繰り返し投与しても意識および呼吸機能に有意な改善がみられない場合は、ベンゾジアゼピン作用薬以外の原因を考慮すること。

(2) 禁忌²⁾

- ①フルマゼニルもしくはベンゾジアゼピン系薬物に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②長期間ベンゾジアゼピン系薬物を投与されている癲癇患者(痙攣が生じることがある)²⁾¹⁷⁾

(3) 副作用

副作用の発生率は1～2%と低く軽症なものが多い。主なものは血圧上昇、不整脈、頻呼吸、不穏、嘔気などである。急激な覚醒の結果生じると考えられる。

- ①手術前や鎮静前の不安の程度が高い患者では、早期に覚醒させることにより不穏をきたす場合があるので、必要と判断された場合にのみ投与する¹⁸⁾。
- ②冠動脈疾患患者で左室拡張終末期圧が上昇している場合には、さらに上昇する場合があります。少量から開始し、必要量を投与する¹⁹⁾。
- ③高血圧患者では覚醒時に血圧上昇する場合がありますので、必要量を投与する²⁰⁾。
- ④ベンゾジアゼピン系薬物と三(四)環系抗うつ薬を服用している患者では、ベンゾジアゼピン系薬物の作用低下に伴い抗うつ薬の中毒症状(自律神経系症状等)を顕在化させたり、離脱(退薬)症状が出現し、興奮や痙攣などがみられる場合がありますので、緩徐に静注する²³⁾¹⁷⁾。
- ⑤ベンゾジアゼピン系薬物を投与されている重症頭部外傷患者または頭蓋内圧が不安定な患者では、頭蓋内圧を上昇させる場合がありますので、緩徐に投与する²¹⁾。
- ⑥肝機能障害のある患者では薬物の作用消失時間が延長するので、覚醒後も患者の状態を十分に観察する¹⁷⁾。肝移植患者では、移植を受けていない肝不全患者よりも半減期が延長する²³⁾。

(4) 高齢者

高齢者はベンゾジアゼピン系薬物の作用に感受性が高いので慎重に投与する。

- ①代謝は遷延するとする報告¹⁾と加齢による差はないとする報告²⁴⁾がある。
- ②高齢者に特有と思われる副作用の報告はみられない²⁵⁾。

(5) 妊婦

妊婦に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にだけ投与する。

- ①胎盤通過性があると推測されるが、胎児への催奇形性についてはないとされる。
- ②投与中は授乳を避けさせる。
- ③分娩時使用の報告がある²⁶⁾。

(6) 小児

- ①小児に対しては、体重比を考慮して注意深く投与する²⁷⁾。
- ②投与量は0.1～0.2mg静注、あるいは10μg/kg単回投与後に5μg/kg/minの持続投与などである²⁷⁾。
- ③1～5歳児で再鎮静が多い可能性が示唆されている²⁸⁾。

5) 参考文献

- 1) Whitwam JG : Flumazenil and midazolam in anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39(Suppl 108):15-22
- 2) Whitwam JG, Amrein R : Pharmacology of flumazenil. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39(Suppl 108):3-14
- 3) McCloy RF : Reversal of conscious sedation by flumazenil : current status and future prospects. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39(Suppl 108):35-42
- 4) Zacny JP, Yajnik S, Coalson D, et al : Flumazenil may attenuate some subjective effects of nitrous oxide in humans : A preliminary report. Pharmacol Biochem Behav 1995;51:815-819

- 5) Nutt DJ, Glue P, Lawson C, et al : Flumazenil provocation of panic attacks. Arch Gen Psychiatry 1990;47:917-925 1
- 6) Saxon L, Borg S, Hiltunen AJ : Reducation of aggression during benzodiazepine withdrawal : Effects of flumazenil. Pharmacol Biochem Behav 2010;96:148-51. 2
3
- 7) Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, et al : Use of flumazenil in the treatment of drug overdose : A double-blind and open clinical study in 110 patients. Crit Care Med 1996;24:199-206 4
5
- 7) Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J, et al : Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma : A randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. Hepatology 1994;19:32-37 6
7
- 8) Cone AM, Nadel S, Sweeney B : Flumazenil reverses diazepam-induced neonatal apnoea and hypotonia. Eur J Pediatr 1993;152:458-459 8
9
- 9) Richard P, Autret E, Bardol J, et al : The use of flumazenil in a neonate. Clin Toxicol 1991;29:137-140 10
- 10) 花岡一雄, 山村秀夫, 沼田克雄, 他 : ベンゾジアゼピン拮抗薬フルマゼニル(Flumazenil)の臨床への応用. 麻酔 1990;39:1092-1100 11
- 11) Bodenham A, Park GR : Reversal of prolonged sedation using flumazenil in critically ill patients. Anaesthesia 1989;44:603-605 12
- 12) Massanari M, Novitsky J, Reinstein LJ : Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. Clin Pediatr 1997;36:681-684 13
14
- 13) Cienki JJ, Burkhart KK, Donovan JW : Zopiclone overdose responsive to flumazenil. Clin Toxicol(Phila)2005;43:385-6. 15
- 14) Rothstein JD, Guidotti A, Tinuper P, et al : Endogenous benzodiazepine receptor ligends in idiopathic recurring stupor. Lancet 1992;340:1002-1004 16
17
- 15) Lopez-Herce J, Lopes de Sa E, Garcia de Frias E : Reversal of midazolam sedation with rectal flumazenil in children. Crit Care Med 1996;22:1204 18
19
- 16) Spivey WH : Flumazenil and seizures : Analysis of 43 cases. Clin Ther 1992;14:292-305 20
- 17) 木村貴美, 野口いづみ, 矢崎素子他 : 全身麻酔からの覚醒時にフルマゼニル投与により不穏を来たした不安神経症の患者の 1 例. 日歯麻誌 1998;26(2):302-3 21
22
- 18) Marty J, Nitenberg A, Philip I, et al : Coronary and left ventricular hemodynamic responses following reversal of flumazenil of flunitrazepam-induced sedation with flumazenil in patients with coronary artery disease. Anesthesiology 1991;74:71-76 23
24
- 19) 長澤郁子, 岩崎多恵, 増田陸雄他 : 静脈内鎮静法施行時, フルマゼニル投与後に血圧, 脈拍数の急激な増加と不穏状態をきたした1 症例. 昭歯誌 2005;25:142-5 25
26
- 20) Chiolero RL, Ravussin P, Anderes JP, et al : The effects of midazolam reversal by RO 15-1788 on cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. Intensive Care Med 1988;14:196-200 27
28
- 21) Janssen U, Walker S, Maier K, et al : Flumazenil disposition and elimination in cirrhosis. Clin Pharmacol Ther 1989;46:317-323 29
- 22) Park GR, Podkowiak BI : Plasma concentrations of flumazenil during liver transplantation. Anaesthesia 1992;47:887-889 30
- 23) Roncari G, Timm U, Zell M, et al : Flumazenil kinetics in the elderly. Eur J Clin Pharmacol 1993;45:585-587 31
- 24) Katz JA, Fragen RJ, Dunn KL : Flumazenil reversal of midazolam sedation in the elderly. Reg Anesth 1991;16:247-252 32
- 25) 高野学美, 高野義人, 佐藤 勲 : 脊椎麻酔におけるミダゾラム投与の術中記憶への効果とフルマゼニルの影響. 麻酔 1999;48:73-75 33
- 26) Shannon M, Albers G, Burkhart K, et al : Safety and efficacy of flumazenil in the reversal of benzodiazepine-induced conscious sedation. J Pediatr 1997;131:582-586 34
35
- 27) Jones RD, Lawson AD, Andrew LJ, et al : Antagonism of the hypnotic effect of midazolam in children : A randomized, double-blind study of placebo and flumazenil administered after midazolam-induced anaesthesia. Br J Anaesth 1991;66:660-666 36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

フルラゼパム塩酸塩 flurazepam hydrochloride

(別名:塩酸フルラゼパム)

1) 薬理作用

(1) 作用機序

フルラゼパムは他のベンゾジアゼピン系化合物と同様に中脳網様体、視床下部後部および扁桃核を主とする大脳辺縁系に作用して、抑制性のGABAニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABAのGABA_A受容体への結合を亢進させ、GABAニューロンの作用を特異的に増強させることで薬効を発揮する。

(2) 薬効

フルラゼパムは他のベンゾジアゼピン系薬物と同じような中枢抑制作用(抗不安作用、催眠作用、鎮静作用、骨格筋緊張減弱作用、抗痙攣作用)を示すが、一般的にその作用は緩和である。特に筋弛緩作用や協調運動障害作用は弱い。また、睡眠導入時間の短縮、全睡眠時間の増加、特にステージ2の睡眠延長が得られるがREM睡眠に及ぼす影響が少ないのが大きな特徴である。

(3) 薬物動態

健康成人にフルラゼパム30mgを単回経口投与したときの血中濃度は、投与30分後から投与3時間後まで高く、最高血中濃度は投与1時間後に得られる。作用発現時間は投与後20～40分である。また、作用持続時間は7～8時間で半減期は平均5.9時間である。体内で代謝されたフルラゼパムは投与後48時間までに投与量の32～59%が代謝物として尿中に排泄され、一部は糞中に排泄される。主たる代謝物はエタノール体で総排泄量の86%を占め、未変化体は0.3%以下である。代謝物の1つであるN-デスアセチルフルラゼパムは活性を持ち、半減期は平均24時間と長い。

2) 適応

(1) 不眠症

フルラゼパムは半減期の長さから長時間型に分類される。そのため早期覚醒などの熟眠障害に適している。また、連用によって血中濃度を維持することができるため、日中の抗不安作用を期待して神経症や心身症による不眠にも都合がよい。反跳性不眠が少ないため長期間の頑固な不眠に利用したり、他の睡眠薬からの離脱に利用したりするのもよい。

(2) 麻酔前投薬

手術前夜の睡眠障害や手術前の不安・緊張に対して用いる。

3) 使用法

(1) 不眠症

1回10～30mgを就寝前に経口投与する。年齢、症状によって適宜増減する。

(2) 麻酔前投薬

手術前夜の催眠には10～30mgを就寝前に経口投与する。手術当日の鎮静には10～30mgを手術室入室2時間前に投与することが多いようである¹²⁾が、作用時間が長いので全身麻酔に対する前投薬としては不向きであろう。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ① 衰弱患者や高齢者、脳に器質的障害がある患者、乳幼児や小児では鎮静・催眠・筋弛緩作用が強くあらわれることがあるため、少量から投与を開始するなど注意が必要である。また、心障害のある患者では血圧低下をきたしたり、肝障害や腎障害のある患者では代謝、排泄が遅延して作用が遷延したりすることがあるので、慎重に投与する。
- ② 長時間型の作用時間を有する薬物であるため効果が翌朝以降にも及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力などの低下が起こることがあるので、投与翌日も自動車の運転など危険を伴う機械の操作などは慎む方がよい。
- ③ 他の催眠鎮静薬やフェノチアジン誘導体などの中枢神経抑制薬や抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬と併用投与した場合やアルコールを摂取した場合は、中枢神経抑制作用が増強されて眠気や注意力・反射運動能力などの低下が増強することがあるので注意する。また、シメチジンとの併用はフルラゼパムの代謝が阻害されて作用が増強する可能性があるため注意する。
- ④ 用量依存性の呼吸抑制があるため、正常の肺機能の患者ではほとんど問題にならないが、呼吸機能が低下している患者ではリスクが高くなるので注意深い観察が必要である。
- ⑤ 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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。

(2) 禁忌

- ① フルラゼパムまたはベンゾジアゼピン系化合物に過敏性のある患者。

- ②重症筋無力症の患者 1
フルラゼパムの筋弛緩作用により症状が悪化することがある。 2
- ③リトナビルなどのHIVプロテアーゼ阻害薬を投与中の患者 3
チトクロームP450に対する競合的阻害により、フルラゼパムの血中濃度が大幅に上昇することが予想され、過度の鎮静や呼吸抑制などが起こる可能性がある。 4
5
- ④急性狭隅角緑内障の患者 6
ベンゾジアゼピン系薬物は抗コリン作用を有するとのことから、フルラゼパムでも眼圧上昇する可能性があると考えられる。しかし、臨床床上意味のある抗コリン作用があるかどうかについては疑問視する意見³⁾もある。 7
8
- ⑤肺性心、肺気腫、気管支喘息および脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している患者 9
二酸化炭素ナルコーシスを起こしやすいため、原則的に禁忌である。 10
- (3) 副作用** 11
- ①重大な副作用 12
大量連用により薬物依存が、連用後の急激な投与中断によりせん妄・痙攣・振戦・幻覚・不眠などの禁断症状があらわれることがある。そのほか呼吸抑制があらわれることがあり、特に呼吸機能が高度に低下している患者では二酸化炭素ナルコーシスや低酸素血症をきたすことがあるため注意が必要である。 13
14
15
- ②翌日の眠気、ふらつき、眩暈、不安感、倦怠感、頭痛、頭重などの精神神経症状が数%に認められるほか、嘔気、口渴、口の苦み、食欲低下、肝逸脱酵素の上昇といった消化器症状や動悸、発疹、発汗なども頻度は低いが出現することがある。発疹が認められた場合は速やかに投与を中止すること。 16
17
18
- ③麻酔前投薬として用いたときには作用時間が長いこと、覚醒遅延を引き起こすことがある⁴⁾。 19
- (4) 高齢者** 20
高齢者では運動失調や翌日の傾眠などの副作用が出現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 21
- (5) 妊婦** 22
①以前は、ジアゼパムに催奇形性がある⁵⁾との認識から妊娠中の服用は厳重注意であったが、現在ではこのジアゼパムによる催奇形性は否定されており⁶⁾、ベンゾジアゼピン系薬物全般についても催奇形性は明らかではない⁷⁾。そのため妊娠中の服用が禁忌であるとはいえない。 23
24
25
- ②妊娠後期に連用した場合は新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、低体温などの症状を起こす可能性もあるため、妊婦への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。 26
27
- ③分娩前に乱用した場合、新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張など)があらわれることがある。 28
- ④授乳中の患者への投与は母乳中にフルラゼパムが移行するので避けた方がよいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせた方がよい。 29
30
- (6) 小児** 31
新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。 32
33

5) 参考文献 34

- 1) 稲森耕平, 芥川知明, 玉城博任, 他: フルラゼパムの麻酔前投薬としての効果について. 新薬と臨床 1976; 25: 1443-1446 35
- 2) 奥田孝雄, 原 整司, 関川利幸, 他: 麻酔前投薬としての Flurazepam Free Base の臨床評価. 薬理と治療 1976; 4: 1317-1322 36
- 3) Fritze J, Schneider B, Weber B: Benzodiazepines and benzodiazepine-like anxiolytics and hypnotics. The implausible contraindication of closed angle glaucoma. Nervenarzt 2002; 73: 50-53 (総説) 37
38
- 4) 藤井 明, 宮崎東洋: 前投薬としてのフルラゼパム一二重盲検法による研究一. 診療と新薬 1977; 14: 155-162 39
- 5) Safra MJ, Oakley GP Jr: Association between cleft lip with or without cleft palate and exposure to diazepam. Lancet 1975; 2: 478-480 40
41
- 6) Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al: Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1983; 309: 1282-1285 42
43
- 7) Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformation or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998; 317: 839-843 44
45
46
47
48
49
50
51

ブロチゾラム brotizolam

1) 薬理作用	1
(1) 作用機序	2
2-プロモチエノトリアゾロジアゼピン誘導体でベンゾジアゼピン受容体に作用し、中枢神経系の代表的抑制性伝達物質であるGABAを介して、催眠、鎮静、抗不安等の中枢神経作用を示す ¹⁾ 。	3
(2) 薬効	4
①催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い ²⁾ 。	5
②健康成人に経口投与した場合、催眠作用は15～30分より発現し、7～8時間で消失する。脳波上、入眠時間の短縮と中途覚醒時間の減少が認められる。睡眠の各段階において徐波睡眠およびレム睡眠にほとんど影響を与えない ³⁾ 。	6
③神経症および精神生理学的不眠症の患者に経口投与した場合、入眠を改善し、中途覚醒を減少させ、徐波睡眠を増加させる。	7
(3) 薬物動態	8
健康成人に経口投与した場合、速やかに吸収され約1.5時間で最高血漿中濃度に達する。血漿中濃度消失半減期は約7時間である。主代謝産物は、メチル基の水酸化体およびジアゼピン環の水酸化体であり、96時間までに尿中に64.9%、糞中に21.6%が排泄される ³⁾ 。	9
経口投与した場合、速やかに全身に分布し、その濃度は消化管、肝臓、副腎、腎臓および甲状腺が高い。血液-脳関門および胎盤を通過する。乳汁中濃度は血漿中濃度にはほぼ並行して推移する。	10
2) 適応	11
(1) 不眠症	12
(2) 麻酔前投薬	13
3) 用法	14
(1) 不眠症	15
ブロチゾラムとして1回0.25mgを就寝前に経口投与する。	16
(2) 麻酔前投薬	17
①手術前夜には、ブロチゾラムとして1回0.25mgを就寝前に経口投与する ⁴⁾ 。	18
②麻酔前には、ブロチゾラムとして1回0.25mgまたは0.5mgを経口投与する ⁶⁾ 。	19
4) 注意点	20
(1) 基本的注意点	21
①本薬の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。	22
②口腔内崩壊錠は、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液または水で飲み込む。	23
③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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。	24
(2) 禁忌	25
①急性狭隅角緑内障のある患者	26
眼内圧を上昇させることがある。	27
②重症筋無力症のある患者	28
重症筋無力症を悪化させることがある。	29
③肺性心、肺気腫、気管支喘息および脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合	30
二酸化炭素ナルコーシスを起こすことがある。特に必要とする場合には慎重に投与する。	31
(3) 副作用	32
①残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、だるさ、眩暈、頭痛、倦怠感等がある。統合失調症等の精神障害患者に投与すると不穏および興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。	33
②ベンゾジアゼピン系薬の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。	34
(4) 高齢者	35
高齢者では運動失調等の副作用が発現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与する。	36

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等	1
①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、次のような報告があるなど安全性は確立していないため、投与しないことが望ましい。	2
a) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬の投与を受けた患者の中に奇形児などの障害児を出産した例が、対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。	3
b) 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがベンゾジアゼピン系薬で報告されている。	4
c) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることがベンゾジアゼピン系薬で報告されている。	5
②授乳婦への投与は、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性があるため、避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる。	6
a) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬(ジアゼパム)で報告されている。	7
(6) 小児	8
低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。	9
(7) 心障害、肝障害、腎障害のある患者	10
心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延することがある。	11
(8) 脳に器質的障害のある患者	12
本薬の作用が増強することがある。	13
(9) 併用注意	14
本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。	15
①アルコール(飲酒)	16
クリアランスの低下および排泄半減期の延長がみられているので、鎮静作用、倦怠感等が増強されることがあり、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。	17
②中枢神経抑制薬(フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体)	18
本剤薬との併用により鎮静作用が増強することがある。	19
③CYP3A4阻害薬(イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、シメチジン、エリスロマイシン ^{7,9)})	20
本薬の代謝酵素であるCYP3A4がこれらの薬物で阻害され、本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強および作用時間の延長が起こることがある。	21
④モノアミン酸化酵素阻害薬	22
本薬との併用により鎮静作用が増強することがある。	23
⑤CYP3A4誘導剤(リファンピシン ¹⁰⁾ 等)	24
本薬の代謝酵素であるCYP3A4が誘導され、本薬の代謝が促進され血中濃度が低下し、作用が減弱されることがある。	25
5) 参考文献	26
1) Hirouchi M, Mizutani H, Kohno Y, et al : Characteristics of the association of brotizolam, a thieno-triazolo diazepam derivative, with the benzodiazepine receptor : a selective and high affinity ligand of the central type I benzodiazepine receptor. Jpn J Pharmacol 1992 ; 59 : 387-391 (動物実験)	27
2) Kimishima K, Tanabe K, Kinoshita Y, et al : Effects of brotizolam, a new thieno-triazolo-diazepam derivative, on the central nervous system. Jpn J Pharmacol 1984 ; 36 : 461-475	28
3) Bechtel WD, Weber KH : Brotizolam radioimmunoassay : development, evaluation, and application to human plasma samples. J Pharm Sci 1985 ; 74 : 1265-1269	29
4) 花岡一雄, 橘 直矢, 丸山秀人, 他 : 手術前夜睡眠に対するBrotizolam の効果—至適用量の検討—. 医学と薬学 1985 ; 13 : 227-236	30
5) 花岡一雄, 橘 直矢, 田上 恵, 他 : 手術前夜睡眠に対するbrotizolam の効果—塩酸 flurazepamとの二重盲検比較試験—. 臨床と研究 1985 ; 62 : 238-244	31
6) 真鍋治彦, 壇城二郎, 吉武潤一, 他 : Brotizolam の麻酔前投薬としての効果—Placebo を対照とした比較試験—. 薬理と治療 1984 ; 12 : 225-234	32
7) 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史 : 添付文書 + a の処方支援 薬物間相互作用の危険性を見逃さないために(1)CYP の阻害による相互作用の予測. 薬事 2009 ; 51 : 553-559	33
8) Tokairin T, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, et al : Inhibition of the metabolism by erythromycin in humans : in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in brotizolam metabolism. Br J Clin Pharmacol 2005 ; 60 : 172-175	34
9) Senda C, Kishimoto W, Sakai K, et al : Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of brotizolam. Xenobiotica 1997 ; 27 : 913-922	35
10) Ujije Y, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, et al : Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam.	36

Ther Drug Monit 2006 ; 28 : 299-302

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

ブロマゼパム bromazepam

●X 小児麻酔薬の「ブロマゼパム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

GABAニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性と結合し、GABA親和性を増大させることにより、GABAニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている。

(2) 薬効

①抗不安作用

本薬をマウスやラットに経口投与した場合、ジアゼパムと比較して静穏作用および抗不安作用は約5倍である²⁾。また、本薬を健康成人に経口投与して、二重盲検試験によりジアゼパムと比較した場合、ジアゼパムに認められないmood elevating effect およびbeneficial effect(気分が落ち着いていた、集中できるようになった、気分が大きくなったなど)が認められる³⁾。

②抗痙攣作用

本薬を経口投与した場合、抗痙攣作用はジアゼパムと比較して約2倍である⁴⁾。

③睡眠麻酔増強作用

本薬を経口投与した場合、催眠作用はジアゼパムと比較して約2倍である⁵⁾。チオペンタールナトリウム麻酔に対して経口投与と同程度の睡眠麻酔増強作用を示し、ジアゼパムの直腸内投与よりも約2.5倍強い作用を示す。また、本薬の直腸内投与はエーテル麻酔に対して経口投与よりも約3倍強い作用を示す⁴⁾。

④鎮痛作用

本薬を直腸内投与した場合、経口投与と同程度の鎮痛効果を示すが、作用時間は直腸内投与で長い。また、両投与経路ともモルヒネおよびペンタゾシンとの併用により鎮痛作用の増強が認められる⁴⁾。

⑤筋弛緩作用

本薬を経口投与した場合、ジアゼパムと比較して筋弛緩作用は約2倍である⁶⁾。本薬を直腸内投与した場合、筋弛緩作用は経口投与よりも強い。また、ジアゼパムの直腸内投与と比較して約3.6倍の作用が認められている⁴⁾。

(3) 薬物動態

①健康成人に5～12mgを単回経口投与した場合、未変化体の血中濃度は投与後1時間で最高に達し、72時間以内に70～80%が尿中に排泄され、その大部分は肝臓での代謝産物、3-ヒドロキシプロマゼパムおよび2-(2-アミノ-5-プロモ-3-ヒドロキシベンゾイル)ピリジンである^{5,6)}。これらはグルクロン酸抱合体として代謝される⁷⁾。血中濃度は88ng/mLで、血中濃度半減期は約8～20時間である^{8,9)}。なお、代謝産物には薬理学的活性はほとんどない。

②約70%は血漿蛋白と結合し、分布容量は50L、クリアランスは40mL/minである。成人では年齢を経るに従いクリアランスが低下する^{7,8)}。

③健康成人に3mg坐剤を投与した場合、投与後約3時間で最高血中濃度に達し、5mg錠剤とほぼ同等の生物学的利用率を示す⁷⁾。

2) 適応

(1) 神経症の強迫・恐怖不安

(2) うつ病の不安・緊張

(3) 心身症(高血圧症、消化器疾患、自律神経失調症)の身体症候および不安・緊張・抑うつ睡眠障害

(4) 麻酔前投薬¹⁰⁾

3) 用法

(1) 内服

①神経症・うつ病

成人には1日量6～15mgを2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢や症状により適宜増減する。

②心身症

成人には1日量3～6mgを2～3回に分けて経口投与する。なお、年齢や症状により適宜増減する。

③麻酔前投薬¹⁰⁾

成人には5mgを就寝前または麻酔前に経口投与する。なお、年齢、症状、および疾患により適宜増減する。

(2) 外用

①麻酔前投薬

成人には1回に3mg(坐剤)を術前夜または麻酔前に直腸内投与する。

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
①眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない。	3
②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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。	4
③薬物相互作用	6
a) アルコール(飲酒)・中枢神経抑制剤(フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体・鎮痛薬・麻酔薬等)	7
ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強することがある。	8
b) モノアミン酸化酵素阻害薬	9
機序は不明であるが、クロルジアゼポキシドで舞蹈病が発現したとの報告がある。	10
c) シメチジン	11
本薬の中枢神経抑制作用が増強されることがある。	12
d) フルボキサミンマレイン酸塩	13
肝臓で酸化的に代謝される本薬の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長し、またはAUCを増加させる。このため本薬の用量を減量するなど、注意して投与する。	14
(2) 禁忌	16
①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	17
②急性狭隅角緑内障の患者	18
③重症筋無力症の患者	19
(3) 副作用	20
①薬物依存性(大量連用)	21
②痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想などの退薬症状(大量投与または連用後に急激な減少または投与中断時)	22
観察を十分に行い、用量を超えないように慎重に投与する。	23
③刺激興奮・錯乱(精神分裂病などの精神障害者)	24
(4) 高齢者	25
運動失調等の副作用が発現しやすいため、高齢者へ投与する場合には、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	26
(5) 妊婦、産婦、授乳婦など	27
①妊娠3カ月以内の妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する	28
妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬物を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂などが対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。	29
②妊娠後期の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する	31
胎児に心拍不整、新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、呼吸抑制、低体温、黄疸の増強などの症状を起こすことが他のベンゾジアゼピン系薬物で報告されている ¹¹⁾²⁾ 。	32
③分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることがベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されている ¹³⁾ 。	34
④授乳婦に投与する場合、授乳を避ける	36
母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少などを起こすことが他のベンゾジアゼピン系薬物で報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある ¹⁴⁾ 。	37
(6) 小児	39
術後鎮静が残る傾向があるので、日帰り手術には帰宅時の判定を慎重にする必要がある。	40
(7) その他	41
心障害、肝障害、腎障害、中等度または重篤な呼吸障害のある患者、脳に器質的障害のある患者、衰弱患者に投与する場合は少量から投与を開始するなど慎重に投与する。	42
5) 参考文献	45
1) 岡田敏一：ベンゾジアゼピンレセプター。神経精神薬理 1980；2：5-16	46
2) 植木昭和，小川暢也，五味田裕，他：Bromazepam(Ro5-3350)の行動薬理学的研究。医学研究 1973；43：41-58	47
3) 中野重行，小川暢也，河津雄介，他：抗不安剤のHuman Pharmacological Study—二重盲検法によるBromazepam, Diazepam, Placeboの比較。精神身体医学 1973；13：111-118	48
4) 笠間俊男，藤井祐一，会田陽子，他：Bromazepam 坐薬の薬理作用—特に経口投与との比較—。日薬理誌 1983；81：149-165	50
5) 沢田英夫，原 明，矢野博子，他：ヒトにおける Bromazepam の血中濃度推移と尿中排泄について。岐阜大医紀 1973；21：248-259	51

6) Kaplan SA, Jack ML, Weinfeld RE, et al : Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. J Pharmacokinet Biopharm 1976 ; 4 : 1-16	1 2
7) 笠間俊男, 日浦 満, 中井美枝子, 他 : 健康人におけるBromazepam 坐薬の生体内動態. 基礎と臨床 1983 ; 17 : 1049-1055	3
8) Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, et al : Bromazepam pharmacokinetics : Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. Clin Pharmacol Ther 1987 ; 41 : 562-570	4 5
9) Goodchild CS : Benzodiazepines, In Prys-Roberts C, Brown BR Jr (eds) : International Practice of Anaesthesia, Baltimore, Butterworth Heinemann, 1996, pp 1/16/1-1/16/10	6 7
10) 矢野浩司, 宇都宮博美, 内田 整 : 二重盲検法によるブロマゼパム(セニラン錠)術前投薬の効果. 新薬と臨床 1982 ; 31 : 1803-1807	8
11) Gillberg C : "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977 ; 2 : 244	9
12) Speight ANP : Floppy-infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam. Lancet 1977 ; 2 : 878	10
13) Mazzi E : Possible neonatal diazepam withdrawal : A case report. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 129 : 586-587	11
14) Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P : Diazepam and breast-feeding. Lancet 1972 ; 1 : 542-543	12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51

ペントバルビタール カルシウム pentobarbital calcium

1) 薬理作用

(1) 作用機序

ペントバルビタールはチオペンタールの2位の硫黄原子を酸素原子に置換したオキシバルビタールである。抑制性神経伝達物質GABAの受容体の1つであるGABA_A受容体の結合部位の数を増やすとともに¹⁾、GABAと受容体との親和性を高めることにより²⁾、鎮静作用を発現する。また脊髄後角において侵害刺激伝達を抑制することにより鎮痛作用を発現する³⁾。

(2) 薬効

催眠・鎮静作用および呼吸抑制作用を有する。大脳皮質の活動を抑制して酸素消費量を減らすとともに、脳波上でburst and suppressionを誘発し、脳保護作用がある⁴⁾。強力な抗痙攣作用があり、他の抗痙攣薬で効果が不十分な痙攣重積発作にも有効である⁵⁾。連用により肝臓の薬物代謝酵素の誘導を生じ、他の薬物の血中濃度や効果に影響を与える場合がある⁶⁾。

(3) 薬物動態

短時間作用型に分類される。腸管からの吸収は迅速で、成人に対して経口投与した場合、血中濃度は約1時間後に最高に達し、半減期は20～25時間、クリアランスは2.0～2.6L/hrである⁷⁾。有効血中濃度は0.5～3μg/mLとされる。健康成人を対象とした交差試験では、100mgを静注後の半減期は22.3時間で、経口投与の場合の生物学的利用能は93%、半減期は静注の場合とほぼ等しい⁸⁾。ペントバルビタールは、2種類の光学異性体を有し、R (+)-アイソマーはS (-)-アイソマーに比べて蛋白結合率が低く(それぞれ63%、75%)、クリアランスが大きく半減期は短い⁷⁾。肝臓において、ピリミジン環5位の酸化やカルボキシル化によって代謝を受ける⁹⁾。

2) 適応

内服薬と、注射液(2009年に販売中止)があり、適応が異なる。

(1) 不眠症、麻酔前投薬、不安緊張状態の鎮静

(2) 持続睡眠療法における睡眠調節

内服薬のみに適応がある。

(3) 難治性疼痛¹⁰⁾

内服薬のみが使用できるが、保険適応外である。

(4) 全身麻酔の導入、痙攣状態の抑制

注射液のみに適応がある。

3) 用法

内服薬、注射液とも室温で長期間安定である。

(1) 内服薬

1錠にペントバルビタールカルシウム50mgおよび添加物を含有する。投与量や投与回数は年齢、症状により適宜増減する。

内服薬について、誤って過量投与したり自殺目的で過量を服用したりすると、昏睡、呼吸抑制、血圧低下および体温低下などの急性中毒症状が生じ、呼吸抑制により死亡する場合がある。急性中毒が疑われる場合は胃内容の吸引とともに胃洗浄、体温保持、気管挿管による人工呼吸を行う。

① 不眠症

1回50～100mgを就寝前に経口投与する。

② 麻酔前投薬

手術前夜100～200mg、手術1～2時間前に100mgを経口投与する。

③ 不安緊張状態の鎮静

1回25～50mgを1日2～3回投与する。

④ 難治性疼痛症例

ドラッグチャレンジテストでバルビタールの有効性が認められた場合に使用する。投与量に特に明確な基準はなく、疼痛の程度を観察しつつ投与量を定める。1日50～150mgを投与した報告がある¹¹⁾。

(2) 注射液

本邦では50mg/mLのペントバルビタールナトリウムを含有する注射剤が販売されていたが、2009年に販売が中止された。添加物としてプロピレングリコールおよびエタノールを含む。成人には初回100mgを静注する。効果が不十分な場合にはさらに50mgずつ追加投与する。ただし総投与量は500mgまでとする。筋注する場合には、1回あたり250mgを超えてはならない。なお、年齢、症状、使用目的により適宜増減する。

4) 注意点	1
(1) 基本的注意点	2
①注射薬の使用に際しての注意	3
本薬の注射液はpHが9.0～9.5と高アルカリ性であり、配合変化により混濁するので他の薬剤とは配合しないこと。皮下に漏出させないよう注意すること。筋注の場合、同一部位への繰り返し投与は避けること。また新生児、低出生体重児、乳児、小児には注意すること。神経走行部位を避けるよう注意すること。注射針を刺入した際に激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、場所を変えて注射すること。	4
②血圧低下	8
心血管系の抑制作用による血圧低下に注意する必要がある。特に心機能の低下や循環血液量の減少が予測される場合はこれらの作用が増強するため、投与量を減らす、投与速度を遅くする、等の注意が必要である。	9
③呼吸抑制	11
呼吸抑制があり、呼吸停止および換気量の減少が生ずるので、投与後は呼吸状態の観察を怠らないこと。	12
④頭部外傷後遺症や脳に器質的障害がある場合は、本薬の中樞神経作用が増強したり脳障害が悪化する可能性があるため注意が必要である。	13
⑤本薬の投与後は自動車の運転や危険を伴う機械の操作に従事させないこと。	15
⑥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。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。投与を中止する場合には離脱症状に注意し、徐々に減量するなど慎重に行う。	16
(2) 禁忌	18
バルビツール酸系化合物に対し過敏症を有する症例に加え、急性間歇性ポルフィリン症を有する症例、気道閉塞のある症例やショック状態の症例には禁忌である。原則禁忌とされる心障害、肝・腎障害を有する症例、呼吸機能の低下している症例については、投与量を減らす、気道確保や人工呼吸を行うなど、注意して使用は可能である。	19
同じバルビツール酸系化合物であるチオペンタールナトリウム・チアミラールナトリウムでは、添付文書に「重症気管支喘息の患者」がある。	22
(3) 副作用	24
①頻度の高い副作用	25
内服薬については眩暈、嘔気、頭痛、頭重感、覚醒後不快感、注射薬については興奮、術後の嘔気・嘔吐、軽度の悪感が挙げられている。	26
②重大な副作用	28
内服薬、注射薬とも、Steven-Johnson症候群(皮膚粘膜眼症候群)(発熱、皮膚・粘膜の発疹または紅斑、壊死性粘膜炎等の症候群)、連用による薬物依存がある。	29
③特にアルコール中毒、薬物依存の傾向または既往歴のある患者、重篤な神経症患者に対しては注意すること。	31
④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、不安、不眠、痙攣、嘔気、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑うつ状態など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。特に高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。	32
⑤その他の副作用	35
過敏症、知覚異常、ヘマトポルフィリン尿、蛋白尿などがある。	36
(4) 高齢者	37
心機能、呼吸機能の低下や血管内容量の減少が予想されるので、減量などを行うこと。	38
(5) 妊婦	39
①妊婦または妊娠している可能性のある女性については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。	40
②本薬は呼吸抑制作用が強く、特に妊娠後期の妊婦は本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、本薬の静注は、パルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行いつつ、慎重に行うことが望ましい。	41
③胎盤を通過し、胎児に移行するため、妊娠中に投与すると新生児の出血傾向、呼吸抑制などを生ずる場合がある。	43
④分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張など)があらわれることがある。	44
⑤乳汁中へも移行するため、授乳中は投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。	45
(6) 小児	46
機能的残気量が減少しており、本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、慎重に投与することが望ましい。特に本薬の静注時にはパルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行うことが望ましい。	47
(7) 併用注意	49
①アルコールや抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬等と併用すると、相互の作用が増強されることがあるので慎重投与が必要である。	50

- ②慢性アルコール中毒に対する抗酒療法に用いられるジスルフィラムは肝ミクロソームの薬物代謝酵素を抑制するため、本薬の代謝が阻害された結果、効果が増強する可能性がある。
- ③本薬の長期投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、併用薬の代謝が亢進した結果、効果が減弱する場合がある⁶⁾。

5) 参考文献

- 1) Asano T, Ogasawara N : Chloride-dependent stimulation of GABA and benzodiazepine receptor binding by pentobarbital. *Brain Res* 1981 ; 225 : 212-216 (動物実験)
- 2) Willow M, Johnston GA : Pentobarbitone slows the dissociation of GABA from rat brain synaptosomal binding sites. *Neurosci Lett* 1981 ; 23 : 71-74 (動物実験)
- 3) Sandkuhler J, Fu QG, Helmchen C, et al : Pentobarbital, in subanesthetic doses, depresses spinal transmission of nociceptive information but does not affect stimulation-produced descending inhibition in the cat. *Pain* 1987 ; 31 : 381-390 (動物実験)
- 4) Yoshida N, Oda Y, Nishi S, et al : Effect of barbiturate therapy on phenytoin pharmacokinetics. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 1514- 1522
- 5) Rashkin MC, Youngs C, Penovich P : Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. *Neurology* 1987 ; 37 : 500-503
- 6) Rendic S, Di Carlo FJ : Human cytochrome P450 enzymes : a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997 ; 29 : 413-580 (総説)
- 7) Cook CE, Seltzman TB, Tallent CR, et al : Pharmacokinetics of pentobarbital enantiomers as determined by enantioselective radioimmunoassay after administration of racemate to humans and rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1987 ; 241 : 779-785
- 8) Ehrnebo M : Pharmacokinetics and distribution properties of pentobarbital in humans following oral and intravenous administration. *J Pharm Sci* 1974 ; 63 : 1114-1118
- 9) Brodie BB, Burns JJ, Mark LC, et al : The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material. *J Pharmacol Exp Ther* 1953 ; 109 : 26-34
- 10) 鈴木尚志, 増田 豊 : ドラッグチャレンジテスト. 大瀬戸清茂, 塩谷正弘, 長沼芳和, 他編 ; ペインクリニック 神経ブロック法 第 2 版, 医学書院, 2000, pp 323-328 (総説)
- 11) 小川節郎 : ドラッグチャレンジテストの意義と方法. *ペインクリニック* 1996 ; 17 : 587-595

ミダゾラム midazolam

●IX 産科麻酔薬の「ミダゾラム」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ミダゾラム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序

中枢神経系における抑制系神経伝達物質であるGABAの受容体を賦活することにより鎮静効果と抗痙攣作用を発揮する。GABAは神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャネルを介してCl⁻が細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA機構はGABA受容体、ベンゾジアゼピン受容体およびCl⁻チャネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体とGABA受容体との相互作用によりGABA受容体でのGABA親和性を増し、間接的にGABAの作用を増強するとされている。

(2) 薬効

鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。

(3) 薬物動態

- ①成人において、0.1～0.3mg/kgの静注時の薬物動態は線形であり、クリアランス、分布容積、消失半減期はそれぞれ、4.2～9.0mL/kg/min、1.0～3.1L/kg、1.8～6.4時間であった。持続静注時の薬物動態パラメータは静注時と差がなかった。
- ②血漿蛋白結合率は高く、遊離型分布は2.5～4.0%であり、主結合蛋白はアルブミンである。
- ③肝臓で代謝されCYP3A4が関与して、1-ヒドロキシ体および4-ヒドロキシ体が生成される。代謝産物である1-ヒドロキシミダゾラムは、ミダゾラムの約半分の活性を持つ¹²⁾。
- ④排泄半減期は高齢者群では非高齢者群の約2倍まで延長、鬱血性心不全患者では健常被験者群の約2倍、アルコール性肝硬変患者では約2.5倍に延長。慢性腎不全患者では変化しない。新生児では顕著に延長する。
- ⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。

2) 適応^{2,9)}

(1) 麻酔前投薬

(2) 全身麻酔の導入および維持

(3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静

(4) 歯科・口腔外科領域における手術及び処理時の鎮静

(5) てんかん重積状態

ミダフレッサ静注0.1%¹²⁾がてんかん重積状態に保険適応となっている。

3) 用法

(1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持²⁾

麻酔科専門医により施行されることが望ましい。

①麻酔前投薬

通常、成人には0.08～0.10mg/kgを手術前30分～1時間に筋注する。修正在胎45週以上の小児には0.08～0.15mg/kgを手術前30分～1時間に筋注する。小児における前投薬として、経口投与、経直腸投与、筋注、鼻腔内投与があるが適応外使用となる⁶⁾。

(小児麻酔薬「ミダゾラム」の頁参照)

②全身麻酔の導入および維持

a) 通常、成人にはミダゾラム0.15～0.30mg/kgを静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。

b) 通常、小児にはミダゾラム0.15mg/kgを静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。(小児麻酔薬「ミダゾラム」の頁参照)

c) なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1分以上かけて)投与する。

d) フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)の準備が望ましい。

e) 導入、維持、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。

(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静⁷⁾

集中治療専門医により施行されることが望ましい。

①導入

a) 通常、成人には、初回に0.03～0.06mg/kgを1分以上かけて静注し、必要に応じて、0.03mg/kgを少なくとも5分以上の間隔をあけて追加投与する。初回投与及び追加投与の総量は、0.30mg/kgまでとする。

b) 通常、修正在胎45週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、初回投与はミダゾラム0.05～0.20mg/kgを少なくとも2～3分以上か

けて静注する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも5分以上の間隔をあけて追加投与する。

②維持

- a) 通常、成人には0.03～0.06mg/kg/hrより持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18mg/kg/hrの範囲が推奨される)。
- b) 修正在胎45週以上の小児には、ミダゾラム0.06～0.12mg/kg/hrより持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する(投与速度の増減は25%の範囲内とする)。
- c) 修正在胎45週未満の小児のうち、修正在胎32週未満ではミダゾラム0.03mg/kg/hr、修正在胎32週以上ではミダゾラム0.06mg/kg/hrより持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。
- d) いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。
- e) フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)の準備が望ましい。

(3) 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静

麻酔科専門医の看視の下に施行されることが望ましい。

- ①通常、成人にはあらかじめ点滴ラインを確保し、ミダゾラムをできるだけ緩徐に(1～2mg/分)注入する。
- ②必要に応じて初回量の半量ないし同量を少なくとも2分以上の間隔をあけて、できるだけ緩徐に(1～2mg/分)追加投与する。ただし、総量は5mgまでとする。
- ③患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。
- ④無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下
無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。
- ⑤必要に応じフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)で拮抗する。

(4) てんかん重積状態^{4,5,8,9)}

痙攣重積発作の治療については、救急科専門医、集中治療専門医または麻酔科専門医により施行されることが望ましい。

- ①集中治療における人工呼吸中の鎮静に準じ、通常は人工呼吸下に、呼吸および循環に関する持続モニタリングの下に施行する。
- ②通常、成人の痙攣重積発作の治療として、ミダゾラム0.15～0.30mg/kgを静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。
- ③通常、小児のてんかん重積発作の治療として、修正在胎45週以上の小児では、ミダゾラム0.15mg/kgを静注する。投与頻度は1mg/分を目安とする。必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/kgの範囲で追加投与する。総量として0.6mg/kgを越えないこと。持続投与では、0.1mg/kg/hrより静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/hrずつ増量する。最大投与量は0.4mg/kg/hrまでとする。成人での持続投与量は0.05～0.4mg/kg/hrとする^{8,9)}。

4) 注意点^{2,9)}

(1) 用量調節

- ①ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬(オピオイド性及び非オピオイド性鎮痛薬)、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は、作用が強くあらわれやすいため投与量を減じること。
- ②患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。
- ③投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静注を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

(2) 調製時の注意

- ①本薬は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがある。アルカリ性注射液(チオペンタールナトリウム注射液など)、リドカイン注射液との混合は避ける。
- ②本薬を乳酸リンゲル液と混合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避ける。乳酸リンゲル液で希釈した場合、ポリ塩化ビニル製の容器に吸着する。

(3) 過量投与

過量投与時のおもな症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡などである。それが疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)の投与を考慮する。

(4) 鎮痛作用はない

本薬は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛薬を併用する。

(5) 相互作用

併用する場合には注意すること。

- ①フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、オピオイド性鎮痛薬
フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、オピオイド性鎮痛薬の中枢神経抑制薬を投与されている患者では、中枢神経系抑制

作用が増強されることがある。	1
②ベラパミル、ジルチアゼム	2
ベラパミル、ジルチアゼム投与患者では、CYP3A4に対する競合的阻害作用により血中濃度が上昇し、中枢神経系抑制作用が増強されることがある。	3 4
③プロポフォール	5
プロポフォールとの併用で、麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧および心拍出量が低下することがある。	6 7
(6) 依存性	8
①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、慎重に投与する。	9
②投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動など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。	10 11
(7) 副作用	12
①無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下	13
無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。	14
②アナフィラキシーショック	15
アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本薬投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	16 17
③心停止	18
心停止が報告されている。	19
④心室性頻拍	20
心疾患患者において心室性頻拍があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。	21 22
⑤悪性症候群	23
a) 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗などが発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給などの全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与など適切な処置を行う。	24 25
b) 本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。	26 27
c) 高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行することがある。	28
(8) 禁忌	29
①本薬剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	30
②HIVプロテアーゼ阻害薬(リトナビルなど)およびHIV逆転写酵素阻害薬(エファビレンツなど)を投与中の患者	31
	32
5) 参考文献	33
1) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al : Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children : a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth 2002;89:428-437	34 35
2) Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al : Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology 1985;62:310-324	36
3) Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, et al : Te single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients afer oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol 2001;41:1359-1369	37 38
4) Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP : High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. Int Care Med 2006;32:2070-2076	39 40
5) Tasker RC : Midazolam for refractory status epilepticus in children: higher dosing and more rapid and efective control. Int Care Med 2006;32:1935-1936	41 42
6) Cote CJ, Cohen IT, Suresh S, et al : A comparison of three doses of acommercially prepared oral midazolam syrup in children. Anesth Analg 2002;94:37-43	43 44
7) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al : Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013;41:263-306	45 46
8) 日本精神神経学会 : てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院2018, pp76-90	47
9) 日本小児神経学会 : 小児けいれん重積ガイドライン2017. 診断と治療社2017, pp24-40	48 49
	50
	51