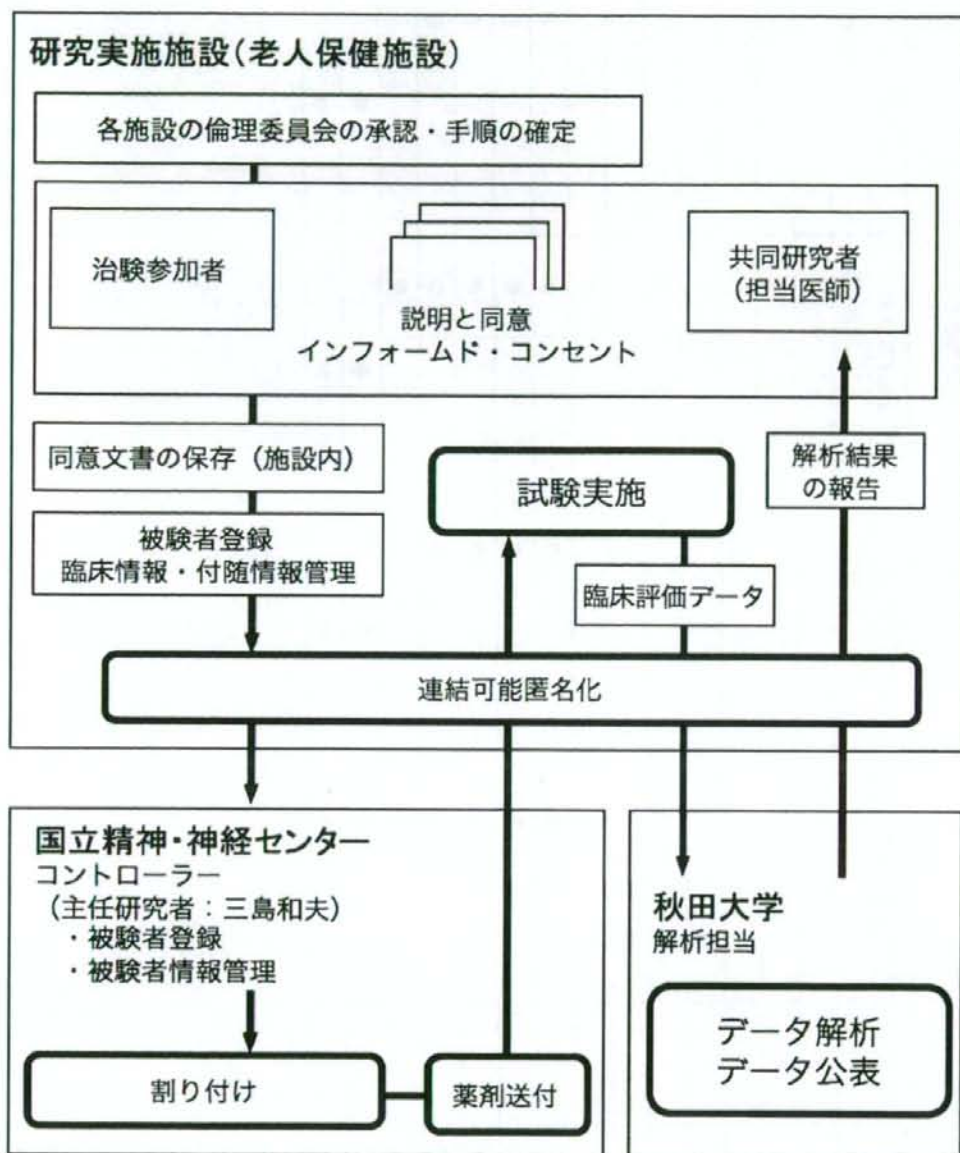


図3：研究体制と個人情報保護



補足資料

向精神薬の薬物動態、高齢者へ投与する際の注意点、併用禁忌・併用注意に関する情報

.....
..

この補足資料は、独立行政法人・医薬品医療器械総合機構が提供している一般用医薬品の添付文書情報および医薬品・医療機器等安全性情報を参照して、本研究課題において調査対象となった向精神薬の薬物動態、高齢者へ投与する際の注意点、併用禁忌・併用注意に関する情報を一薬剤一頁にまとめたものである。

多くの向精神薬では代謝酵素（CYP450等）、薬動態、薬力学、薬物相互作用をはじめとする臨床薬理情報は限定されており、少数の向精神薬についてはこれらの情報がほとんど得られなかった。とりわけ高齢者での薬物代謝特性や至適投与量などの実地医家向けの臨床情報はきわめて乏しいことが明らかになった。

同一成分の薬剤であっても製薬メーカー間で提供されている臨床薬理情報に大きな食い違いがみられた。本資料では先発薬品の情報を優先的に採用したが、今後は後発薬品情報についても整理する必要がある。

本研究班では、上記の問題点を踏まえ、向精神薬に関する臨床薬理情報の補足およびアップデートを推進する予定である。

国立精神・神経センター・三島和夫（主任研究者）

秋田大学医学部精神科学分野・草薙宏明（研究協力者）

【記載ルール】

- 添付文書情報の記載法が統一されておらず、文意も判然としないものが数多く見られた。具体的な事例は割愛するが、本研究班で適宜解釈してできるだけ統一した記載を心がけた。文意不明瞭な記載も見られたが、検証できない部分については原文のまま記載した。
- 同一成分の薬剤であっても製薬メーカー間で提供されている臨床薬理情報に大きな食い違いがみられた。本資料では先発薬品の情報を優先的に採用した。
- 高齢者への投与に関する記載のうち、「高齢者では」および「高齢者では生理機能が低下していることが多く、」という句は割愛した。
- 本資料において‘作用’という記載は有益な作用と有害な作用(副作用)の両方を含む。
- 「P450の分子種」は「CYP」と統一記載した。
- 「Syndrome malin (悪性症候群)」は「悪性症候群」と記載した。
- 臨床症状に「相互に作用を増強する」とあり、作用機序に「相互に中枢神経抑制作用を有する」などと書かれていた場合、臨床症状は「相互に中枢神経抑制作用を増強する」と記載した。
- 本来「相互に中枢神経抑制作用が増強される」とするべきところを「本剤の作用が増強される」としか書いていないものがあつた。また本来は「中枢神経抑制作用」と記載すべきところを「作用」としか記載していないものが多かつた。中枢神経抑制作用の増強であると解釈された場合は「作用増強」を「中枢神経抑制作用増強」と記載した。
- 「併用による臨床症状=本剤の作用が増強、その機序=本剤の血中濃度上昇」、「併用による臨床症状=本剤の血中濃度の上昇、その機序=本剤の代謝が阻害される」、「併用による臨床症状=本剤の血中濃度上昇、備考=本剤の作用増強」などと標記がまちまちであつた。臨床症状で「血中濃度の上昇」とあつたらすべて「本剤の作用が増強」と置き換え、「血中濃度の上昇」は機序の欄に記載した。
- 「～ことがある」「～と予測される」「～と考えられている」「～と報告されている」「～の可能性がある」「～のおそれがある」などは省いた。ただし「他の同系統薬剤で～の報告がある」という文章であつた場合は「報告がある」という記載を残した。
- 臨床症状が「血中濃度の低下」、その機序が「酵素誘導によりクリアランスが増加」という記載があつた。「代謝が促進される」と同義と思われるが、そのまま記載した。
- AUCの算出時間幅は「AUC 0~10」、「AUC 0~∞」、記載がないなど薬剤によってまちまちであつた。

- 「～剤」はST合剤と抗ChE剤を除いて「～薬」で統一記載した。
- 「スルファメトキサゾール・トリメトプリム」は「ST合剤」とした。
- 「選択的セロトニン再取り込み阻害薬」は「SSRI」で統一記載した。
- 「モノアミン酸化酵素阻害剤」は「MAO阻害薬」で統一記載した。

- 「抗コリン作動薬」は「抗コリン薬」で統一記載した。「抗コリン作用を有する薬剤」と「アトロピン用作用を有する薬剤」の二種類の記述が見られた。「抗コリン作用を有する薬剤（原文：「アトロピン様作用を有する薬剤）」と統一記載した。抗コリン作用による臨床症状について例示しているものは括弧内に記載した。
- スペースの都合上、「塩酸～」「マレイン酸～」「クエン酸～」などは削除した。「バルプロ酸ナトリウム」は「バルプロ酸」とした。
- スルピリドに関しては抗精神病薬シートと、抗うつ薬シートの記載が異なっている。ちなみに抗うつ薬シートのスルピリドのほうが薬物動態の情報は多い。

補足資料：

向精神薬の薬物動態、高齢者へ投与する際の注意点、併用禁忌・注意情報

1. 睡眠薬

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
アモバルピタール	インミタール	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法
不眠症、不安緊張状態の横静	不眠症には、1日0.1～0.3gを就寝前に経口投与する。 不安緊張状態の横静には、1日0.1～0.2gを2～3回に分けて経口投与する。 年齢、症状により適宜増減。		運動失調等の副作用が発現しやすい。 高齢者の場合は禁断症状の出現に特に注意。	少量から投与を開始するなど慎重に投与する。
薬物動態				
経口投与した場合、全消化管から容易に吸収され、体内の各組織及び体液に分布する。一般に脳、腎及び肝に高濃度に分布する。投与量の34～49%はヒドロキシアモバルピタールに代謝され尿中に排泄される。未変化体は4～5日間、ヒドロキシアモバルピタールは6～9日間にわたって尿中に検出される。 注：日本人のデータではない。				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
-	-	-	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	抗不安薬	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	抗精神病薬	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	催眠鎮静薬	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	抗うつ薬	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	抗ヒスタミン薬	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	チアジド系薬物	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	ジスルフィラム	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	解熱鎮痛剤	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	アルコール	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	クラレ標物質	相互に作用↑ 減量するなど慎重に投与する。	クラレ標物質の筋弛緩作用↑
注意	クマリン系抗凝血薬	クマリン系抗凝血薬の作用↓ 通常より頻回にプロトロンビン値の測定を行い、クマリン系抗凝血薬の量を調整する。	本剤の薬物代謝酵素誘導によってクマリン系抗凝血薬代謝↑によって作用↓
注意	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの作用↓	本剤は薬物代謝酵素誘導によってドキシサイクリンの代謝↑半減期↓
注意	グフィチニブ	グフィチニブの作用↓	本剤がCYP3A誘導によってグフィチニブの代謝↑血中濃度↓

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
バルビタール	バルビタール	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量	高齢者への投与時の影響	高齢者への投与方法	
不眠症(他剤が無効な場合) 不安緊張状態の鎮静(他剤が無効な場合)	不眠症: 1回0.3~0.4gを就寝前に経口投与する。年齢、症状により適宜増減。 不安緊張状態: 1日0.6gを2回に分けて経口投与する年齢、症状により適宜増減。	顕著(フェノバルビタール)で呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすいことが知られている。 高齢者の場合は禁断症状の出現に特に注意。	少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には徐々に減量すること。	
薬物動態				
-				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
-	-	-	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
禁忌	ポリコナゾール(ブイフェント)	ポリコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
注意	抗不安薬	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	抗精神病薬	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	催眠鎮静薬	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	抗うつ薬	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	抗ヒスタミン薬	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	ジスルフィラム	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	解熱鎮痛剤	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	クラレ標物質	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	アルコール	相互に作用↑ 減量するなど注意する。	相加作用
注意	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの作用↓	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によって、半減期↓
注意	クマリン系抗凝薬(ワルファリン)	クマリン系抗凝薬の作用↓ 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝薬の量を調整する。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用によって、半減期↓
注意	利尿剤(チアジド系降圧利尿剤等)	起立性低血圧↑ 減量するなど注意する。	機序は不明

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
プロモバレリル尿素	プロバリン	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法
不眠症、不安緊張状態の鎮静	不眠症には、1日1回0.5～0.8gを就寝前又は就寝時経口投与する。 不安緊張状態の鎮静には、1日0.6～1.0gを3回に分割経口投与する。 年齢、症状により適宜増減。		比較的低用量で筋力低下、他覚感等の症状があらわれることがある。	低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
薬物動態				
0.3～0.6gを経口投与した場合、効果発現時間は投与後20～30分で、3～4時間持続する。脳その他の組織に分布し、一定時間後肝で分解され、無機プロム体及び有機性プロム化合物に代謝され、尿に排泄される。				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
-	-	-	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	フェノチアジン誘導体	プロモバレリル尿素の作用↑	相加作用
注意	バルビツール酸誘導体	プロモバレリル尿素の作用↑	相加作用
注意	アルコール	プロモバレリル尿素の作用↑	相加作用

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
プロチゾラム	レンドルミン、グッドミン	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量	高齢者への投与時の影響	高齢者への投与方法	
不眠症、麻酔前投薬	本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減する。 ・不眠症： 1回0.25mgを就寝前に経口投与する。 ・麻酔前投薬： 手術前夜：1回0.25mgを就寝前に経口投与する。 ・麻酔前： 1回0.5mgを経口投与する。	運動失調等の副作用が現れやすい。	少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	
薬物動態				
-				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
グッドミン錠0.25mg： 1.2±0.4 hr (n=20, 健康成人男子)	グッドミン錠0.25mg： 4.02±1.11 ng/mL (n=20, 健康成人男子)	-	グッドミン錠0.25mg： 35.34±9.46 ng·hr/mL (n=20, 健康成人男子)	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	アルコール(飲酒)	鎮静作用↑ アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。	クリアランス↓半減期↑(プロチゾラムの？アルコールの？両方？)
注意	フェノチアジン誘導体	鎮静作用↑	相加(鎮静作用)
注意	バルビツール酸誘導体	鎮静作用↑	相加(鎮静作用)
注意	イトラコナゾール	プロチゾラムの作用↑作用時間↑	併用薬で代謝酵素CYP3A4が阻害され、プロチゾラムの血中濃度↑
注意	ミコナゾール	プロチゾラムの作用↑作用時間↑	併用薬で代謝酵素CYP3A4が阻害され、プロチゾラムの血中濃度↑
注意	シメチジン	プロチゾラムの作用↑作用時間↑	併用薬で代謝酵素CYP3A4が阻害され、プロチゾラムの血中濃度↑
注意	MAO阻害剤	鎮静作用↑	相加(鎮静作用)

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
セミコハク酸プロクタミン	リストミンS	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法
-	-		-	-
薬物動態				
-				
T_{MAX}	C_{MAX}	$T_{1/2}$	AUC	
-	-	-	-	
併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子	
-	-	-	-	

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
抱水クロラール	抱水クロラール	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法
不眠症	経口 1回0.5～1.0gを就寝前に経口投与する。年齢、症状により適宜増減。 注腸 通常、小児では30～50mg/kgを微温湯に溶かし注腸する。年齢、症状により適宜増減。		呼吸抑制をおこすおそれがある。また、一般に副作用があらわれやすい。	少量から開始するなど慎重に投与すること。
薬物動態				
-				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
-	-	-	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	中枢神経抑制剤(フェニチジン誘導体、バルビツール酸誘導体)	相互に作用↑ 減量するなど注意すること。	相加作用
注意	アルコール	本剤の作用↑	本剤の代謝↓
注意	MAO阻害剤	本剤の作用↑	本剤の代謝↓
注意	クマリン系抗凝固剤(ワルファリン)	クマリン系抗凝固剤の作用↑ 通常より頻回にプロトロンビン値の測定を行うなど慎重に投与する。	本剤は血漿タンパクに結合したクマリン系抗凝固剤を遊離させる。

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
クロナゼパム	リボトリール、ランドセン	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量	高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法	
・小型(運動)発作[ミオクローニー発作、失立(無動)発作、点頭てんかん(幼児けいこ発作、BNSIけいれん等)] ・精神運動発作 ・自律神経発作	成人・小児は、初回量1日0.5～1mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量は1日2～6mgを1～3回に分けて経口投与する。 乳・幼児は、初回量1日体重1kgあたり0.025mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量は1日体重1kgあたり0.1mgを1～3回に分けて経口投与する。 年齢・症状に応じて適宜増減。	運動失調等の副作用があらわれやすい。	少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。	
薬物動態				
尿中代謝物として、7-amino 体、7-cetylamino 体が検出されている。なお、各種の文献報告によると本剤の臨床用量における血中濃度は20～70ng/mLである。				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
1mg：約 2 hr (n=6, 健康成人男子)	1mg：6.5 ng/mL (n=6, 健康成人男子)	1mg：約 27 hr (n=6, 健康成人男子)	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	抗てんかん剤(ヒダントイン誘導体)	作用↑or作用↓ フェニトインの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	機序不明だが、血中濃度↑と血中濃度↓の両方の報告がある
注意	抗てんかん剤(バルビツール酸誘導体等)	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	アルコール(飲酒)	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	中枢神経抑制剤(フェノチアジン誘導体等)	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	MAO阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。 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。	機序不明。
注意	バルプロ酸ナトリウム	アブサンス重複(欠神発作重複)があらわれたとの報告がある。	機序不明。

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
エストゾラム	ユーロジン、アメル	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量	高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法	
・不眠症 ・麻酔前投薬	本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減。 ・不眠症：1回1～4mgを就寝前に経口投与する。 ・麻酔前投薬：手術前夜：1回1～2mgを就寝前に経口投与する。 ・麻酔前：1回2～4mgを経口投与する。	副作用が現れしやすい。	少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	
薬物動態				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
エストゾラム錠1mg「アメル」： 2.19±1.70 hr エストゾラム錠2mg「アメル」： 2.33±2.11 hr (健康成人男子)	エストゾラム錠1mg「アメル」： 60.3±9.9 ng/mL エストゾラム錠2mg「アメル」： 109.4±18.6 ng/mL (健康成人男子)	エストゾラム錠1mg「アメル」： 21.16±4.42 hr エストゾラム錠2mg「アメル」： 22.77±6.85 hr (健康成人男子)	エストゾラム錠1mg「アメル」： 1624.9±251.8 ng·hr/mL エストゾラム錠2mg「アメル」： 3405.0±1023.3 ng·hr/mL (健康成人男子)	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
禁忌	リトナビル(ノービア®)	過度の鎮静や呼吸抑制等	CYP1に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度↑
注意	中枢神経抑制剤(催眠・鎮静剤、フェノチアジン誘導体等)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等↓	相加作用
注意	抗うつ剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等↓	相加作用
注意	MAO阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等↓	相加作用
注意	アルコール((飲酒))	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等↓	相加作用
注意	マプロチリン塩酸塩	1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等↓ 2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると虚脱発作がおこる可能性がある。	1) 相加作用 2) 本剤の抗虚脱作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の虚脱誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
注意	ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用↑	相加作用

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
エチゾラム	デバス、アロファラム、エチセダン、エチゾラム、エチゾラン、カブセーフ、グベリース、サイラセバム、セデコバン、デゾラム、デムナット、ノンネルブ、バルギン、メディブース、モーズン	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量	高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法	
・神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害 ・うつ病における不安・緊張・睡眠障害 ・心身症(高血圧症、胃・十二指腸潰瘍)における身体症状ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害 ・統合失調症における睡眠障害 ・下記疾患における不安・緊張・抑うつおよび筋緊張頭痛、腰痛症、筋収縮性頭痛	・神経症、うつ病：1日3mgを3回に分けて経口投与する。 ・心身症、頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛：1日1.5mgを3回に分けて経口投与する。 ・睡眠障害：1日1~3mgを就寝前に1回経口投与する。 年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には、1日1.5mgまでとする。	運動失調等の副作用が現れやすい。	少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	
薬物動態				
神経症の例にデバス1mg錠を1日3回食後30分から1時間に反復経口投与した場合、投与開始後7日、14日及び28日目の血漿中濃度はほぼ等しかった。				
Tmax 2mg : 3.3 ± 0.3 hr (mean ± SE, n=10, 健康成人) (食後30分単回投与)	Cmax 2mg : 25 ± 1.5 ng/mL (mean ± SE, n=10, 健康成人) (食後30分単回投与)	T1/2 2mg : 6.3 ± 0.8 hr (mean ± SE, n=10, 健康成人) (食後30分単回投与)	AUC 2mg : 284.3 ± 40.4 ng·h/mL AUC0~36h (mean ± SE, n=10, 健康成人) (食後30分単回投与)	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	中枢神経抑制剤((フェニチン誘導体、バルビツール酸誘導体等))	眠気、血圧低下、運動失調、意識障害など	相加作用
注意	MAO阻害剤	過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮など	本剤の代謝↓により半減期↑、血中濃度↑
注意	フルボキサミン(マレイン酸塩)	本剤の作用↑ 本剤の用量を減量するなど、注意して投与する。	本剤の代謝↓、血中濃度↑
注意	アルコール(飲酒)	精神機能、知覚・運動機能の低下	相加作用

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
フルニトラゼパム	ロヒプノール、サイレース、ビビットエース、フルトラース、	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量	高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法	
・不眠症 ・麻酔前投薬	1回0.5～2mgを就寝前又は手術前に経口投与する。年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には1回1mgまでとする。	運動失調、意識障害等の中枢神経抑制症状があらわれやすい。 高齢者では特に、うとう状態から昏睡等の意識障害があらわれやすい。	高齢者へ投与する場合には、慎重に投与すること。高齢者には1回1mgまでとする。	
薬物動態				
2mgを7日間連続経口投与した時、3～5日間後で定常状態に達し、その最高血中濃度は単回経口投与時の約1.3倍であった。				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
2 mg : 1.3 ± 0.3 hr (Mean ± SE, n=5, 健康成人)	2 mg : 11.5 ± 1.2 ng/mL (Mean ± SE, n=5, 健康成人)	2 mg : 6.8 ± 0.6 hr (Mean ± SE, n=5, 健康成人)	2 mg : 116.7 ± 10.6 ng·hr/mL (Mean ± SE, n=5, 健康成人)	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	アルコール(飲酒)	中枢神経抑制作用 アルコールとの併用は避けることが望ましい。	相加作用
注意	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)	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	MAO阻害剤	クロルジアゼポキンドで舞踏病が発現したとの報告がある。	機序不明
注意	シメチジン	中枢神経抑制作用↑	CYP阻害により、本剤の排泄↓

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
フルラゼパム	ダルメート、ベノジール、ネルガート	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法
不眠症 麻酔前投薬	1回、1～2カプセルを就寝前または手術前に経口投与する。 ただし、として、10～30mgとする。 年齢・症状により、適宜増減。		運動失調等の副作用が 現れやすい。	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。
薬物動態	-			
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
30mg ; フルラゼパム塩酸塩未変化体 : 1 hr (n=5, 1例は3hr) N-デスアルキルフルラゼパム : 1～8 hr (n=6, 健常成人, 単回投与)	30mg ; フルラゼパム塩酸塩未変化体 : 0.82～1.7 ng/mL N-デスアルキルフルラゼパム : 11～25 ng/mL (n=6, 健常成人, 単回投与)	30mg ; フルラゼパム塩酸塩未変化体 : 5.9(2.3～12) hr N-デスアルキルフルラゼパム : 23.6(14.5～42.0) hr (n=6, 健常成人, 単回投与)	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
禁忌	リトナビル((ノービア))	過度の鎮静や呼吸抑制	GYP1に対する競合的阻害作用により、本剤の 血中濃度↑
注意	アルコール((飲酒))	中枢神経抑制作用↑ アルコールとの併用は避けることが望ましい。	相加作用
注意	中枢神経抑制剤(フェンチジン誘導体、バルビツール酸誘導体、鎮痛薬、麻酔薬等)	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	MAO阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。	機序不明
注意	シメチジン	本剤の作用↑	CYP阻害により本剤の代謝↓

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
ハロキサゾラム	ソマリン	-	-	-
分類				
薬理薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者への投与時の影響	高齢者への投与方法
不眠症	1回5～10mgを就寝前に経口投与する。年齢、症状により適宜増減。		高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすい。	少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
薬物動態				
健康成人7例を対象とした第1相試験において1回経口投与(ハロキサゾラム5～20mg)後の血中ならびに尿中代謝物をガスクロマトグラフにより検査・定量した。その結果は、血漿中にはハロキサゾラムの未変化体は検出されず、主代謝物としてOxazolidine環のほつれたNo.574(注1)が検出され、15mg以上の投与例ではその水酸化体であるNo.609(注2)が検出されている。また、尿中主代謝物はNo.609ならびにbenzophenone誘導体であるBFBP-OH(注3)(ともに抱合体)である。				
注1): 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-fluorophenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one 注2): 7-bromo-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one 注3): 2-amino-5-bromo-2-fluoro-3-hydroxybenzophenone				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
-	-	-	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	中枢神経抑制剤(フェニチジン誘導体、バルビツール酸誘導体等)	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与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。	相加的な中枢神経抑制作用の増強
注意	アルコール	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与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。	相加的な中枢神経抑制作用の増強
注意	MAO阻害剤	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与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。	本剤の代謝が抑制される。

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
ロルメタゼパム	ロラメット、エバミール	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法
不眠症	1回1～2mgを就寝前に経口投与する。年齢・症状により適宜増減するが、高齢者には1回2mgを超えないこと。		運動失調等の副作用が発現しやすい。	少量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。
薬物動態				
健康成人に本剤を経口投与したときの主代謝物は、ロルメタゼパムのグルクロン酸抱合体で、投与24時間後には投与量の約70%が尿中に排泄された。また、海外での試験では、グルクロン酸抱合体以外に僅かに脱メチル化体(ロラゼパム)のグルクロン酸抱合体も認められた。				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
1mg: 1～2 hr1) (n=8, 健康成人)	-	1mg: 約 10 hr1) (n=8, 健康成人)	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	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等)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下	相加作用
注意	MAO阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下	相加作用
注意	アルコール(飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下	相加作用
注意	マプロチリン塩酸塩	1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等↓	1) 相加作用 2) 本剤の抗慮覚作用により抑制されていたマ
注意	ダントロンナトリウム水和物	筋弛緩作用↑	相加作用

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
ミダゾラム	ドルミカム、ミダゾラム	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量	高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法	
・麻酔前投薬 ・全身麻酔の導入及び維持 ・集中治療における人工呼吸中の鎮静	<p>麻酔前投薬： 0.08～0.10mg/kgを手術前30分～1時間に筋肉内に注射する。</p> <p>全身麻酔の導入及び維持： 0.15～0.30mg/kgを静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1分間以上の時間をかけて)注射する。</p> <p>集中治療における人工呼吸中の鎮静： 導入：初回投与は、0.03mg/kgを少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は0.06mg/kgまでとする。必要に応じて、0.03mg/kgを少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与とする。但し、初回投与及び追加投与の総量は0.30mg/kgまでとする。 維持：0.03～0.06mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18mg/kg/hの範囲が推奨される)</p> <p>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。</p>	<p>1. 作用が強く又は長くあらわれやすい。</p> <p>2. 低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。</p>	<p>1. 慎重に投与すること。</p> <p>2. 少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。</p>	
薬物動態				
<p>1健康被験者(外国人データ) ミダゾラムを健康被験者に静脈内投与したときの薬物動態は、0.1～0.3mg/kgの範囲で線形であり、クリアランス(CL)、分布容積(Vd)、消失半減期(t_{1/2})はそれぞれ4.2～9.0mL/min/kg、1.0～3.1L/kg、1.8～6.4時間であった。 また、健康被験者へ7.5mgを筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは90%以上、最高血漿中濃度(C_{max})は90ng/mL、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は0.5時間、1-ヒドロキシ体のC_{max}は8ng/mL、T_{max}は1時間であった。 静脈内持続投与時の薬物動態パラメータは、CL:6.1～9.7mL/min/kg、Vd:1.0～2.7L/kg、半減期:1.9～3.2時間であり、静脈内投与時の薬物動態パラメータとは認められなかった。</p> <p>2高齢被験者(外国人データ) ミダゾラムを高齢者群に静脈内投与又は筋肉内投与したとき、高齢者群の半減期は非高齢者群の約2倍(3.3～5.6vs1.4～2.6時間)まで延長、分布容積にはほとんど差はなく(0.38～1.9vs0.5～1.5L/kg)、CLはやや減少(3.88～7.50vs5.74～9.39mL/min/kg)した。</p> <p>3心不全患者(外国人データ) うっ血性心不全患者にミダゾラムを静脈内投与したときの半減期は健康被験者群の約2倍(6.5vs2.8時間)に延長し、CLは25%減少(6.17vs8.00mL/min/kg)した。</p> <p>4肝障害患者(外国人データ) ミダゾラムを7名のアルコール性肝硬変患者に0.075mg/kg静脈内投与したとき、8名の健康被験者群に対して、半減期は約2.5倍に延長、CLは50%減少し、Vdは20%増加した。</p> <p>5慢性腎不全患者(外国人データ) ミダゾラムを15名の慢性腎不全患者に静脈内投与したとき、健康被験者群に対してCL及びVdは2倍に増加したが、半減期に変化は認められなかった。</p> <p>6小児及び新生児患者(外国人データ) 生後1年以上の小児術後患者のCLは健康成人被験者と同様又は高値、半減期は健康成人被験者と同様又は低値であったが¹⁵⁾、新生児救命救急患者では半減期が顕著に延長(6.5～12.0時間)、CLが減少(1.2～2.0mL/min/kg)したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるかは特定されていない。</p>				
T _{max}	C _{max}	T _{1/2}	AUC	
-	-	-	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
禁忌	HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル(ノービア)、サキナビル(フォートベイス)、アンブレナビル(プロゼゼ)等)	過度の鎮静や呼吸抑制	CYP3A4阻害により、本剤の血中濃度↑
禁忌	HIV逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ(ストックリンカプセル)等)	不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制	CYP3A4阻害により、本剤の血中濃度↑
注意	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、麻薬性鎮痛剤等)	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	MAO阻害剤	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	アルコール(飲酒)	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	カルシウム拮抗剤(塩酸ベラパミル、塩酸ジルチアゼム)	中枢神経抑制作用↑	CYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度↑
注意	シメチジン	中枢神経抑制作用↑	CYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度↑
注意	エリスロマイシン	中枢神経抑制作用↑	CYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度↑
注意	クラリスロマイシン	中枢神経抑制作用↑	CYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度↑
注意	アリスロマイシン	中枢神経抑制作用↑	CYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度↑
注意	キヌプリステン・ダルホプリステン	中枢神経抑制作用↑	CYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度↑
注意	アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール等)	中枢神経抑制作用↑	CYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度↑
注意	抗悪性腫瘍剤(酒石酸ビドレルビン、パクリタキセル等)	骨髄抑制等の副作用↑	CYP阻害により、抗悪性腫瘍剤の代謝↓血中濃度↑
注意	プロポフォール	麻酔・鎮静作用↑、収縮期血圧↓、拡張期血圧↓、平均動脈圧↓、心拍出量↓	相加作用 CYP3A4阻害により、本剤の血中濃度↑
注意	リファンピシン	本剤の作用↓	酵素誘導により、本剤の代謝↑

一般名	商品名	本剤の代謝酵素	阻害する酵素	誘導する酵素
ニメタゼパム	エミリン	-	-	-
分類				
睡眠薬				
効能・効果	用法・用量		高齢者へ投与時の影響	高齢者への投与方法
不眠症	1 回3 ～ 5 mgを就寝前に経口投与する。年齢・症状により適宜増減。		運動失調等の副作用があらわれやすい。	高齢者へ投与する場合は、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
薬物動態				
経口投与した場合、投薬後1時間の血中濃度は0.4ng/mLで、ピークとなる2～4時間後の濃度(13.4ng/mL)と同程度であり、ニトラゼパムに比べて高い初期血中濃度を示す。				
Tmax	Cmax	T1/2	AUC	
5mg : 2 ～4 hr (健常成人)	5mg : 13.4ng/mL (健常成人)	-	-	

併用	併用薬剤名	臨床症状	機序・危険因子
注意	中枢神経抑制剤(フェニチジン誘導体、バルビツール酸誘導体、等)	作用↑ 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。	相加作用
注意	アルコール((飲酒)、)	作用↑ 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。	相加作用
注意	MAO阻害剤	作用↑ 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。	機序不明