

表6-1:生活習慣病の罹患者における睡眠薬処方率(対被保険者%)

	男性	女性	男女合計
生活習慣病なし	1.56%	2.01%	1.74%
糖尿病あり	5.99%	8.98%	6.97%
高血圧あり	7.23%	10.51%	8.56%
高脂血症あり	7.11%	11.06%	8.83%
いずれかあり	6.75%	10.48%	8.23%
生活習慣病1つ	6.43%	10.42%	7.98%
生活習慣病2つ	7.67%	10.87%	8.99%
生活習慣病3つ	7.62%	9.43%	8.42%

表6-2:生活習慣病の罹患者における睡眠薬処方率(一般人口における推定値)

	男性	女性	男女合計
生活習慣病なし	2.11%	2.72%	2.42%
糖尿病あり	7.72%	13.08%	10.02%
高血圧あり	8.67%	13.07%	10.86%
高脂血症あり	9.02%	13.37%	11.60%
いずれかあり	8.16%	13.08%	10.66%
生活習慣病1つ	7.35%	12.81%	10.04%
生活習慣病2つ	10.60%	13.90%	12.36%
生活習慣病3つ	7.61%	12.19%	10.21%

表7-1:精神疾患および生活習慣病と睡眠薬処方率(対被保険者%)

	生活習慣病なし		生活習慣病あり	
	精神疾患あり	精神疾患なし	精神疾患あり	精神疾患なし
男性	37.80%	0.59%	37.43%	3.85%
女性	33.61%	0.84%	31.70%	6.02%
男女合計	35.79%	0.69%	34.31%	4.71%

表7-2:精神疾患および生活習慣病と睡眠薬処方率(一般人口における推定値)

	生活習慣病なし		生活習慣病あり	
	精神疾患あり	精神疾患なし	精神疾患あり	精神疾患なし
男性	39.74%	0.90%	69.71%	11.05%
女性	36.58%	1.21%	76.31%	16.40%
男女合計	37.91%	1.06%	73.94%	13.60%

長期投与中の抗精神病薬から認知症高齢者を離脱させる手法
の開発に関する多施設共同研究
-薬物離脱後の睡眠覚醒状態及び随伴精神行動障害の転帰の検討-

分担研究者 三島和夫¹

研究協力者 安部俊一郎^{1,2}、草薙宏明^{1,2}、榎本みのり¹、筒井孝子³、大冢賀政昭³、兼
板佳孝⁴、加藤倫紀⁵、穂積 慧⁶、善本正樹^{6,7}、三島由美子⁶

1 国立精神・神経センター 精神保健研究所

2 秋田大学医学部運動器学講座精神医学分野

3 国立保健医療科学院福祉サービス部

4 日本大学医学部公衆衛生学教室

5 医療法人祐愛会 加藤病院

6 医療法人 慧眞会 協和病院

7 医療法人 慧眞会 サングレイス

研究要旨 本研究は、抗精神病薬を長期間にわたり服用している認知症高齢者から抗精神病薬を安全に離脱させる手法の開発を目的としている。そのために、睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として三ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験(偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群)により評価する試験を開始した。研究期間は、離脱前観察期2週、離脱期全6週の計8週間からなる。これらの研究データをもとに、認知症高齢者において慢性的に投与された抗精神病薬からの安全な離脱法の開発のためのデータを取得する。本年度は、国立精神・神経センターおよび研究協力機関における倫理委員会の審査・受諾を受け、偽薬対照無作為化比較試験に着手した。本年度は45名の認知症患者をエントリーし、26名が離脱試験プロトコルを完遂した。

A. 研究目的

最近のメタ分析によれば、認知症の睡眠・行動異常に off label で汎用されている定型・非定型抗精神病薬は極めて不十分な Risk-Benefit Balance しか有せず (Ballard 2006, Schneider

2006)、生命予後を悪化させる危険性があり推奨できないとの米国 FDA public health advisory が出されている。しかしながら日本国内の高齢者に対する向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関する大規模調査は行

われておらず、医学的妥当性についての検証も十分ではない。

そこで本研究は、抗精神病薬を長期間にわたり服用している認知症高齢者から抗精神病薬を安全に離脱させる手法の開発を目的としている。そのために、睡眠障害もしくは精神行動障害に対して抗精神病薬を服用している認知症高齢者から抗精神病薬を離脱させた際の睡眠状態、精神行動等に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験を行う。これらの研究データをもとに、認知症高齢者において慢性的に投与された抗精神病薬からの安全な離脱法の開発のためのデータを取得する。本年度は、国立精神・神経センターおよび研究協力機関における倫理委員会の審査・受諾を受け、偽薬対照無作為化比較試験に着手した。

B. 研究対象と方法

本試験は、偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）である。

研究対象者：老人保健施設に 3 ヶ月以上入所中の認知症高齢者の中で、以下の研究導入項目 a～c)をすべて満たし、かつ除外項目に合致せず、研究参加の同意が得られたものの。

- a. DSM-IV-TR に準拠して診断された 65 歳以上の認知症患者（アルツハイマー型認知症患者、血管性認知症患者等、病型を問わずに対象とする）
- b. Clinical Dementia Rating scale (CDR): 1 以上
- c. Neuropsychiatric Inventory: 7 得点以下
除外項目：生命予後が 3 ヶ月以下と推測され

る場合、DSM-IV-TR に準拠する気分障害と統合失調症のある場合、10 日以内に感染症の既往がある場合、その他の重篤な精神・身体疾患を有する場合、クロルプロマジン換算で 200mg/日を越える抗精神病薬を服用している場合とした。

研究方法：睡眠障害もしくは精神行動障害の治療を目的として 3 ヶ月以上にわたり抗精神病薬を服用している老人保健施設入所中の認知症高齢者を対象として、漸減法による抗精神病薬からの離脱が睡眠状態、精神行動異常、ADL、錐体外路系症状、介護負担度に及ぼす影響について偽薬対照を用いた無作為化比較試験（偽薬への置換群 vs. 服用薬物の継続群）により評価する。研究期間は、離脱前観察期 2 週、離脱期全 6 週の計 8 週間からなる（図 1：研究プロトコル参照）。

抗精神病薬の離脱症状として、睡眠障害や焦燥、攻撃性、行動過多などの精神行動障害の増悪、遅発性ジスキネジア、食欲や体重低下などが出現したとの報告がある。そのため、離脱症状の危険性を極力抑えるためにクロルプロマジン換算で 50mg を越える抗精神病薬が投与されている場合には離脱期の当初 2 週間をかけて漸減を行った後に中止することとした。

また、試験期間中に症状の増悪がみられ、分担研究者である主治医が試験の継続が安全に行われないと判断した場合には、「症状増悪例」として記録し、試験から離脱させることとした。

本試験は偽薬対照を用いた無作為化比較試験であるため、試験期間中に服用した薬剤（実薬、偽薬）の通知は行わない。ただし、試

験期間を通じた睡眠状態と精神行動異常の解析結果については家族および代諾者の希望に応じて通知することとした。

上記の研究プロトコルに従って、本年度は 45 名の認知症患者をエントリーし、26 名が離脱試験プロトコルを完遂した。薬剤割り付けキーを開示していないためデータの解析は RCT の終了後になる。平成 21 年度、平成 22 年度を通じて、50 名～75 名の患者データを取得する予定である。

[倫理面への配慮]

研究体制を図3に示した。個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」にもとづき厳正に管理する。患者の臨床情報については各試験実施施設において連結可能匿名化がなされた後に国立精神・神経センター内の主任研究者に送付される。主任研究者は割り付けの上、試験用薬剤を試験実施施設に送付する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票などは書類庫に施錠して保管し、試験実施施設の施設長が鍵を管理した上で、研究終了後には速やかに破棄するものとする。書類庫へのアクセスは施設長のみが行えることとする。研究成果の発表に際しては個人を特定可能な情報は含めない。

試験導入に先だって、文書による説明書を作成し、研究対象者に対する不利益、危険の排除について十分な説明を事前に行う。本研究での対象者は認知機能、現実検討能力が低下しているため、対象者に研究の内容を理解していただくための最大限の努力を行うと

同時に、対象者の家族(もしくは精神保健福祉法で定められた保護者、後見人制度で定められた後見人、保佐人等の代諾者)から同意を取得する。研究参加中のいかなる時期においても、研究対象者もしくは保護者の意志で参加を取りやめることができること、これにより不利益を受けることがないことを保証する。文書による説明ののち、本人及び代諾者から書面で同意を取得する。

C. 結果と考察

認知症高齢者の睡眠・行動障害に対しては一般的に催眠・鎮静系向精神薬が用いられるが、薬動態・薬力学の加齢変化のため高齢者では副作用発現率は極めて高いとされる。現在用いられている睡眠薬、向精神薬の多くが、筋弛緩、過鎮静、失調、錐体外路症状などの副作用によりADLを低下させる危険性が高いことを考え合わせると、薬物療法を選択する際にはその適応をより慎重に評価する必要性がある。認知症患者の睡眠障害に対する治療戦略として、

- a) AD 患者の睡眠障害の特徴とその程度には大きな多様性がある。
- b) AD 患者の睡眠衛生を評価し、適宜矯正する。
- c) 薬物療法はその他の治療介入が無効な際の最終手段とする。
- d) 薬物療法は Risk・Benefit balance を考慮して行われるべきである。

の四原則が示されている。しかしながら、認知症患者の睡眠特性を客観的に評価することなしに、効能に関するエビデンスも乏しいまま画一的な薬物療法が行われているのが実状と思われる。ドイツで行われた、アルツハイマー病

患者の睡眠障害の第一選択療法に関する調査結果によれば、ハロペリドールなどの定型的抗精神病薬を筆頭に、ベンゾジアゼピン、植物系鎮静剤を用いた薬物療法が主流を占め、いわゆる非薬物的アプローチを選択するドクターは 15%程度に過ぎないことが示されている (Stoppe, 1995)。日本でも実情はこれと大差ないものと思われるが実態は明らかになっていない。

残念ながら現時点では、定型的 (古典的) 抗精神病薬、非定型的抗精神病薬、ベンゾジアゼピンのいずれに関しても、治療効果を明確に支持する十分なエビデンスは得られていない。認知症患者が対象者に含まれている小規模なもしくはあまり厳密にコントロールされていない幾つかの薬物に関する臨床研究があるのみである。

最近のメタ分析によれば、認知症の睡眠・行動異常に off label で汎用されている定型・非定型抗精神病薬は極めて不十分な Risk-Benefit Balance しか有せず (Ballard 2006, Schneider 2006)、生命予後を悪化させる危険性があり推奨できないとの米国 FDA public health advisory が出されている。しかしながら日本国内の高齢者に対する向精神薬の処方量、使用期間、併用薬物に関する大規模調査は行われておらず、医学的妥当性についての検証も十分ではない。

薬物療法の基本原則は対処療法であることを認識して、投与期間をできるかぎり短期間に抑えることである。長期投与になれば大方のケースでは過鎮静、転倒などの有害事象により Risk・Benefit balance は悪化すると考えるべきである。

E. 結語

本研究は、薬物選択・使用法に関する数多くの先行研究やプロパガンダに比較して薬物離脱・中止の基準やプログラムに関する情報が乏しい現状が長期投与を助長しているとの反省から、行われるものである。高齢者で使用頻度が高い向精神薬からの安全な離脱法に関する実証的な研究を行うとともに関連領域の情報整理を行うことを目的としている。向精神薬の長期投与が高齢者の身体的・精神的予後に及ぼす問題点を明らかにし、長期投与中の向精神薬から高齢者を安全に離脱させる手法を開発するための基盤データを取得する。これらのデータに高齢者の睡眠・精神行動障害に対する薬物療法および補完療法としての非薬物アプローチに関する最新の知見を付加することを通じて、合理的で安全性の高い高齢者の不眠・昼夜逆転に対する薬物使用ガイドラインを作成する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

A. 研究発表

G-1. 論文発表

原著論文

1. Aritake-Okada S, Kaneita Y, Uchiyama M, Mishima K, Ohida T: Non-Pharmacological Self-Management of Sleep Among the Japanese General Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5: 464-9, 2009.
2. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time

- estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res* 63: 115–21, 2009.
3. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K: Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep and Biological Rhythms* 7: 17–22, 2009.
 4. Hida A, Kusanagi H, Satoh K, Kato T, Matsumoto Y, Echizenya M, Shimizu T, Higuchi S, Mishima K: Expression profiles of PERIOD1, 2, and 3 in peripheral blood mononuclear cells from older subjects. *Life Sci* 84: 33–7, 2009.
 5. Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Kaji T, Takahashi S, Konno M, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T: Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiatry Res* 168: 57–66, 2009.
 6. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related Problems and Use of Hypnotics in Inpatients of Acute Hospital Wards. *General Hospital Psychiatry* 32:276–83, 2010.
 7. Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: Sleep deprivation influences diurnal variation of human time perception with prefrontal activity change: a functional near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 5: e8395, 2010.
- 著書
1. Nishino S, Mishima K, Mignot E, Dement WC: Sedative-Hypnotics, Textbook of Psychopharmacology –4th edition–. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Publishing Inc., 821–41, 2009.
 2. 三島和夫: 血中ホルモン測定, 睡眠検査学の基礎と臨床. 松浦雅人. 東京, (株)新興医学出版社, 184–9, 2009a.
 3. 三島和夫: 睡眠に関連したところとからだのしくみ, 介護福祉士養成テキスト 17 ところとかだらのしくみ. 長谷川和夫, 遠藤英俊. 東京, 建帛社, 133–49, 2009b.
- 総説
1. 稲垣正俊, 三島和夫, 山田光彦: II. 精神疾患対策モデルからのアプローチ. 自殺予防と危機介入 28: 10–4, 2009.
 2. 榎本みのり, 三島和夫: 現代社会における睡眠問題とその社会的影響. *Pharma Medica* 27: 21–5, 2009.
 3. 田村美由紀, 樋口重和: 【特集／産業社会と睡眠】[コラム]2. 睡眠負債の脳機能イメージング. *睡眠医療* 3: 383–6, 2009.
 4. 三島和夫: 【特集／産業社会と睡眠】特集にあたって. *睡眠医療* 3: 331–2, 2009a.
 5. 三島和夫: うつ病における併存不眠の治療管理. *精神医学* 51: 635–47, 2009b.
 6. 三島和夫, 阿部又一郎: 不眠症の病理・病態生理. *日本臨牀* 67: 1483–7, 2009.

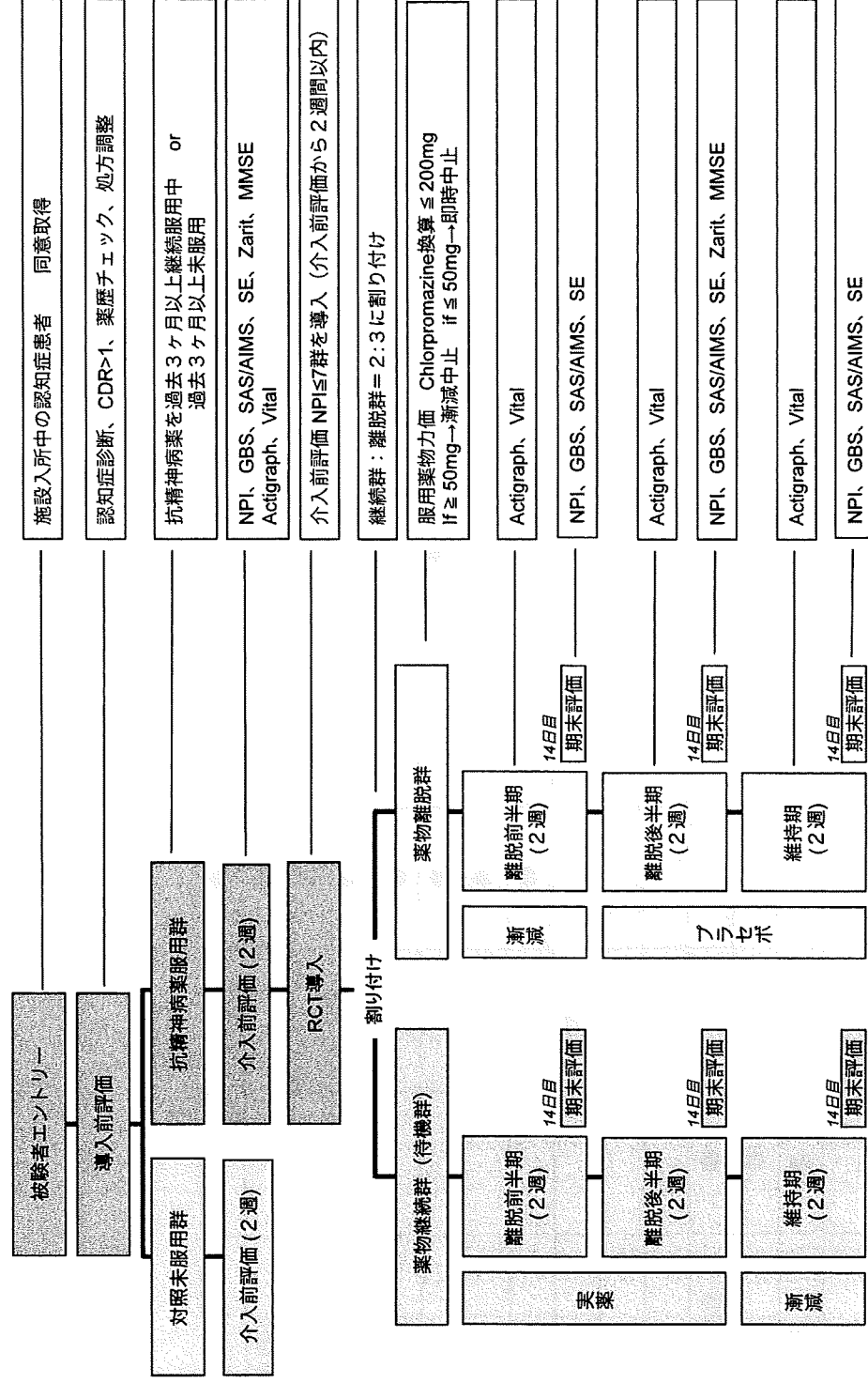
7. 肥田昌子, 三島和夫: 特集 高齢者の睡眠障害 概日リズム睡眠障害. 睡眠医療 3: 7, 2009.
8. 有竹清夏, 三島和夫: 【睡眠障害・疲労とうつ】慢性疲労症候群(CFS)と睡眠障害・疲労とうつ. 睡眠医療 3: 513-8, 2009.
5. 三島和夫: 【セミナー】不眠とうつ病の接点, in 第4回日本睡眠学会・生涯教育セミナー, 東京, 2009年8月.
6. 三島和夫: 【教育講演】“うつ”と不眠 – その病態と治療に関する話題 –, in 富士市医師会講演会, 富士市, 2009年11月.

G-2. 学会発表

1. 榎本みのり, 古田 光, 肥田昌子, 有竹清夏, 北村真吾, 渡邊真紀子, 田村美由紀, 樋口重和, 筒井孝子, 大野賀政昭, 兼板佳孝, 三島和夫: 診療報酬データに基づく睡眠薬の処方実態に関する横断的および縦断的調査, in 第6回アジア睡眠学会・日本睡眠学会第34会定期学術集会・第16回日本時間生物学会学術大会合同大会, 大阪, 2009年10月.
2. 榎本みのり, 北村真吾, 古田光, 草薙宏明, 兼板佳孝, 三島和夫: 日本における向精神薬の処方実態 – 3年間の縦断解析から –, in 第5回関東睡眠懇話会, 東京, 2010.2.27, 2010年2月.
3. 古田光, 榎本みのり, 草薙宏明, 安部俊一郎, 梶達彦, 三島和夫: 不眠・抑うつ患者の受療行動と向精神薬の服用実態に関する調査, in 第105回日本精神神経学会学術大会, 神戸, 2009.8.21-23, 2009年8月.
4. 古田光, 榎本みのり, 草薙宏明, 阿部俊一郎, 梶達彦, 肥田昌子, 有竹清夏, 筒井孝子, 大野賀政昭, 兼板佳孝, 三島和夫: 診療報酬に基づく日本における睡眠薬・抗うつ薬の処方実態に関するデータ, in 第6回アジア睡眠学会・日本睡眠学会第34会定期学術集会・第16回日本

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1-1:研究プロトコル1

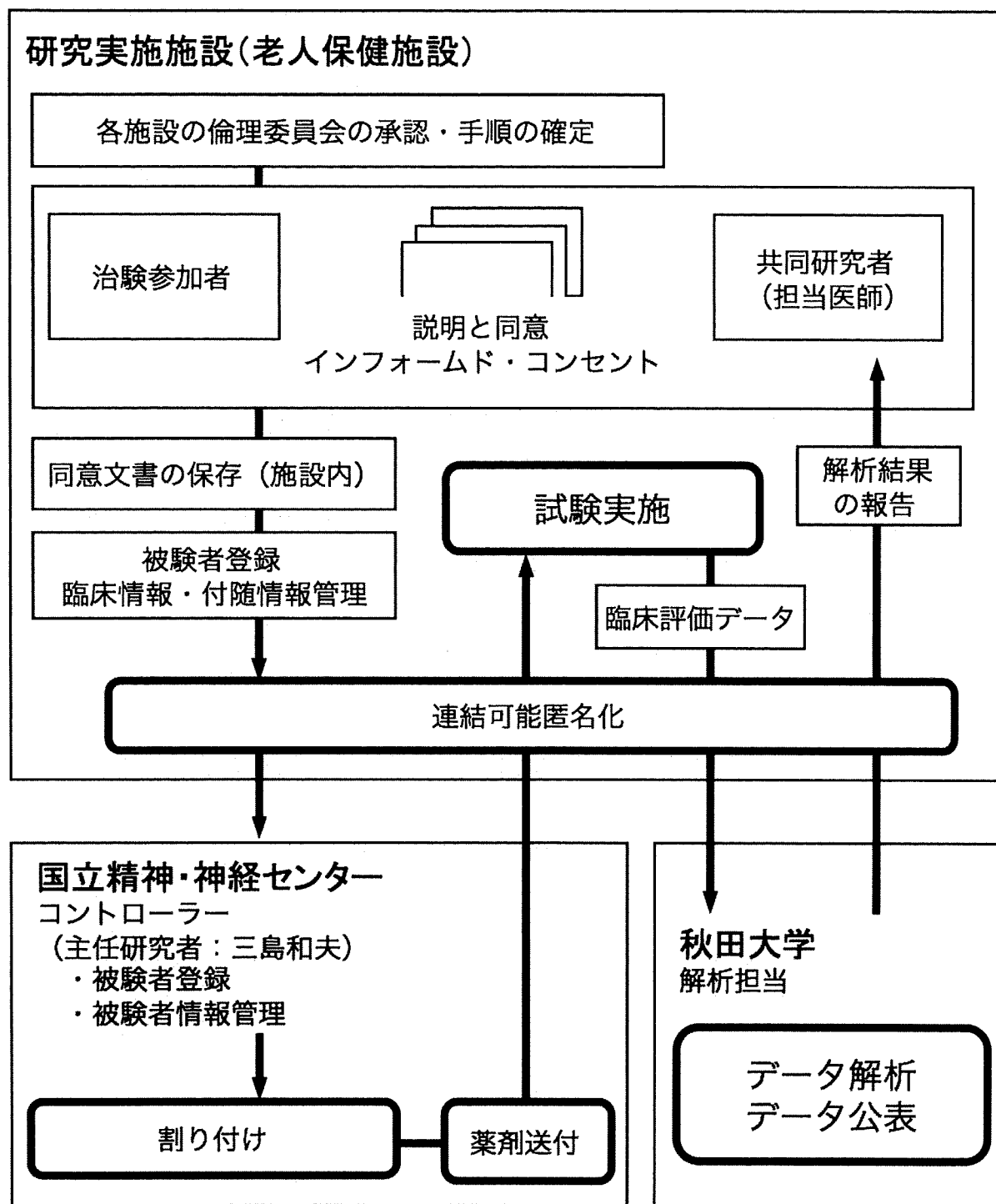


CDR: Clinical Dementia Rating MMSE: Mini Mental State Examination NPI: Neuropsychiatric Inventory GBS: Gottfries-Brane-Steen Scale SAS: Simpson-Angus PK Scale
AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale Zarit: Zarit Caregiver Burden Index SE: Side Effects Vital: Vital Check

図1-2:研究プロトコル2

	エントリー	導入前評価	介入前評価	離脱前半期 (2W)		離脱後半期 (2W)		維持期 (2W)	
					期末評価		期末評価		期末評価
患者背景	●								
除外項目	●								
患者・家族同意	●								
診断		●							
CDR		●							
薬歴		●							
MMSE			●				●		
NPI			●		●		●		●
GBS			●		●		●		●
SAS/AIMS			●		●		●		●
副作用評価			●		●		●		●
Zarit			●				●		
Actigraph			●	●		●		●	
Vital Check			●	●		●		●	

図3:研究体制と個人情報保護



補足資料

1) 本文書の使用に当たっての注意事項

ある時期に1人の患者が複数の疾患の治療を同時に受けることはごく普通に起こりえることであり、1人の患者に複数の薬剤が同時に処方されることもまた普通に起こることである。このとき、薬剤の併用によって起こる有害事象のリスクを十分検討することは、患者の利益のために必須である。薬剤を処方する際、医師は添付文書に記載されている併用禁忌薬剤情報・併用注意薬剤情報を参考にする。ところが、いくつかの添付文書を読み比べてみると、薬剤Aの併用注意薬に薬剤Bが挙げられているのに、薬剤Bの併用注意薬には薬剤Aが挙げられていないことがある。そのため、併用注意薬を避けて処方したはずなのに、実は併用注意薬であった、ということが起こりえるのである。この背景には、新薬が日々開発・承認・発売され、また既存の薬剤についても日々添付文書情報が更新されていく中で、その都度事実を検証しながら既存の全薬剤の添付文書を改訂する作業が十分に追いつかないという現実的な限界もあろう。そこで我々は、「ある薬剤を併用禁忌薬または併用注意薬として挙げている薬剤は何か」という逆方向からの検索情報をまとめ、既存の添付文書の併用情報に加えて参照すれば、この問題の一部を補うことができると考えた。併用禁忌薬剤・併用注意薬剤に挙げられている薬剤をキーワードとした検索は、じほう医薬品DB（株式会社じほう）などで可能だが、ここには1つの問題がある。それは添付文書に記載されている薬剤表記が統一されていないことによって起こる。例えば「抗コリン作用を有する薬剤」と「アトロピン様作用を有する薬剤」は同じ作用を指しているが、「抗コリン作用を有する薬剤」というキーワードで検索すると、「抗コリン作用を有する薬剤」を併用注意として挙げている薬剤は抽出できても、「アトロピン様作用を有する薬剤」を併用注意としてあげている薬剤を抽出することはできない。複数のキーワードを用いて論理和（OR）で検索するとしても、このような複数の表記の仕方があることをあらかじめ知っていなければやはり抽出できない。本文書はそのような表記を統一して漏れのないキーワード検索ができるようになっている。今回対象としたのは向精神薬の添付文書である。それらに記載されている併用禁忌薬剤および併用注意薬剤の表記を統一した上でリスト化し、その上で「ある薬剤を併用禁忌薬または併用注意薬として挙げている薬剤は何か」という逆方向からの検索ができるように配列している。いわば向精神薬の添付文書の追補というべき内容の情報である。したがって、本文書は決して単独で使用するものではなく、添付文書と併せて利用することにより、薬剤の併用に関する情報をより広く得られるようになることが期待されるものである。

2) 薬理学的な特徴や薬効で記された併用薬剤名に例として付記した薬剤について

併用薬剤名が薬理学的作用または効能を示したものである場合（「CYP3A4を誘導する薬剤」など）は、それに該当する薬剤名を添付文書で例示されているものの範囲で列挙した。

本文書で例として挙げた薬剤意外にも、それに該当する薬剤は存在するので、注意すること。

- 3) 販売中止になっている薬剤はリストから削除した。
- 4) 「アトロピン様作用を有する薬剤」「抗コリン作動薬」は、「抗コリン薬、抗コリン作用を有する薬剤」に統一した。
- 5) 「リチウム」「リチウム製剤」は「炭酸リチウム」としてまとめた。
- 6) 「塩酸トラマドール」は「トラマドール」へ、「塩酸マプロチリン」は「マプロチリン」へ、というように「～酸」は省いた。
- 7) 「～剤」はST合剤を除いて「～薬」で統一した。
- 8) 「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。
- 9) 「モノアミン酸化酵素阻害剤」は「MAO阻害薬」という記載に統合した。
- 10) 「バルプロ酸ナトリウム」は「バルプロ酸」とした。
- 11) 「選択的セロトニン再取り込み阻害薬」は「SSRI」という記載に統合した。
- 12) 「～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」「～の可能性はある」「～のおそれがある」などの語尾は省いた。ただし「他の同系統薬剤で～～～の報告がある」という文章であった場合はそのままの記載とした。

13) 本稿の作成を通して

添付文書は日々改訂されている。本文書の発行後にも添付文書は改訂されていくだろう。その都度今回のような形で逆引き文書を作っていくことは非常に効率が悪い。一定のルールに従って添付文書上の用語が記載されるようになれば、データベース化された添付文書情報から併用薬剤に関する情報を日々の臨床の中で効率よく入手できるようになり、医療の質の向上にもつながるものと考えられる。

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)

併用薬剤名

5-HT1B/1D 受容体作動薬

例)

スマトリプタン
ゾルミトリプタン
エレクトリプタン など

関連キーワード:
セロトニン作用薬

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	セルトラリン	脱力、反射亢進、協調運動障害、錯乱、不安、焦燥、興奮があらわれることがある。	相加作用
注意	ミアンセリン	他の抗うつ剤で併用により高血圧、冠動脈収縮の報告あり。	セロトニン作用の相加作用

併用薬剤名

5-ヒドロキシトリプトファン

関連キーワード:
セロトニン前駆物質含有製剤または食品

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	パロキセチン	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。	相加作用

併用薬剤名

CYP2D6 阻害作用を有する薬剤

例)

SSRI(フルボキサミン、パロキセチン)
抗不整脈薬(キニジン、プロパフェノン、フレカイニド)
シメチジン
フェノチアジン系薬剤 など

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	アミトリプチリン	アミトリプチリンの作用↑	CYP2D6 阻害作用によりアミトリプチリンの代謝↓により血中濃度↑

併用薬剤名
CYP3A4 によって代謝される薬剤 例) シサプリド トリアゾラム など

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	ペロスピロン	ペロスピロンおよび CYP3A4 によって代謝される薬剤の作用↑	CYP3A4 による代謝が競合的に阻害され、ペロスピロンおよび CYP3A4 によって代謝される薬剤の血中濃度↑

併用薬剤名
CYP3A4 の選択的阻害剤 例) マクロライド系抗生物質

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	ペロスピロン	ペロスピロンの作用↑ 観察を十分に行い、慎重に投与する。	代謝阻害により、ペロスピロンの血中濃度↑

併用薬剤名
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 例) エリスロマイシン イトラコナゾール リトナビル ホスアンプレナビル など

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	アミトリプチリン	アミトリプチリンの作用↑	CYP3A4 阻害作用によりアミトリプチリンの代謝↓、血中濃度↑
注意	クエチアピン	クエチアピンの作用↑ 個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与する。	CYP3A4 の非競合的に阻害により、クエチアピンのクリアランス↓（外国人におけるケトコナゾール併用例において、クエチアピンの血中濃度↑）
注意	ゾピクロン	ゾピクロンの作用↑	CYP3A4 阻害により、ゾピクロンの代謝↓

併用薬剤名

CYP3A4 誘導作用を有する薬剤

例)

リファンピシン
カルバマゼピン
フェニトイン
バルビツール酸誘導体
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 含有食品 など

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	アミトリプチリン	アミトリプチリンの作用↓	CYP3A4 誘導作用によりアミトリプチリンの代謝↑血中濃度↓
注意	クエチアピン	クエチアピンの作用↓	CYP3A4 の誘導により、クエチアピンのクリアランス↑（外国人でクリアランスが約 5 倍↑、Cmax が 66%↓、AUC が 80%↓）
注意	ゾピクロン	ゾピクロンの作用↓	CYP3A4 誘導により、ゾピクロンの代謝↑

併用薬剤名

H2 受容体遮断薬

例)

シメチジン など

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	ペロスピロン	胃液分泌↓ 観察を十分に行い、慎重に投与する。	相加作用

併用薬剤名

HIV プロテアーゼ阻害薬

例)

インジナビル
リトナビル
クリキシバン
サキナビル
アンプレナビル など

関連キーワード:

HIV 逆転写酵素阻害薬
抗 HIV 薬

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
禁忌	アルプラゾラム	過度の鎮静や呼吸抑制等	チトクローム P450 に対する競合的阻害により、アルプラゾラムの血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。
禁忌	トリアゾラム	トリアゾラムの作用 ↑ 及び作用時間 ↑	どちらも CYP3A4 で代謝されるため、トリアゾラムの代謝 ↓ 血中濃度 ↑
禁忌	ピモジド	QT 延長、心室性不整脈等	代謝阻害により、ピモジドの血中濃度 ↑
禁忌	ミダゾラム	過度の鎮静や呼吸抑制	CYP3A4 阻害により、ミダゾラムの血中濃度 ↑

併用薬剤名

HIV 逆転写酵素阻害薬

例)

エファビレンツ など

関連キーワード:

CYP3A4 阻害作用を有する薬剤
HIV プロテアーゼ阻害薬
抗 HIV 薬

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
禁忌	ミダゾラム	不整脈、持続的な鎮静や呼吸抑制	CYP3A4 阻害により、ミダゾラムの血中濃度 ↑

併用薬剤名
Ｌ-トリプトファン または Ｌ-トリプトファンを含有する製剤 例) アミノ酸製剤 経腸成分栄養剤 など 関連キーワード: セロトニン前駆物質含有製剤または食品

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
注意	セルトラリン	セロトニン作用が増強されるおそれがある。	Ｌ-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。
注意	パロキセチン	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。	相加作用
注意	フルボキサミン	セロトニン症候群	Ｌ-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。

併用薬剤名
MAO 阻害薬 例) セレギリン など 関連キーワード: 中枢神経抑制薬

併用情報	一般名	臨床症状・対処	機序・危険因子
禁忌	アミトリプチリン	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。MAO 阻害薬の投与を受けた患者にアミトリプチリンを投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおき、またアミトリプチリンから MAO 阻害剤に切りかえるときには、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	アミトリプチリンの代謝↓また、アミトリプチリンが活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害。
禁忌	アモキサピン	MAO 阻害薬の投与を受けた患者にアモキサピンを投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおき、またアモキサピンからモノアミン酸化酵素阻害剤に切りかえるときには、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	MAO 阻害薬によってアモキサピンの代謝↓ アモキサピンが活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害し、受容体の感受性↑

禁忌	イミプラミン	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。MAO 阻害剤の投与を受けた患者にイミプラミンを投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおき、またイミプラミンから MAO 阻害剤に切り替えるときには、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	イミプラミンは活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害して、受容体の感受性を増強する。
注意	エスタゾラム	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等 ↓	相加作用
注意	エチゾラム	過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮など	エチゾラムの代謝↓により半減期↑、血中濃度↑
注意	エチゾラム	過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮など	エチゾラムの代謝↓、半減期↑、血中濃度↑
注意	オキサゾラム	オキサゾラムの作用↑	オキサゾラムの代謝↓
注意	オキシペルチン	中枢神経系の興奮および心悸亢進、血圧上昇など	相加作用
注意	クアゼパム	中枢神経抑制作用↑	相加作用
注意	クロキサゾラム	クロキサゾラムの作用↑ 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。	クロキサゾラムの代謝↓
注意	クロチアゼパム	過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮など	クロチアゼパムの代謝↓、半減期↑、血中濃度↑
注意	クロナゼパム	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
禁忌	クロミプラミン	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。MAO 阻害剤の投与を受けた患者にクロミプラミンを投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおき、またクロミプラミンから MAO 阻害剤に切り替えるときには、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	クロミプラミンは活性アミンのシナプス内への取り込みを阻害して、受容体の感受性を増強する。
注意	クロラゼパ酸二カリウム	中枢神経抑制作用↑ 併用しないことが望ましいが、やむを得ず併用する場合は、減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	クロルジアゼポキシド	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等 ↓	相加作用
注意	ジアゼパム	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下	相加作用
禁忌	セチプチリン	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれるおそれがある。MAO 阻害剤の投与を受けた患者にセチプチリンマレイン酸塩を投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおき、また、セチプチリンマレイン酸塩から MAO 阻害剤に切り替えるときは、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	三環系抗うつ剤では、MAO 阻害剤による抗うつ剤の代謝阻害及び抗うつ剤のモノアミン取込み阻害作用によるアドレナリン受容体感受性の増大等によりこれらの症状が発現すると考えられている。
禁忌	セルトラリン	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO 阻害剤の投与を受けた患者にセルトラリンを投与する場合、またセルトラリン投与後に MAO 阻害剤を投与する場合には、14 日間以上の間隔をおくこと。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。

禁忌	ドスレピン	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。MAO 阻害剤の投与を受けた患者にドスレピンを投与する場合には少なくとも 2 週間の間隔をおき、またドスレピンから MAO 阻害剤に切り替えるときには 2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	①MAO 阻害剤が肝ミクロソーム酵素を阻害する。 ②三環系抗うつ剤が MAO 阻害剤によって蓄積したアミン類のアドレナリン受容体に対する感受性を増大させる。
注意	トラゾドン	これらの薬剤の中止直後あるいは併用する場合に、トラゾドンの作用が増大するおそれがあるので、トラゾドンの投与量を徐々に増量するなど慎重に投与を開始すること。	機序不明
注意	トリアゾラム	多汗、起立性低血圧等のがあらわれる	機序不明
注意	トリクロホスナトリウム	中枢神経抑制作用 ↑ やむを得ず投与する場合には減量するなど慎重に投与する。	相加作用
禁忌	トリミプラミン	臨床症状：発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。 なお、MAO 阻害剤の投与を受けた患者にトリミプラミンを投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおき、またトリミプラミンから MAO 阻害剤に切り替えるときには、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	MAO 阻害剤はトリミプラミンの代謝を阻害する。
注意	ニトラゼパム	ニトラゼパムの作用 ↑	ニトラゼパムの代謝 ↓
注意	ニメタゼパム	ニメタゼパムの作用 ↑ 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
禁忌	ノルトリプチリン	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。 モノアミン酸化酵素阻害剤の投与を受けた患者にノルトリプチリンを投与する場合には、少なくとも 2 週間の間隔をおき、またノルトリプチリンからモノアミン酸化酵素阻害剤に切り替えるときには、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。	モノアミン酸化酵素阻害剤はノルトリプチリンの代謝を阻害する。またノルトリプチリンは活性アミンの交感神経終末への取り込みを抑制して、受容体の感受性を増強する。
注意	ハロキサゾラム	併用によりハロキサゾラム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。	ハロキサゾラムの代謝が抑制される。
禁忌	パロキセチン	セロトニン症候群があらわれることがある。 MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者には投与しないこと。 また、パロキセチンの投与中止後 2 週間以内に MAO 阻害剤の投与を開始しないこと。	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
注意	ヒドロキシジン	相互に作用 ↑ 減量するなど慎重に投与する。	相加作用
注意	フェノバルビタール	相互に作用 ↑ 減量するなど注意すること。	機序不明
注意	ブラゼパム	中枢神経抑制作用 ↑	相加作用
注意	フルジアゼパム	フルジアゼパムの作用 ↑ 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