

薬物相互作用 (12-ベンゾジアゼピン系睡眠薬の薬物相互作用)

四宮一昭^{a,b}, 北村佳久^{a,b}, 上島 智^b, 佐藤智昭^b, 千堂年昭^{b*}

^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 医薬管理学, ^b岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部

Drug interaction (12. Combination with benzodiazepine hypnotics)

Kazuaki Shinomiya^{a,b}, Yoshihisa Kitamura^{a,b}, Satoshi Ueshima^b, Tomoaki Sato^b, Toshiaki Sendo^b

^aDepartment of Pharmaceutical Care and Health Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ^bDepartment of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

我が国では、睡眠障害で悩んでいるヒトは人口の約20%にも及んでいると報告されている。睡眠障害の増加は、睡眠薬の使用量増加を招いており、人口の3~10%が睡眠薬を常用していることが知られている^{1,2)}。数多く存在する睡眠障害の中で最も多いのは不眠症である。その不眠には入眠障害、熟眠障害、中途覚醒および早朝覚醒などの種類があり、それらの症状に対して種々の睡眠薬が使用されている³⁻⁵⁾。

不眠症に対して、以前はバルビツール酸系睡眠薬もしくは非バルビツール酸系睡眠薬が用いられてきた。しかし、1976年に1,4-ベンゾジアゼピン構造を有するニトラゼパムが睡眠薬として最初に導入されて以来、数多くのベンゾジアゼピン系薬物が開発され医療現場で代表的な睡眠薬として繁用されている⁶⁻⁸⁾。しかし、ベンゾジアゼピン系睡眠薬には、依存性、幻覚・錯乱、呼吸抑制、一過性前向き健忘、肝機能障害、筋弛

緩作用による転倒・転落などの多種多様な副作用があり使用には十分な注意が必要である^{4,9-11)}。さらに、これらの薬物には、他剤との相互作用が数多く存在する。そのため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬により生じる副作用を回避する上で、薬物相互作用を把握することは非常に重要である。

本編では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の主な薬物相互作用について記載する。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の分類・特徴

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、服薬してから血中濃度が最高値の半分の値になるまでの時間(消失半減期)により、超短時間作用型、短時間作用型、中間作用型、長時間作用型の4つに分類される(表1)。この4つの種類のベンゾジアゼピン系睡眠薬の中で、どれを選択すれば良いかについては、不眠のタイプによって使

表1 我が国で使用されているベンゾジアゼピン系睡眠薬

分類	一般名	商品名	臨床用量 (mg)	消失半減期 (時間)
超短時間作用型	トリアゾラム	ハルシオン	0.125-0.5	2-4
	*酒石酸ゾルピデム	マイスリー	5-10	2
短時間作用型	プロチゾラム	レンドルミン	0.25-0.5	7
	塩酸リルマザホン	リスミー	1-2	10
	ロルメタゼパム	エバミール・ロラメット	1-2	10
中間作用型	ニメタゼパム	エリミン	3-5	21
	フルニトラゼパム	サイレース・ロヒプノール	0.5-2	24
	エスタゾラム	ユーロジン	1-4	24
	ニトラゼパム	ベンザリン・ネルボン	5-10	28
長時間作用型	塩酸フルラゼパム	ダルメート・ベノジール	10-30	65
	ハロキサゾラム	ソメリン	5-10	85
	クアゼパム	ドラール	15-30	36

*非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

平成20年1月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7641
FAX: 086-235-7641
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

い分けされることが一般的である。入眠障害が目立つタイプには、超短時間作用型あるいは短時間作用型の睡眠薬が有効であり、翌朝の持ち越し効果などの副作用も生じにくい。中途覚醒や早朝覚醒などの睡眠維持の障害を主訴とするタイプには、中間作用型や長時間作用型の睡眠薬が効果的である⁵⁾。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬との相互作用

各種ベンゾジアゼピン系睡眠薬の添付文書に記載されている他剤との相互作用を表2にまとめた。

1. アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ミコナゾール等）

アゾール系抗真菌薬が、トリアゾラム等のベンゾジアゼピン系薬物の

血中濃度を上昇させ、ベンゾジアゼピン系薬物の作用が増強し、中枢神経抑制症状が強く現れることがある。この相互作用は、アゾール系抗真菌薬が CYP3A4の活性を阻害し、ベンゾジアゼピン系薬物の代謝を阻害するため生じる¹²⁾。また、澤田ら¹³⁾の報告によると、健常人9例に対して、イトラコナゾール200mg/日または、プラセボを4日間投与し、5

表2 ベンゾジアゼピン系睡眠薬の薬物相互作用

	トリアゾラム	酒石酸ゾルピデム*	プロチゾラム	塩酸リルマザホン	ロルメタゼパム	ニメタゼパム	フルニトラゼパム	エスタゾラム	ニトラゼパム	塩酸フルラゼパム	ハロキサゾラム	クアゼパム
イトラコナゾール	×		△									
ミコナゾール	×		△									
フルコナゾール	×											
ホスフルコナゾール	×											
ホリコナゾール	×											
リトナビル	×							×		×		×
インジナビル	×											
エファビレンツ	×											
シメチジン	△		△				△		△	△		△
エリスロマイシン	△											
クラリスロマイシン	△											
ジョサマイシン	△											
ジルチアゼム	△											
メシル酸イマチニブ	△											
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	△											
アルコール	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
中枢神経抑制剤	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
MAO 阻害薬	△		△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
塩酸マプロチリン					△			△				
ダントロレンナトリウム					△			△				
リファンピシン	△	△										
食物												×

×：併用禁忌 △：併用注意 *：非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

日目にトリアゾラムを投与したところ、イトラコナゾールを服用した場合には、プラセボの場合と比べて、トリアゾラムの AUC は22倍に増加、半減期は3.3時間から22.3時間に延長した。また、AUC や半減期の増加とともに、鎮静作用の増強等が認められている。

2. HIV プロテアーゼ阻害薬(リトナビル, インジナビル等)

HIV プロテアーゼ阻害薬のチトクローム P-450に対する競合的阻害作用により、ベンゾジアゼピン系薬物の代謝が阻害される。そのため、両者の併用によりベンゾジアゼピン系薬物の血中濃度が大幅に上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。特に、リトナビルは CYP3A4 の強力な阻害薬であり、また、CYP2D6, CYP2C9 に対しても阻害作用を有する。インジナビルの CYP3A4 に対する阻害作用は、リトナビルよりも弱く、リトナビルとの同時投与ではインジナビルの血中濃度が上昇する^{12,14)}。

3. シメチジン

シメチジンがベンゾジアゼピン系薬物の肝での代謝を抑制して排泄を遅延させ、半減期を延長、血中濃度を上昇させる。その結果、ベンゾジアゼピン系薬物の作用が増強し、鎮静作用が強くなり現れることがある。この作用は、特に肝で酸化されるベンゾジアゼピン系薬物で起こりやすい。肝での酸化反応により代謝されるベンゾジアゼピン系薬物とシメチジンとの併用はベンゾジアゼピン系薬物のクリアランスを30~63%減少させるという報告がある。このクリアランスの減少は併用後、すぐに発現し、併用中は持続するが、シメチジン中止後48時間以内には前値に回復するとされている^{12,15)}。

4. マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン, クラリスロマイシン等), ジルチアゼム, メシル酸イマチニブ, キヌプリスチン・ダルホプリスチン

トリアゾラム等のベンゾジアゼピン系薬物と併用した場合、これらの薬物が代謝酵素の CYP3A4 を阻害することにより、ベンゾジアゼピン系薬物の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

5. アルコール

アルコールとベンゾジアゼピン系睡眠薬を同時に服用した場合には、チトクローム P-450 での代謝拮抗が起こり、両者の血中濃度が上昇し、それに加え、アルコールは、ベンゾジアゼピン系睡眠薬とベンゾジアゼピン受容体との結合を増強させる。その結果、種々の中枢神経抑制作用は増強する。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用増強は記憶回路にも作用を及ぼし、一過性前向き健忘を生じやすくする。また、臨床的に最も問題となるのは呼吸抑制であるが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の単独投与に比べて、アルコールを併用した方が、呼吸管理が必要となることが多く、時には致命的となる。また、催眠・鎮静、筋弛緩作用の増強により判断力、注意力、集中力、反射運動能力などが著しく低下する¹⁶⁾。

6. 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)

フェノチアジン誘導体・バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤とベンゾジアゼピン系睡眠薬を併用した場合、ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強されるおそれがある。そのため、併用しないことが望ましい。やむを得ず併用する場合には、慎重に投与する。

7. モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬

ベンゾジアゼピン系薬物と MAO

阻害薬の併用により、中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましい。また、ベンゾジアゼピン系薬物のクロルジアゼポキシドと MAO 阻害薬の併用で、舞踏病が発現したとの報告がある。

8. 塩酸マプロチリン

ベンゾジアゼピン系薬物と塩酸マプロチリンを併用した場合、相互に中枢神経抑制作用が増強し、眠気、注意力、集中力、反射運動能力等の低下を増強することがある。また、ベンゾジアゼピン系薬物の抗痙攣作用により抑制されていた塩酸マプロチリンの痙攣誘発作用が、ベンゾジアゼピン系薬物の急速な減量・中止により、あらわれることがある。

9. ダントロレンナトリウム

ベンゾジアゼピン系薬物およびダントロレンナトリウムは、共に筋弛緩作用を有しており、相互に作用を増強することがある。

10. リファンピシン

リファンピシンにより、薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることで、ベンゾジアゼピン系薬物の代謝が促進され、血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。

11. 食物

難溶性薬物であるクアゼパムは、胃内容物の残留によって吸収が向上し、未変化体および、その代謝物の血漿中濃度が空腹時と比べて、2~3倍に高まることが報告されている。

文 献

- 1) 井上雄一：睡眠と事故：不眠症と睡眠障害(上)睡眠障害の病態と治療の最前線、菱川泰夫、村崎光邦編、診療新社、大阪(1999) pp 64-80。
- 2) 白川修一郎、石郷岡純、石東嘉和：全国総合病院外来における睡眠障害と睡眠習慣の実態調査。睡眠障害の診断・治療及び疫学に関する研究。厚生

- 省精神・神経疾患研究委託費平成7年度研究報告書(1996) pp 7-23.
- 3) Hilbert JM, Battista D : Quazepam and flurazepam : differential pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *J Clin Psychiat* (1991) 52, 21-26.
 - 4) Ashton H : Guidelines for the rational use of benzodiazepines : when and what to use. *Drugs* (1994) 48, 25-40.
 - 5) 内山 真 : 睡眠障害の対応と治療ガイドライン, じほう, 東京 (2002).
 - 6) Goetzke E, Findeisen P, Welbers IB : Comparative study on the efficacy of and the tolerance to the triazolodiazepines, triazolam and brotizolam. *Br J Clin Pharmacol* (1983) 16, S 407-412.
 - 7) Jonas JM, Coleman BS, Sheridan AQ, Kalinske RW : Comparative clinical profiles of triazolam versus other shorter-acting hypnotics. *J Clin Psychiat* (1992) 53, 19-31.
 - 8) Wadworth AN, McTavish DM : Zopiclone, a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drug Aging* (1993) 3, 441-459.
 - 9) Freeman HL : Is there a need for a pure hypnotic? Approaches to the co-diagnosis of insomnia and anxiety. *J Drug Dev Clin Pract* (1996) 7, 289-302.
 - 10) Wagner J, Wagner ML, Hening WA : Beyond benzodiazepines : alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* (1998) 32, 680-691.
 - 11) 宮本政臣 : 不眠症治療薬と QOL : MT1/MT2受容体作動薬ラメルテオンの研究開発. *日本薬理学雑誌* (2008) 131, 16-22.
 - 12) 堀美智子 : 医薬品相互作用ハンドブック, じほう, 東京 (2002).
 - 13) 澤田康文, 山田安彦, 伊賀立二 : 臨床医のための薬の相互作用とそのマネージメント(1). *治療* (1997) 79, 1138-1144.
 - 14) Heylen R, Miller R : Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients : Part 2. *Genitourin Med* (1997) 73, 5-11.
 - 15) 澤田康文, 山田安彦 : シメチジンはトリアゾラムの代謝を阻害させることによって血中濃度を増大させ, 薬物作