

くすり一口メモ

ベンゾジアゼピン受容体作動薬について

ベンゾジアゼピン (BZD) 受容体作動薬は、催眠・鎮静作用、抗不安作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用等を有し、その化学構造によりベンゾジアゼピン (BZD) 系薬と非ベンゾジアゼピン (BZD) 系薬に分類されます。いずれも脳内の抑制性神経伝達物質であるGABA (γ-aminobutyric acid) の神経伝達を亢進させることで、大脳辺縁系を中心とする情動中枢を選択的に抑制し作用を發揮します。その作用機序は、GABA_A受容体複合体に存在するBZD受容体にBZD受容体作動薬が結合すると、GABA_A受容体が活性化され、Cl⁻チャネルが開口して細胞内にCl⁻イオンが流入し、過分極になることで神経活動の抑制が起こるとされています。また、BZD受容体には₁~₃のサブタイプがあり、₁受容体は催眠・鎮静作用、₂受容体は筋弛緩および抗不安作用に関与しています。これらのサブタイプへの親和性の違いによって、筋弛緩作用や抗不安作用等に差がでてきます。

BZD受容体作動薬の中で、催眠効果の強いものが睡眠薬に分類され、消失半減期によって超短時間型、短時間型、中時間型、長時間型の4つに分類されます。同様に、抗不安作用の強いものが抗不安薬、抗痙攣作用の強いものが抗てんかん薬に分類され、抗不安薬についても消失半減期によって短時間型、中間型、長時間型、超長時間型に分類されます。

下記に本邦で承認されているBZD受容体作動薬についてまとめました。

本邦で承認されているベンゾジアゼピン受容体作動薬

| 分類 | | 成分名 (先発薬名) |
|--------------------|-------|---|
| ベンゾジアゼピン系 抗不安薬 | 短時間型 | エチゾラム (デパス)、クロチアゼパム (リーゼ)、フルタゾラム (コレミナル) |
| | 中間型 | ロラゼパム (ワイパックス)、アルプラゾラム (コンスタン/ソラナックス) プロマゼパム (レキソタン/セニロン) |
| | 長時間型 | ジアゼパム (セルシン/ホリゾン)、オキサゾラム (セレナル)、フルジアゼパム (エリスパン) クロキサゾラム (セパゾン)、クロルジアゼポキシド (コントロール/バランス) クロラゼパ酸二カリウム (メンドン)、メダゼパム (レスミット)、メキサゾラム (メレックス) |
| | 超長時間型 | ロフラゼパ酸エチル (メイラックス)、フルトプラゼパム (レスタス) |
| | 超短時間型 | トリアゾラム (ハルシオン) |
| ベンゾジアゼピン系 睡眠薬 | 短時間型 | プロチゾラム (レンドルミン)、リルマザホン塩酸塩水和物 (リスミー) ロルメタゼパム (エバミール/ロラメット) |
| | 中間型 | フルニトラゼパム (サイレース)、エスタゾラム (ユーロジン) ニトラゼパム (ベンザリン/ネルボン) |
| | 長時間型 | クアゼパム (ドラール)、フルラゼパム (ダルメート)、ハロキサゾラム (ソメリン) |
| 非ベンゾジアゼピン系 睡眠薬 | 超短時間型 | ゾルピデム (マイスリー)、ゾピクロン (アモバン)、エスゾピクロン (ルネスタ) |
| 抗てんかん薬 (ベンゾジアゼピン系) | | クロナゼパム (リボトリール/ランドセン)、ジアゼパム (ダイアップ) クロナゼパム (マイスタン)、ミダゾラム (ミダフレッサ)、ロラゼパム (ロラピタ) |
| 催眠鎮静薬 (ベンゾジアゼピン系) | | ミダゾラム (ドルミカム)、ジアゼパム (セルシン)、フルニトラゼパム (サイレース) |

(成分名の塩は省略)

[医療トピックス]

BZD受容体作動薬の特徴的な副作用として、ふらつき（筋弛緩作用による）、持ち越し効果、前向き健忘（記憶障害）、依存性、反跳性不眠・退薬症状、奇異反応、せん妄などがあげられます。高齢者に対しては、ふらつきによる転倒から骨折を引き起こすこともあるため、より筋弛緩作用の少ない薬剤を選択する必要があります。睡眠薬については、催眠・鎮静作用に關与する受容体に選択的に作用する非BZD系睡眠薬や、BZD受容体に作用しないメラトニン受容体作動薬（商品名：ロゼレム[®]）、オレキシン受容体拮抗薬（商品名：ベルソムラ[®]）の使用が推奨されています。今年4月には、第2のオレキシン受容体拮抗薬としてレンボレキサント（商品名：デエビゴ[®]）が薬価収載され、新たな不眠症治療薬として期待されます。

| 成分名（商品名） | [分類] 作用機序 |
|----------------------------------|---|
| ラメルテオン（ロゼレム） | 【メラトニン受容体作動薬】体内時計を調節するホルモンであるメラトニンの受容体に作用し、その働きを高めて睡眠リズムを整えて自然な眠りを導く |
| スボレキサント（ベルソムラ） レンボレキサント（デエビゴ） | 【オレキシン受容体拮抗薬】覚醒をコントロールするオレキシンの作用を抑え、高まった覚醒を抑制することで覚醒から睡眠状態へ促し、自然な睡眠へと導く |

近年、BZD受容体作動薬の依存性が問題となっており、PMDA（医薬品医療機器総合機構）から2017年3月に下記の注意喚起が通達されました。これは、BZD受容体作動薬が、承認用量の範囲内でも長期間服用するうちに身体依存が形成されることで、減量や中止時に様々な離脱症状（不眠、不安、焦燥感、頭痛、せん妄、振戦等）が現れる特徴があるためです。

BZD受容体作動薬を催眠鎮静薬および抗不安薬として使用する場合
 漫然とした継続投与による長期使用は避けてください。
 用量を遵守し、類似薬の重複処方がないことを確認してください。
 投与中止時は、漸減、隔日投与等により慎重に減薬・中止を行ってください。

2018年の診療報酬改定においても、睡眠薬、抗不安薬を3剤以上処方すると処方料、処方箋料の減算がなされ、また、同一処方を1年以上続けた場合も同様に減算（ただし、「不安・不眠に係る適切な研修を修了した医師」または「精神科薬物療法に係る適切な研修を修了した医師」が行った処方、「直近1年以内に精神科の医師からの助言を得て行っている」処方除外）されるようになりました。

BZD受容体作動薬の漫然とした長期投与や多剤併用を減らすために、私たち薬剤師も薬剤管理指導業務の中で患者さんの状態を把握し、必要に応じて医師へフィードバックし、他剤への変更や減量等の処方変更を提案する必要があります。特に睡眠薬については、適正使用を推進していくために、患者さんへきちんとした服薬指導を行う重要性についても認識しながら取り組んでいかなくてはならないと考えております。

参考資料：各社 インタビューフォーム
今日の治療薬2020

（鹿児島市医師会病院薬剤部 桐野 玲子）