

## 5. 引用文献・参考資料

- 1 健康保険組合連合会. 政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究Ⅲ (エビデンスや費用対効果の視点を踏まえた外来における医薬品処方や指導料管理のあり方に関する調査研究). 医療保障総合政策調査・研究基金事業 (2017).
- 2 融道男. ICD-10 精神および行動の障害. 臨床記述と診断ガイドライン (1993).
- 3 Rickels, K., Case, W. G., Downing, R. W. & Winokur, A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 250, 767-771 (1983).
- 4 Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine* 165, doi:10.7326/p16-9016 (2016).
- 5 Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N. & Heald, J. L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13, 307-349, doi:10.5664/jcsm.6470 (2017).
- 6 Katzman, M. A. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry* 14, S1 (2014).
- 7 Bandelow, B. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International journal of psychiatry in clinical practice* 16, 77-84 (2012).
- 8 Woods, J. H., Katz, J. L. & Winger, G. Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacological reviews* 44, 151-347 (1992).
- 9 MacKinnon, G. L. & Parker, W. A. Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 9, 19-33, doi:10.3109/00952998209002608 (1982).
- 10 Takeshima, N., Ogawa, Y., Hayasaka, Y. & Furukawa, T. A. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: A cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry research* 237, 201-207, doi:10.1016/j.psychres.2016.01.040 (2016).
- 10 健康保険組合連合会. 政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究Ⅲ (エビデンスや費用対効果の視点を踏まえた外来における医薬品処方や指導料管理のあり方に関する調査研究). 医療保障総合政策調査・研究基金事業 (2017).
- 11 三島和夫, 千先純, 三井寺浩幸, 北村真吾, 榎本みのり, 綾部直子. 大規模診療報酬データを用いた向精神薬の処方実態に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業) 平成 26 年度 総括・分担研究報告書, 9-26 (2014).
- 12 Rickels, K., Schweizer, E., Case, W. G. & Greenblatt, D. J. Long-term therapeutic use of benzodiazepines: I. Effects of abrupt discontinuation. *Archives of General Psychiatry* 47, 899-

- 907 (1990).
- 13 Soyka, M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *New England Journal of Medicine* 376, 1147-1157, doi:10.1056/nejmra1611832 (2017).
  - 14 医薬品医療機器総合機構. ベンゾジアゼピン受容体作動薬の依存性について. PMDAからの医薬品適正使用のお願い (2017).
  - 15 Soumerai, S. B. et al. Lack of Relationship Between Long-Term Use of Benzodiazepines and Escalation to High Dosages. *Psychiatric Services* 54, 1006-1011, doi:10.1176/appi.ps.54.7.1006 (2003).
  - 16 Willems, I. A. T., Gorgels, W. J. M. J., Oude Voshaar, R. C., Mulder, J. & Lucassen, P. L. B. J. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. 30, 404-410, doi:10.1093/fampra/cmt010 (2013).
  - 17 松本俊彦. なぜベンゾジアゼピンが問題なのか?. *治療* 101, 1091-1094 (2020).
  - 18 松本俊彦, 尾崎茂, 小林桜児, 和田清. わが国における最近の鎮静剤 (主としてベンゾジアゼピン系薬剤) 関連障害の実態と臨床的特徴—覚せい剤関連障害との比較—. *精神神経学雑誌* 113, 1184-1198 (2011).
  - 19 Tan, K. R. et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463, 769-774, doi:10.1038/nature08758 (2010).
  - 20 厚生労働省医薬・生活衛生局. 催眠鎮静薬, 抗不安薬及び抗てんかん薬の依存性に係る注意事項について. *医薬品・医療機関等安全性情報* 342 (2017).
  - 21 Wafford, K. A. GABAA receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? *Curr Opin Pharmacol* 5, 47-52, doi:10.1016/j.coph.2004.08.006 (2005).
  - 22 Roca, D. J., Rozenberg, I., Farrant, M. & Farb, D. H. Chronic agonist exposure induces down-regulation and allosteric uncoupling of the gamma-aminobutyric acid/benzodiazepine receptor complex. *Mol Pharmacol* 37, 37-43 (1990).
  - 23 Roca, D. J. et al. gamma-Aminobutyric acidA receptor regulation in culture: altered allosteric interactions following prolonged exposure to benzodiazepines, barbiturates, and methylxanthines. *Mol Pharmacol* 37, 710-719 (1990).
  - 24 American Psychiatric, A. 高橋三郎, 他 (監訳): DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. pp111-124, 医学書院, 1176 (2014).
  - 25 Okumura, Y., Shimizu, S. & Matsumoto, T. Prevalence, prescribed quantities, and trajectory of multiple prescriber episodes for benzodiazepines: A 2-year cohort study. *Drug and alcohol dependence* 158, 118-125, doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.11.010 (2016).
  - 26 Guina, J. & Merrill, B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med* 7, 17, doi:10.3390/jcm7020017 (2018).
  - 27 内山真・編. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン 第2版. 131-153 (じほう, 2012).
  - 28 Smith, J. P. & Randall, C. L. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Res* 34, 414-431 (2012).

- 29 Gilliland, K. & Andress, D. Ad lib caffeine consumption, symptoms of caffeinism, and academic performance. *The American journal of psychiatry* 138, 512-514, doi:10.1176/ajp.138.4.512 (1981).
- 30 Nardi, A. E. et al. Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test. *Psychiatry research* 169, 149-153, doi:10.1016/j.psychres.2008.06.023 (2009).
- 31 厚生労働科学研究班日本睡眠学会ワーキンググループ（委員長：三島和夫）．睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン．（2013）．
- 32 Darker, C. D., Sweeney, B. P., Barry, J. M., Farrell, M. F. & Donnelly-Swift, E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd009652, doi:10.1002/14651858.CD009652.pub2 (2015).
- 33 Parr, J. M., Kavanagh, D. J., Cahill, L., Mitchell, G. & Mc, D. Y. R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 104, 13-24, doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02364.x (2009).
- 34 Mugunthan, K., McGuire, T. & Glasziou, P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 61, e573-578, doi:10.3399/bjgp11X593857 (2011).
- 35 Voshaar, R. C., Couvee, J. E., van Balkom, A. J., Mulder, P. G. & Zitman, F. G. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 189, 213-220, doi:10.1192/bjp.189.3.213 (2006).
- 36 O'Brien C, P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 66 Suppl 2, 28-33 (2005).
- 37 Lader, M., Tylee, A. & Donoghue, J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 23, 19-34, doi:10.2165/0023210-200923010-0000210.2165/0023210-200923010-00002. (2009).
- 38 Paquin, A. M., Zimmerman, K. & Rudolph, J. L. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert opinion on drug safety* 13, 919-934, doi:10.1517/14740338.2014.925444 (2014).
- 39 廣岡孝陽. 抗不安薬（特集 向精神薬処方最適化：多剤併用を回避せよ!）--（多剤併用を最適化する基礎知識）. *月刊薬事= The pharmaceuticals monthly* 58, 1919-1923 (2016).
- 40 神庭重信, 山田和男. 黒木俊秀. *カプラン精神科薬物ハンドブック エビデンスに基づく向精神薬療法*. 第5版 edn, (2015).
- 41 厚生労働省. *健康づくりのための睡眠指針* 2014.

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
- 注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年5月集計)	薬物依存	ゾルピデム酒石酸塩	48
		トリアゾラム	16
		アルプラゾラム	6
		ロラゼパム	6
		フルニトラゼパム	4
		ブロチゾラム	4
		エチゾラム	3
		合計	87
2019年度 (2021年5月集計)	薬物依存	ゾルピデム酒石酸塩	6
		トリアゾラム	4
		ブロマゼパム	4
		エチゾラム	3
		フルニトラゼパム	3
		ブロチゾラム	3
		ロラゼパム	3
		アルプラゾラム	2
		クロナゼパム	1
		合計	29

副作用名「薬物依存」の副作用報告件数のうち、ベンゾジアゼピン受容体作動薬+ゾルピデムを集計し

た。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 薬物依存	Drug dependence
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term)	
アンフェタミン嗜癖	Addicted to amphetamine
薬物嗜癖 (薬剤性精神病を除く)	Addiction to drugs (excl drug psychosis)
アミロバルビトン依存	Amylobarbitone dependency
バルビツレート依存	Barbiturate dependency
ベンゾジアゼピン依存	Benzodiazepine dependent
大麻嗜癖	Cannabis addiction
大麻依存、持続的使用	Cannabis dependence, continuous use
大麻依存、挿間的使用	Cannabis dependence, episodic use
大麻依存、寛解期	Cannabis dependence, in remission
大麻依存、使用の詳細不明	Cannabis dependence, unspecified use
コカイン嗜癖	Cocaine addiction
コカイン依存、持続的使用	Cocaine dependence, continuous use
コカイン依存、挿間的使用	Cocaine dependence, episodic use
コカイン依存、寛解期	Cocaine dependence, in remission
コカイン依存、使用の詳細不明	Cocaine dependence, unspecified use
依存、嗜癖性	Dependence addictive
薬物依存 (NOS)	Dependence drug (NOS)
依存、非嗜癖性	Dependence non-addictive
アンフェタミン依存	Dependence on amphetamines
大麻依存	Dependence on cannabis
コカイン依存	Dependence on cocaine
マリファナ依存	Dependence on marijuana
アヘン剤依存	Dependence on opiates

<p>           トランキライザー依存            揮発性亜硝酸塩依存            揮発性溶剤依存            精神依存            薬物嗜癖            薬物依存            薬物依存 NOS            薬物依存、バルビツレート型            薬物依存、モルヒネ型            薬物身体依存            薬物精神依存            薬物依存、詳細不明            薬物使用の習慣            幻覚薬依存            幻覚薬依存、持続的使用            幻覚薬依存、挿間的使用            幻覚薬依存、寛解期            幻覚薬依存、使用の詳細不明            ヘロイン嗜癖            アヘン類依存            アヘン類依存、持続的使用            アヘン類依存、挿間的使用            アヘン類依存、寛解期            アヘン類依存、使用の詳細不明            アヘン嗜癖            詳細不明の薬物依存、持続的使用              詳細不明の薬物依存、挿間的使用            詳細不明の薬物依存、寛解期            詳細不明の薬物依存、使用の詳細不明              薬物渴望            薬物探索行動            アヘン剤依存再発            鎮痛薬依存            多剤依存         </p>	<p>           Dependence on tranquillisers            Dependence on volatile nitrites            Dependence on volatile solvents            Dependence psychological            Drug addiction            Drug dependence            Drug dependence NOS            Drug dependence of barbiturate type            Drug dependence of morphine type            Drug dependence physical            Drug dependence psychic            Drug dependence, unspecified            Drug habituating            Hallucinogen dependence            Hallucinogen dependence, continuous use            Hallucinogen dependence, episodic use            Hallucinogen dependence, in remission            Hallucinogen dependence, unspecified use            Heroin addiction            Opioid type dependence            Opioid type dependence, continuous use            Opioid type dependence, episodic use            Opioid type dependence, in remission            Opioid type dependence, unspecified use            Opium addiction            Unspecified drug dependence, continuous use            Unspecified drug dependence, episodic use            Unspecified drug dependence, in remission            Unspecified drug dependence, unspecified use              Drug craving            Drug seeking behaviour            Opiate dependency relapse            Analgesic drug dependence            Polydrug dependence         </p>
---	---

### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

#### ○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 23.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度（令和3年1月集計）	●ベンゾジアゼピン依存	対象薬剤なし	-

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)



## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

#### ○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

#### ○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)