

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

I 催眠鎮静薬

エスタゾラム (estazolam)	6	ヒドロキシジンパモ酸塩 (hydroxyzine pamoate),	
オキサゾラム (oxazolam)	8	ヒドロキシジン塩酸塩 (hydroxyzine hydrochloride)	22
ジアゼパム (diazepam)	10	フルニトラゼパム (flunitrazepam)	25
セコバルビタールナトリウム (secobarbital sodium)	13	フルマゼニル (flumazenil)	27
ゾピクロン (zopiclone)	15	フルラゼパム塩酸塩 (flurazepam hydrochloride)	30
デクスメトミジン塩酸塩 (dexmedetomidine hydrochloride)	17	ブロチゾラム (brotizolam)	32
トリアゾラム (triazolam)	19	ブロマゼパム (bromazepam)	34
ニトラゼパム (nitrazepam)	21	ペントバルビタールカルシウム (pentobarbital calcium) ..	36
		ミダゾラム (midazolam)	38

第3版から「催眠鎮静薬」を独立した章として分類している。今回の改訂版で大きく変更になった点は、ペイン領域にも記載されていた催眠鎮静薬をここに集約させた点、さらにデクスメトミジンの適応拡大に伴う修正である。それ以外に大きな変更点はない。この章で説明される薬剤のほとんどが中枢神経細胞の $GABA_A$ 受容体に存在するベンゾジアゼピンあるいはバルビタール結合部位に作用する誘導体や類似物質である。 $GABA_A$ 受容体を活性化することにより、 Cl^- の流入を促し、したがって、眠気、健忘、注意力・集中力・反射運動能力などの低下をきたす。デクスメトミジンは α_2 受容体作動薬であり、中枢ならびに末梢に存在する α_2 受容体を活性化し、主に鎮静作用を示す。今回の改訂では、全身麻酔の補助以外にも、局所麻酔下における非挿管患者の鎮静・鎮痛、ならびに検査時の麻酔としても適応が拡大され、その応用範囲が広がった。

最近ではこの領域に記載されている多くの催眠鎮静薬が、臨床麻酔における前投薬としての役割というよりも、ペインクリニック領域における鎮痛補助薬として使用されることも多い。そのため、転倒・転落などに注意することはもちろん、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意するとともに、処方時にその旨を診療録に記載あるいは同意書を取得する必要がある。

エスタゾラム estazolam

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆エスタゾラムはベンゾジアゼピン系化合物であり、大脳皮質辺縁系に分布している GABA_A 受容体 / ベンゾジアゼピン受容体 / Cl⁻チャネル複合体のベンゾジアゼピン受容体に結合し、抑制系神経伝達物質である GABA の GABA_A 受容体への結合を亢進させ、Cl⁻チャネルを介して Cl⁻の細胞内流入が増大し、神経細胞に過分極が発生し神経細胞の興奮性が抑制される。
- (2) 薬 効◆抗不安作用、催眠作用、鎮静作用、骨格筋緊張減弱作用、抗痙攣作用。
- (3) 薬物動態◆健康成人に 4mg 単回投与したときの最高血中濃度到達時間は 4.9 時間、半減期は 24 時間である。未変化体のまま吸収されたエスタゾラムは肝臓で代謝され、おもに尿中に排泄される。尿中排泄物のほとんどが代謝物であり、未変化体は数%である。

2) 適 応

- (1) 不眠症◆作用時間からは中間型に位置づけられており、入眠障害や中途覚醒、早期覚醒などの熟眠障害に適している。
- (2) 麻酔前投薬◆手術前夜の睡眠障害と手術前の不安・緊張に対して用いる。

3) 用法

- (1) 不眠症◆本邦におけるエスタゾラムの添付文書では 1 回 1~4mg を就寝前に経口投与することとなっている。しかし、米国におけるエスタゾラムの用法・用量は就眠時 1mg で、必要に応じて 2mg に増量することとなっており、若年あるいは衰弱している高齢者においては 0.5mg の初回用量を考慮すべきとなっている¹⁾ため、日本人においても少量から開始し、効果をみながら適宜漸増した方が安全と思われる。
- (2) 麻酔前投薬◆手術前夜に 1~2mg を就寝前に経口投与する。手術室入室前のいわゆる麻酔前投薬としては、2~4mg を投与するが、年齢や体格、全身状態を考慮して減量した方がよさそうな場合は、適宜調節する。なお、米国では麻酔前投薬に対する効能は認められていないようである¹⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①衰弱患者や脳に器質的障害がある患者、乳幼児や小児では鎮静・催眠・筋弛緩作用が強くあらわれるため、できるだけ少量から投与を開始する必要がある。また、心障害のある患者では症状が悪化したり、肝障害や腎障害のある患者では排泄が遅延して作用が遅延したりすることがあるので、慎重に投与する。
- ②中間型の作用時間を有する薬物であるため、夜間就寝前に投与したにもかかわらずその効果が翌朝以降にも及ぶことがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。
- ③他の催眠鎮静薬やフェノチアジン誘導体などの中枢神経抑制薬や抗鬱薬、モノアミン酸化酵素阻害薬と併用投与した場合やアルコールを摂取した場合は、中枢神経抑制作用が増強されて眠気や注意力・反射運動能力などの低下が増強することがある。また、ダントロレンとの併用は筋弛緩作用が増強する可能性があるため注意が必要である。
- ④マプロチリンを併用投与している患者でエスタゾラムの投与を急激に中止すると、マプロチリンの痙攣誘発作用が顕在化して痙攣発作を起こす可能性がある。また、譫妄、痙攣などの禁断症状の出現を防ぐため、連続して 4~6 週以上使用した場合は、服薬を急に中止しないで漸減していく方がよい。
- ⑤用量依存性の呼吸抑制があるため、正常の肺機能の患者ではほとんど問題にならないが、呼吸機能が低下している患者ではリスクが高くなるので注意深い観察が必要である。

(2) 禁 忌

- ①エスタゾラムに過敏性のある患者。
- ②重症筋無力症の患者◆エスタゾラムの筋弛緩作用による症状が悪化することがある。
- ③リトナビルなどの HIV プロテアーゼ阻害薬を投与中の患者◆チトクローム P450 に対する競合的阻害により、エスタゾラムの血中濃度が大幅に上昇することが予想され、過度の鎮静や呼吸抑制などが起こる可能性がある。
- ④肺性心、肺気腫、気管支喘息および脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者◆二酸化炭素ナルコーシスを起こしやすいため、原則禁忌である。

(3) 副作用

- ①重大な副作用◆薬物依存傾向、連用後に投与を急に中止することによる譫妄・痙攣などの禁断症状、呼吸抑制、二酸化炭素ナルコーシス、刺激興奮、錯乱、無顆粒球症があらわれることがある。
- ②ふらつき、眩暈、倦怠感、頭痛、頭重などの精神神経系症状が数%に認められるほか、嘔気、口渴、食欲低下、肝逸脱酵素の上昇といった消化器系症状や血圧低下、動悸、発疹、赤血球減少なども頻度は低いが出現することがある。

- ③麻酔前投薬として用いたときには覚醒遅延を引き起こすことがまれにある。
- (4) 高齢者 ◆ 高齢者では副作用が出現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
- (5) 妊 婦
- ① 以前は、ジアゼパムに催奇形性がある²⁾との認識から妊娠中の服用は厳重注意であったが、現在ではこのジアゼパムによる催奇形性は否定されており³⁾、ベンゾジアゼピン系薬物全般についても催奇形性は明らかではない⁴⁾。そのため妊娠中の服用が禁忌であるとはいえない。
- ② 妊娠後期に連用・乱用した場合、新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、低体温などの症状を起こすことがある他、新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張など)があらわれることがある⁵⁾。
- ③ 授乳中の患者への投与は母乳中にエスタゾラムが移行するので避けた方がよい。やむを得ず投与する場合は授乳を避けた方がよい。
- (6) 小 児 ◆ 乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。作用が強くあらわれることがあるので、やむを得ず投与するときは慎重に行う。

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)
- 1) ユーロジン医薬品インタビューフォーム(2000年1月改訂版), p42(米国の添付文書)
 - 2) Safra MJ, Oakley GP Jr : Association between cleft lip with or without cleft palate and exposure to diazepam. Lancet 1975 ; 2 : 478-480 (Ⅲ)
 - 3) Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al : Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1983 ; 309 : 1282-1285 (Ⅱ-b)
 - 4) Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al : Benzodiazepine use in pregnancy and major malformation or oral cleft : meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998 ; 317 : 839-843 (Ⅱ-b)
 - 5) Stewart CH : 催眠薬および鎮静薬。ベンゾジアゼピン類。藤原元始ほか(監訳) ; グッドマン・ギルマン薬理書・第7版—薬理治療の基礎と臨床一。廣川書店, 1988, pp408-423 (Ⅲ)

オキサゾラム oxazolam

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆オキサゾラムはオキサゾール環を有し、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドのアナログである。ベンゾジアゼピン受容体に作用し、中枢神経系の代表的抑制物質である GABA を介して、催眠、鎮静、抗不安などの中枢神経作用を示す¹⁾。
- (2) 薬効 ◆催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い²⁾。本来マイナートランキライザーとして開発されており、神経症に対する臨床データはあるが³⁾、前投薬として睡眠に関して得られたデータが乏しい。
- (3) 薬物動態 ◆健康成人に 20 mg を経口投与した場合、速やかに吸収され、代謝物は 8 時間以内に最高血中濃度に達する。生物学的半減期は約 56 時間である。主代謝物は、*N*-デスメチルジアゼパムである。また、投与後 120 時間での尿中排泄率は投与量に対し *N*-デスメチルジアゼパム 0.54 %、総オキサゾラム 6.02 %、2-アミノ-5-クロロベンゾフェノン 12.6 %、総 2-アミノ-5-クロロ-4-ヒドロキシベンゾフェノン 21.1 %であった⁴⁾。

2) 適 応

- (1) 神経症における不安・緊張・抑鬱・睡眠障害
- (2) 心身症における身体症候ならびに不安・緊張・抑鬱
- (3) 麻酔前投薬

3) 使用法

- (1) 不眠症 ◆オキサゾラムとして 1 回 10～20mg、1 日 3 回経口投与する。
- (2) 麻酔前投薬 ◆オキサゾラムとして 1～2 mg/kg を就寝前または手術前に経口投与する。ただし、添付文書上は体重 50 kg であれば 100mg まで可ということではあるが、不眠時使用量が 1 回 20 mg までであること、また臨床試験でも 1 日量 60 mg までの投与実績しかないことに留意すべきである。

4) 注意点

- (1) 重要な注意点 ◆眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないこと。
- (2) 禁 忌
 - ①急性狭隅角緑内障のある患者 ◆眼内圧を上昇させることがある
 - ②重症筋無力症のある患者 ◆重症筋無力症を悪化させることがある
 - ③本薬の成分に対して過敏症の既往歴がある患者
- (3) 副作用
 - ①残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、だるさ、眩暈、頭痛、倦怠感等がある。
 - ②前投薬として用いた場合、頻脈がみられることがある。
 - ③ベンゾジアゼピン系薬の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。
- (4) 高齢者への投与 ◆高齢者では運動失調などの副作用が発現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与する。
- (5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 - ①妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、次のような報告があるなど安全性は確立していないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。
 - a) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬の投与を受けた患者の中に、奇形児などの障害児を出産した例が、対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。
 - b) 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがベンゾジアゼピン系薬（ジアゼパム、ニトラゼパム）で報告されている。
 - c) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症候（神経過敏、振戦、過緊張等）があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬（ジアゼパム）で報告されている。
 - ②授乳婦への投与には、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性があるため、避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる。
 - a) 母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬（ジアゼパム）で報告されている。
- (6) 心障害、肝障害、腎障害のある患者への投与 ◆心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延することがある。
- (7) 脳に器質的障害のある患者への投与 ◆本薬の作用が増強することがある。

(8) 併用注意

- ①アルコール(飲酒)◆併用により、クリアランスの低下および排泄半減期の延長がみられている。鎮静作用が増強されることがあるの
で、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。
- ②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)◆鎮静作用が増強されることがある。
- ③モノアミン酸化酵素阻害薬◆代謝が抑制され、鎮静作用が増強することがある。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コ
ホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)

- 1) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No 22. 1977 (Ⅲ)
- 2) 石川亀一：光-眼輪筋反射からみた新向精神薬 CS-300 の作用. 臨牀と研究 1970 : 47 ; 714-716 (Ⅰ)
- 3) 金子仁郎, 高石 昇, 日野頌三, 他：精神科領域における新 Minor Tranquilizer CS-300 の使用経験—二重盲検法を採用し神経症を中
心に—：医学のあゆみ 1970 : 74 ; 292-302 (Ⅰ)
- 4) Yamazaki Y, Iwai T, Ninomiya T, et al : Pharmacokinetics in man following oral administration of oxazolam. 三共研究所年報
1980 : 32 ; 104-113 (Ⅰ)

ジアゼパム diazepam

●IX 産科麻酔薬の「ジアゼパム」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ジアゼパム」の頁へ

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ベンゾジアゼピン系薬物の代表薬である。他のベンゾジアゼピン系薬物と同様に、中枢神経系における抑制系神経伝達物質である GABA の受容体を賦活することによって、鎮静や抗痙攣作用を発揮する。GABA 受容体のうち、GABA_A 受容体 (GABA 結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、Cl⁻ チャンネルを包含する複合体) を介して作用する。GABA_A 受容体は α サブユニット 2 個と、 β サブユニット 2 個、 γ サブユニット 1 個の 5 量体で構成される。GABA_A 受容体には、さらにサブタイプが存在し、互いに異なる効果を媒介する。 α_1 GABA_A 受容体は鎮静、前向き健忘、抗痙攣作用を媒介し、 α_2 GABA_A 受容体は抗不安、筋弛緩薬作用を媒介する¹⁾。GABA 結合部位は α サブユニットと β サブユニットにまたがって存在し、ベンゾジアゼピン結合部位は α サブユニット ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$) と γ_2 サブユニットにまたがって存在する¹⁾。ジアゼパムは、GABA_A 受容体に結合することにより GABA_A 受容体の GABA 親和性を増加させ、間接的に GABA の作用を増強する。GABA_A 受容体が活性化されると Cl⁻ チャンネルが開口し細胞の過分極が引き起こされる²⁾。この他に GABA と同じく抑制系神経物質であるグリシンの受容体を賦活化することによる作用があると考えられている。

(2) 薬効

① 馴化、鎮静作用 ◆大脳辺縁系に特異的に作用し、正常な意識・行動に影響を及ぼさずに馴化、鎮静作用をあらわす。

② 筋弛緩作用 ◆おもに脊髄反射抑制により筋の過緊張を緩解する。

③ 抗痙攣作用 ◆ストリキニーネ痙攣、ペンテタゾール痙攣、電気ショック痙攣に対する抗痙攣作用を有する。

④ 催眠増強作用

⑤ 子宮筋弛緩作用 ◆子宮筋に作用し異常緊張を除去する。

(3) 薬物動態 ◆肝臓で代謝される。主な代謝経路は肝ミクロソームにおける酸化とグルクロン酸抱合である。肝不全、腎不全、加齢、肥満により、ジアゼパムの作用は遷延する。チトクローム P450 (CYP) による代謝を受けるため、CYP3A4 や CYP2C19 の抑制薬や酵素誘導薬の干渉を受ける。ジアゼパムの代謝産物であるデスメチルジアゼパムとオキサゼパムは、ともにジアゼパム活性を持つ。また、他の鎮静薬やオピオイドとの併用で鎮静や呼吸抑制作用は相乗効果を示す。鎮静薬として麻酔の導入や維持に用いられてきたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。

① 吸収 ◆経口投与時の $t_{\max}$ (血中濃度最大となる時間) = 0.5 ~ 1.5 hr、筋注時の $t_{\max}$ = 0.5 ~ 1.5 hr だが、やや筋注投与時の方が遅い。血中濃度最大値も筋注時は経口投与時の約 60% と低い。

② 分布 ◆蛋白結合率は 96.8 ~ 98.6% である。脳灰白質に速やかに移行し、その後ゆっくりと白質や脂肪組織へ再分布する。脂溶性が高く、脂肪組織に移行しやすい。分布容量は 0.7 ~ 1.7 L/kg である。

③ 排泄 ◆肝において第 1 相反応として脱メチル化 (デスメチルジアゼパムが生成)、酸化 (オキサゼパムが生成) された後、第 2 相反応としてグルクロン酸抱合され、大部分は尿中に排泄される。一部胆汁にも排泄され、腸管から再吸収される。

2) 適応

(1) 神経症における不安、緊張、抑鬱

(2) 次の疾患ならびに状態における不安・興奮・抑鬱の軽減

麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断 (離脱) 症状、分娩時

(3) 心身症 (消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群)

(4) 次の状態における痙攣の抑制

癲癇様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒 ◆直接的な解毒作用を有さないため、アトロピンやプラリドキシムを投与した後に使用する。

(5) 局所麻酔薬中毒

(6) 局所麻酔中の鎮静 (麻酔補助)・精神鎮静法

(7) 集中治療時の鎮静 ◆代謝産物を含めた長時間作用性と腎依存性排泄のため使用は限られる³⁾。

(8) 脳脊髄疾患に伴う筋痙攣、疼痛

(9) その他

① 痛みに伴う不安、不眠

② 緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み

③ 急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠

3) 使用法

(1) 麻酔前, 麻酔導入時, 麻酔中, 術後等における不安・興奮・抑鬱の軽減

- ①麻酔前投薬◆静注・筋注・経口・経直腸で2~10mg (0.1~0.2mg/kg).
- ②全身麻酔導入・維持◆静注で0.2~0.3mg/kg.
 - a)呼吸抑制は少ないが, 10~20mg を急速に静注すると一時的に呼吸が止まる.
 - b)持続時間が長いので, 術直後の覚醒が必要な場合には20mg 以上使用しない.

(2) 痙攣の抑制◆比較的短時間作用性なので, 痙攣の長期コントロール(6か月以上)には他の薬物を使用する. 突然の中止は, 興奮や譫妄などの離脱徴候を生じうるため, 1~2週間ごとに投与量を1/2~1/4量減らすなどの緩徐な漸減を行う.

- ①静注◆0.05~0.2mg/kg, 10~15分間隔, 最大30mg
- ②経口◆2~10mg, 1日2~4回
- ③経口徐放剤◆15~30mg, 1日1回
- ④経直腸(小児)◆0.4~0.5mg/kg, 1日1~2回

(3) 局所麻酔中の鎮静(麻酔補助)・精神鎮静法

- ①静注◆2~10mg (0.1~0.2mg/kg).
- ②精神鎮静法(conscious sedation)の場合は完全に意識が消失しないように緩徐に投与(2.5mg/30sec)する.

(4) 集中治療時の鎮静³⁾

- ①静注◆0.1~0.2mg/kg/2~4hr. 個体差が大きい.
- ②代謝が遅いので退薬症状が生じにくい.

4) 注意点

(1) 基本的注意点

- ①減量
 - a)高齢者◆クリアランスの減少
 - b)肝機能障害, 腎機能障害患者◆排泄遅延
 - c)循環血液量が減少している患者
 - d)呼吸機能低下患者
 - e)麻薬, 鎮静薬や他の中枢神経抑制薬との併用時
- ②その他
 - a)腸肝循環, 代謝産物も活性を持つ◆投与6~8時間後に傾眠状態に戻ることがある, 大量あるいは持続投与時には作用持続時間が著明に延長する.
 - b)筋注は疼痛を伴い, 吸収は不確実なため, やむを得ない場合以外は行わない.
 - c)急速静注, 細静注の場合, 血栓性静脈炎を起こすことがある.
 - d)動脈内投与は末梢壊死を引き起こすことがあるため行わない.
 - e)他の薬物や溶剤と混合しない.
 - f)プラスチック製品に吸着し, 有効性が低下する.

(2) 禁忌

- ①狭隅角緑内障, 広隅角緑内障
- ②重症筋無力症
- ③重症呼吸不全
- ④ショック時
- ⑤リナビル(HIVプロテアーゼ阻害薬)投与中の患者◆チトクロームP450に対する競合的阻害作用により過度の鎮静や呼吸抑制を起こすことがある.

(3) 副作用

- ①徐脈, 低血圧
- ②呼吸抑制◆他の中枢神経抑制薬を併用すると呼吸, 循環抑制が強くなる.
- ③傾眠, 運動失調, 昏迷, 鬱状態, 奇異性興奮状態
- ④失禁
- ⑤薬疹
- ⑥血栓性静脈炎◆水に難溶性で, 有機溶媒を含むために生じる. 予防するために, なるべく太い静脈から緩徐に投与する.
- ⑦口渇

(4) 高齢者◆運動失調などが発現しやすいため, 少量から投与を開始する.

(5) 相互作用

- ①中枢神経抑制薬(フェノチアジン, バルビツレート, モノアミン酸化酵素阻害薬など)やアルコールとの併用では, 作用増強を生じうる.
- ②シメチジン, オメプラゾール, アミオダロン, フルコナゾール, シプロフロキサシン, フルボキサミンとの併用では, クリアランスの低下による作用増強を生じうる.
- ③マプロチリンとの併用は, 作用増強以外にジアゼパムの急激な中止に伴う痙攣を生じうる(マプロチリンの痙攣誘発作用が発現しうる).
- ④ダントロレンとの併用では, 筋弛緩作用の増強する可能性がある.
- ⑤拮抗薬: フルマゼニル
ベンゾジアゼピン拮抗薬として, ベンゾジアゼピン系薬物による過度の鎮静, 覚醒遅延, 呼吸抑制に対して使用する. 0.01mg/kg を緩徐に静注する. 4 分以内に目標の覚醒状態が得られない場合, 同量を反復投与する(総投与量 1~2mg). フルマゼニルの半減期が約 50 分と短いため, 再鎮静や呼吸抑制の繰り返しに注意する. 副作用として, 急激な拮抗による血圧上昇, 興奮, 痙攣などがある. フルマゼニルを投与された患者に対するジアゼパムの新たな投与は鎮静・抗痙攣作用が変化, 遅延することがある.

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験, II-a:非ランダム化比較試験, II-b:コホート研究または症例対照研究, II-c:時系列研究または非対照実験研究, III:権威者の意見, 記述疫学)

- 1) Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 2-8 (III)
- 2) 小田切徹太郎: 麻酔薬の作用機序. 麻酔 2007; 56 増刊: S1-S5 (III)
- 3) Young CC, Prielipp RC: Benzodiazepines in the intensive care unit. Crit Care Clin 2001; 17: 843-862 (III)

セコバルビタールナトリウム secobarbital sodium**1) 薬理作用**

- (1) **作用機序**◆バルビタールの基本構造式はマロン酸と尿素が縮合してできたピリミジン環（ベンゼン環の1, 3位の炭素原子が窒素原子で置換されたもの）である。セコバルビタールは、超短時間作用型催眠鎮静薬バルビタールの1つであるチアミラールの2位の硫黄原子を酸素原子に置換したオキシバルビタールである。作用機序として、抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体の1つであるGABA_A受容体に作用し、GABAとの親和性を高めるとともに^{1,2)}、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸受容体に作用してカルシウムイオンの細胞内流入を妨げることにより鎮静作用を発現する³⁾。
- (2) **薬効**◆催眠・鎮静作用、抗痙攣作用および呼吸抑制作用を有する。麻酔前投薬として成人に対して麻酔導入45分前に筋注したところ、2mg/kgではほとんど鎮静効果はなく、4mg/kgではほぼ全症例で傾眠傾向が認められた。この際に血圧、心拍数および呼吸回数はほとんど変化なかった⁴⁾。健康成人に対して2.0mg/kgを静注すると、10分後には動脈血酸素分圧の有意な低下が認められたが、二酸化炭素分圧は60分間にわたって変化がなかった⁵⁾。他のバルビタール同様、連用により肝臓の薬物代謝酵素の誘導を生じ、他の薬物の血中濃度や効果に影響を与える場合がある⁶⁾。
- (3) **薬物動態**◆作用時間は、超短時間作用型のチオペンタールやチアミラール、中時間作用型のアモバルビタールの中間で、短時間作用型に分類される。他のバルビタールと同様、肝臓でピリミジン環5位の側鎖の酸化や脱アルキル化を受けるが^{7,8)}、関与している代謝酵素等に関する詳細は不明である。薬物動態に関する報告も数少ない。麻酔前投薬として2~4mg/kgを上腕筋肉内に投与すると、30~40分後に最高血中濃度が5.8~17.6μg/mLに達する⁴⁾。痙攣重積の治療目的で1.5~2mg/kg/hrで4日間持続投与した際の血中濃度は約25μg/mLであった⁹⁾。

2) 適 応

麻酔科領域では鎮静作用を利用して麻酔前投薬としてのみ使用される。内服薬が存在しないこと、呼吸抑制、習慣性とも強いことから、神経・精神科領域でも用いられる頻度は低い。

- (1) 不眠症
(2) 麻酔前投薬、全身麻酔の導入、不安緊張状態の鎮静

3) 用法

- (1) **麻酔前投薬、全身麻酔の導入、不安緊張状態の鎮静**◆本薬は注射剤のみで添加物を含まない。室温で長期間安定である。セコバルビタールナトリウム200mgを含有するバイアルに対し、蒸留水4mLで溶解し、成人には1回100~200mgを徐々に静注または筋注する。

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

- ①本薬の5%水溶液はpHが9.7~11と強アルカリ性である。溶液のpHの低下により結晶が析出するので、他の輸液剤等と混合しないこと。皮下への漏出により壊死を生ずることがあるため、皮下に漏出させないように注意すること。皮下に漏出した場合はプロカイン注射液などの局所麻酔薬による浸潤麻酔や温湿布など、適切な処置を行うこと。筋注はやむを得ない場合にのみ、必要最小限を行うこと。なお、同一部位への繰り返し投与は避けること。また新生児、低出生体重児、乳児、小児には注意すること。神経走行部位を避けるよう注意すること。注射針を刺入した際に激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、場所を変えて注射すること。
- ②心血管系の抑制作用による血圧低下に注意する必要がある。特に心機能の低下や循環血液量の減少が予測される場合はこれらの作用が増強するため、投与量を減らす、投与速度を遅くする等の注意が必要である。
- ③用量依存性の呼吸抑制があり、呼吸停止および換気量の減少が生ずるので、投与後は呼吸状態の観察を怠らないこと。
- ④本薬の投与後は自動車の運転や危険を伴う機械の操作に従事させないこと。

- (2) **禁 忌**◆バルビツール酸系化合物に対し過敏症を有する症例、気管支喘息および急性間歇性ポルフィリン症を有する症例、気道閉塞のある症例やショック状態の症例には禁忌である。原則禁忌とされる心障害、肝・腎障害を有する症例、呼吸機能の低下している症例については、投与量を減らす、気道確保や人工呼吸を行うなど、注意して使用可能である。

- (3) **副作用**◆頻度の高い副作用として眠気、頭重感、脈拍異常が挙げられる。

① 重大な副作用

- a) Steven-Johnson 症候群（皮膚粘膜眼症候群）（発熱、皮膚・粘膜の発疹または紅斑、壊死性粘膜炎等の症候群）
b) チアノーゼ、呼吸抑制
c) 連用による薬物依存

d) 禁断症状

薬物依存や禁断症状の発現頻度は不明であるが、アルコール中毒、薬物依存の傾向または既往歴のある患者、重篤な神経症患者に対しては注意すること。禁断症状として、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、痙攣、嘔気、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑鬱状態などがあらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど、慎重に行うこと。特に高齢者、虚弱者の場合は注意すること。

(4) 高齢者◆血管内容量が低下している場合があるので、減量などを行うこと。

(5) 妊産婦

①妊娠後期の妊婦は機能的残気量が減少しており、本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、パルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行いつつ、慎重に投与することが望ましい。

②妊娠中に投与すると、新生児の出血傾向、呼吸抑制などを生ずる場合がある。

③分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張など)があらわれることがある。

(6) 小児◆小児は機能的残気量が減少しており、本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、使用時にはパルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行いつつ、慎重に投与することが望ましい。

(7) 併用注意◆アルコールや抗不安薬、抗精神病薬、抗鬱薬等と併用すると、相互の作用が増強されることがあるので慎重投与が必要である。

①慢性アルコール中毒に対する抗酒療法に用いられるジスルフィラムは、肝ミクロソームの薬物代謝酵素を抑制するため、本薬の代謝を阻害して効果を増強する可能性がある。

②本薬の長期投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、併用薬の代謝が亢進した結果、効果が減弱する場合がある。

③本薬とワルファリンを併用すると、後者の血中濃度は低下傾向にあるがプロトロンビン時間の有意な短縮は認められないことが報告されている¹⁰⁾。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している；Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)

- 1) Snyder SH : Drug and neurotransmitter receptors in the brain. Science 1984 ; 224 : 22-31 (Ⅲ)
- 2) Tanelian DL, Kosek P, Mody I, et al : The role of the GABA_A receptor/chloride channel complex in anesthesia. Anesthesiology 1993 ; 78 : 757-776 (Ⅲ)
- 3) Cai Z, McCaslin PP : Acute, chronic and differential effects of several anesthetic barbiturates on glutamate receptor activation in neuronal culture. Brain Res 1993 ; 611 : 181-186 (Ⅱ-c)
- 4) 小川秀道, 堀 孝郎, 樋浦孝子, 他 : 麻酔前投薬剤の研究(その4) —麻酔前投薬剤としてのセコバルビタール(アイオナール)の筋注投与について—. 麻酔 1962 ; 11 : 705-708 (Ⅱ-a)
- 5) Zsigmond EK, Flynn K : Effect of secobarbital and morphine on arterial blood gases in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol 1993 ; 33 : 453-457 (Ⅱ-a)
- 6) O'Reilly RA, Trager WF, Motley CH, et al : Interaction of secobarbital with warfarin pseudoracemates. Clin Pharmacol Ther 1980 ; 28 : 187-195 (Ⅰ)
- 7) Cochin J, Daly JW : The use of thin-layer chromatography for the analysis of drugs. Isolation and identification of barbiturates and nonbarbiturate hypnotics from urine, blood and tissues. J Pharmacol Exp Ther 1963 ; 139 : 154-159 (Ⅱ-c)
- 8) Mark LC : Metabolism of barbiturates in man. Clin Pharmacol Ther 1963 ; 4 : 504-530 (Ⅲ)
- 9) Namera A, Yashiki M, Iwasaki Y, et al : Automated procedure for determination of barbiturates in serum using the combined system of PrepStation and gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1998 ; 716 : 171-176 (Ⅲ)
- 10) Chan E, McLachlan A, O'Reilly R, et al : Stereochemical aspects of warfarin drug interactions: use of a combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model. Clin Pharmacol Ther 1994 ; 56 : 286-294 (Ⅱ-a)

ゾピクロン zopiclone

1) 薬理作用

(1) 作用部位・機序

①作用部位◆中枢神経

②作用機序◆ベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA 受容体に影響を及ぼすことで GABA 系の抑制機構を増強する¹⁾。

(2) 薬効^{2~5)}◆催眠、抗不安作用はみられるが、抗痙攣、筋弛緩作用は弱い。健康成人に経口投与した場合、脳波上、入眠潜時の短縮と総睡眠時間の延長がみられる。睡眠の各段階に対しては、レム睡眠には影響せず、深睡眠の増加がみられる。

(3) 薬物動態⁶⁾◆代謝は肝臓および腸管で行われ、排泄は腎臓および肝臓で行われる。健康成人において、本薬 7.5 mg 錠ならびに 10 mg 錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ、最高血中濃度到達時間がそれぞれ 1.17 時間、0.75 時間で、最高血中濃度がそれぞれ 67.76 ng/mL、80.87 ng/mL、半減期がそれぞれ 3.66 時間、3.94 時間である。

2) 適 応

(1) 不眠症

(2) 麻酔前投薬

3) 使用法

(1) 不眠症◆通常、成人 1 回、ゾピクロンとして 7.5~10 mg を就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、10 mg を超えないこと。

(2) 麻酔前投薬◆通常、成人 1 回、ゾピクロンとして 7.5~10 mg を就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患により適宜増減するが、10 mg を超えないこと。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①慎重投与◆衰弱者・高齢者・心障害のある患者・肝障害のある患者・腎障害のある患者・脳に器質的障害のある患者では、薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。

②重要な基本的注意

a) 不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状等の異常の有無を十分に確認のうえ慎重に行うこと。

b) 本薬の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自転車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

③薬物相互作用◆本薬はおもに薬物代謝酵素 CYP3A4、一部 CYP2C8 で代謝される。(併用に注意すること)

a) 筋弛緩薬(スキサメトリウム塩化物水和物、ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、パンクロニウム臭化物)、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)◆相加的に抗痙攣作用、中枢神経抑制作用が増強される可能性があるため、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。

b) アルコール(飲酒)◆飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。

c) 麻酔時◆本薬により呼吸抑制があらわれることがあり、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性があるため、慎重に投与すること。

d) 薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導する薬物(リファンピシン等)◆これらの薬物の肝代謝酵素誘導作用により、本薬の代謝が促進され、効果の減弱をきたすことがある。

e) 薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬物(エリスロマイシン、イトラコナゾール等)◆これらの薬物の肝代謝酵素阻害作用により、本薬の代謝が阻害され、本薬の血漿中濃度が増加することがある。

(2) 禁 忌

①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

②重症筋無力症の患者◆本薬の筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。

③急性狭隅角緑内障の患者◆眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

(3) 副作用

①重大な副作用

a) 依存症(0.1%未満)◆連用により薬物依存を生じる、また、投与中止により離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には、徐々に減量する。

- b)呼吸抑制(0.1%未満) 1
- c)肝機能障害(頻度不明) 2
- d)精神症状,意識障害(頻度不明) 3
- e)一過性前向性健忘,朦朧状態(0.1%未満) 4
- f)アナフィラキシー様症状(頻度不明) 5
- ②その他の副作用 6
- a)比較的良好に起こるもの◆口中の苦み 7
- b)たまに起こるもの◆ふらつき,眠気,頭重,頭痛,不快感,眩暈,AST上昇,ALT上昇,Al-P上昇,蛋白尿,白血球減少,ヘモグロビン減少,赤血球減少,口渴,嘔気,倦怠感 8
- c)まれに起こるもの◆BUNの上昇,血小板減少,食欲不振,口内不快感,胃部不快感,発疹,脱力感等の筋緊張低下症状 10
- d)その他◆消化不良,搔痒症 11
- (4)高齢者への投与◆運動失調が起こりやすい。また,副作用が発現しやすいので,少量(1回3.75mg)から投与を開始すること。 12
- (5)妊婦,産婦,授乳婦等への投与 13
- ①妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中および授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。 14
- ②授乳婦への投与は避けることが望ましいが,やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。ヒト母乳中に移行し,新生児に嗜眠を起こす可能性がある。 16
- (6)小児への投与◆低出生体重児,新生児,乳児,幼児または小児に対する安全性は確立していない。 18

5)参考文献

- (本ガイドラインにおいて,文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している:I:ランダム化比較試験,II-a:非ランダム化比較試験,II-b:コホート研究または症例対照研究,II-c:時系列研究または非対照実験研究,III:権威者の意見,記述疫学) 21
- 1) Blanchard JC, Boireau A, Julou L: Brain receptors and zopiclone. Int Pharmacopsychiatry 1982; 17(Suppl.2): 59-69 (II-c) 22
- 2) 菅野 道, 渡辺洋文, 瀧野和子, 他: 健康成人の夜間睡眠に及ぼす Zopiclone と Nitrazepam の影響についてのポリグラフィ的研究. 帝京医学雑誌 1983; 6: 311-320 (I) 23
- 3) 植木昭和, 渡辺繁紀, 山本経之, 他: Cyclopyrrolone 誘導体 ZOPICLONE の行動薬理学的・脳波学的研究. 福岡医学雑誌 1983; 74: 550-567 (II-c) 24
- 4) 安東 潔, 高田孝二, 柳田知司, 他: Zopiclone のラットおよびアカゲザルにおける行動薬理作用. 実中研・前臨床研究報 1985; 11: 1-20 (II-c) 25
- 5) 田辺恭子, 木下ゆか子, 徳吉公司, 他: Zopiclone の中枢作用. 米子医学雑誌 1983; 34: 285-295 (II-c) 26
- 6) 星 宏, 椿 茂和, 継 行男, 他: サノフィ・アベンティス(株)社内資料(I) 27

デクスメトミジン塩酸塩 dexmedetomidine hydrochloride

(別名：塩酸デクスメトミジン)

●X 小児麻酔薬 の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

●XI ペイン の「デクスメトミジン塩酸塩」の頁へ

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆デクスメトミジンは α_2 アドレナリン受容体の完全アゴニスト (α_2/α_1 選択性はクロニジンの約 8 倍) であり、青斑核や脊髄が作用部位である。
- (2) 薬 効 ◆デクスメトミジンには、鎮静作用、鎮痛作用、交感神経抑制作用などがある。
 - ①鎮静作用 ◆おもに脳橋青斑核の α_2 アドレナリン受容体に作用して、催眠作用、抗不安作用を発現するが、健忘作用は弱い。他の鎮静薬と異なり認知機能を維持することが特徴である。
 - ②鎮痛作用 ◆青斑核や脊髄後角、末梢神経の α_2 アドレナリン受容体に作動して発現する。通常投与量では鎮痛作用は弱い。薬物相互作用によりオピオイドの必要量を減量できる。
 - ③呼吸作用 ◆上気道閉塞を起こすことが少なく、気道反射、二酸化炭素換気応答も維持され、呼吸抑制作用は軽微である。気道確保されていない症例でも安全性が高い。
 - ④循環作用 ◆中枢性交感神経抑制、副交感神経亢進と末梢血管拡張の機序により徐脈、血圧低下をきたす。症例によっては心伝導障害、冠動脈攣縮を発現する場合もある。
 - ⑤体温調節作用 ◆低体温に対する振戦、血管収縮などを発現する体温の閾値を低下させ、反応を抑制する。
- (3) 薬物動態 ◆水溶性で生理食塩水に溶解して投与するが、血液中の pH では脂溶性となり血液脳関門を容易に通過するので効果の発現は速い。蛋白結合率は 94% 以上と高い。
肝臓で代謝されるため、代謝速度は肝血流量に依存し、健康人では血中半減期は平均 2.4 時間ほどである。95% が腎臓から排出されるため、腎機能低下患者ではデクスメトミジンの効果が遷延する。

2) 適 応

次の適応のうち、(3)と(5)は適応外使用である。

- (1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静 ◆長期の投与が可能である¹⁾。
- (2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛 ◆例として、急性大動脈解離の保存的治療、外傷や手術直後で安静を必要とする場合、小児症例など。
- (3) 全身麻酔の補助 ◆麻酔薬の削減²⁾、循環系の安定^{2,3)}、覚醒時振戦の防止⁴⁾、麻酔後譫妄の抑制⁵⁾。
- (4) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 ◆意識下開頭術のような手術⁶⁾や硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔のような気道確保されていない症例⁷⁾、気管支内視鏡による気管挿管を試行する場合^{8~10)}。
- (5) 検査時の鎮静 ◆小児や不安の強い成人の CT、MRI や脳波測定などの検査時の鎮静^{11,12)}。

3) 使用法

いずれの適応に対してもシリンジポンプを用いて持続静注する。初期負荷投与は通常行わないが、実施する場合は循環動態の変動に十分注意する。維持投与速度は、0.2~0.7 $\mu\text{g/kg/hr}$ を目安とするが、目的とする鎮静度を得るために、より多量を必要とする症例もある。

- (1) 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静 ◆他の鎮痛薬を適切に併用する。販売開始当初は投与時間が 24 時間以内に限定されていたが、国内外での治験により長期投与の安全性が証明され、投与時間制限はなくなった。ベンゾジアゼピン系薬に較べて譫妄の発現が少ない利点がある¹³⁾。
- (2) 集中治療における非挿管患者の鎮静、鎮痛 ◆呼吸抑制が軽微なため安全性が高い。また併用する鎮痛薬の必要量を減らせる。厳密には適応外使用となるが、重症患者を非挿管下に鎮静し安静を保てることはデクスメトミジンの最大の長所である。
- (3) 全身麻酔の補助 ◆全身麻酔の補助薬として使用すると薬物相互作用により麻酔薬の必要量が軽減するとともに²⁾、循環動態が安定する^{2,3)}。また覚醒時の振戦を抑制し⁴⁾、譫妄の発現を防止⁵⁾できる利点がある。
- (4) 局所麻酔下における非挿管での手術および処置時の鎮静
 - ①局所麻酔下で脳外科手術を行う意識下開頭術 ◆患者の認知機能の維持とともに、呼吸抑制が軽微な鎮静が求められ、デクスメトミジンのよい適応である⁶⁾。
 - ②区域麻酔下での非挿管手術および処置 ◆同様の理由で、安全で質の高い鎮静を実現できる⁷⁾。
 - ③意識下の気管支内視鏡による気管挿管 ◆デクスメトミジンを用いた鎮静は有効であり^{8~10)}、ミダゾラム⁹⁾やプロポフォール¹⁰⁾と比較しても気道の開通や患者の忍容がより良好であった。

(5) 検査時の鎮静

- ① 安静を必要とする CT や MRI、脳波などの検査の鎮静薬として呼吸抑制が軽微なため安全である¹¹⁾。
- ② デクスメトミジン投与下の脳波は生理的睡眠の状態と同様であり、他の鎮静薬のように痙攣脳波を抑制することがないので脳波検査の鎮静に適している¹²⁾。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点 ◆デクスメトミジンは呼吸系については安全な薬物であるが、循環器系に関しては副作用が高頻度に発現するので注意を要す。
- (2) 禁忌 ◆デクスメトミジンに対して過敏症の既往がある患者は禁忌とされているが、いまだ過敏症の報告はない。
- (3) 副作用
 - ① 血圧低下 ◆循環血液量が過小な症例、交感神経緊張状態の症例では著しい血圧低下を発現する危険性が高いので投与の可否を慎重に検討する。
 - ② 徐脈 ◆洞性徐脈を発現する薬理作用がある。カルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤、β遮断薬などと併用すると相互作用によって著しい徐脈となることがある。
 - ③ 冠動脈攣縮 ◆東洋人に多い冠動脈攣縮性狭心症を誘発する可能性がある。本症の診断がなされている患者には、発作誘発の危険性を上回る必要性がない限り投与を見合わせる。
- (4) 高齢者 ◆他の薬物と同様に、鎮静作用や副作用が強く発現することもあるので慎重に投与量を調節する。
- (5) 妊 婦 ◆胎児に対する有害性は報告されていないが、安全性も確立していない。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)

- 1) Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al : Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients : sedative and cardiovascular effects. Intensive Care Med 2004 ; 30 : 2188-2196 (Ⅱ-c)
- 2) Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, et al : Prospective, randomized controlled study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anesthesia. Middle East Asia Anesthesiol 2011 ; 21 : 325-334 (Ⅰ)
- 3) Tanskanen PE, Kytä JV, Randell TT, et al : Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumor surgery : a double-blind, randomized and placebo-controlled study. Br J Anaesth 2006 ; 97 : 658-665 (Ⅰ)
- 4) Elvan EG, Oc B, Karabulut E, et al : Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. Eur J Anaesthesiol 2008 ; 25 : 357-364 (Ⅰ)
- 5) Shukry M, Clyde MC, Kalarickal P, et al : Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? Pediatr Anesth 2005 ; 15 : 1098-1104 (Ⅰ)
- 6) Ard Jr JK, Bekker AY, Doyle WK : Dexmedetomidine in awake craniotomy : a technical note. Surg Neurol 2005 ; 63 : 114-117 (Ⅱ-c)
- 7) Abdalla MIM, Mansouri FA, Bener A : Dexmedetomidine during local anesthesia. J Anesth 2006 ; 20 : 54-56 (Ⅰ)
- 8) Bergese SD, Candiotti KA, Bokesch PM, et al : A phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. Am J Ther 2010 ; 17 : 586-595 (Ⅰ)
- 9) Bergese SD, Bender SP, McSweeney TD, et al : A comparative study of dexmedetomidine with midazolam and midazolam alone for sedation during elective awake fiberoptic intubation. J Clin Anesth 2010 ; 22 : 35-40 (Ⅰ)
- 10) Tsai CJ, Chu KS, Chen TI, et al : A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. Anaesthesia 2010 ; 65 : 254-259 (Ⅰ)
- 11) Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al : A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing resonance imaging. Anesth Analg 2006 ; 103 : 63-67 (Ⅰ)
- 12) Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD : Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. Pediatr Crit Care Med 2005 ; 6 : 435-439 (Ⅱ-c)
- 13) Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al : Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009 ; 301 : 489-499 (Ⅰ)

トリアゾラム triazolam**1) 薬理作用**

(1) 作用機序¹⁻⁸⁾ ◆他のベンゾジアゼピン系化合物と同様、大脳辺縁系および視床下部における情動機構の抑制、ならびに大脳辺縁系賦活機構の抑制によると考えられている。

(2) 薬効¹⁻⁵⁾

①睡眠研究では、有意に睡眠潜時を短縮し、睡眠持続時間を延長させ、夜間の途中覚醒を減少させた。

②“反跳性”不眠症 ◆2週間の連続した夜間投与後では、全覚醒時間への作用が減少し、投与中止後3日目の夜には投与前レベルに回復した。投与中止後1日または2日目の夜では、全睡眠時間、睡眠の時間占拠率、寝付きの早さは、著明に投与前より減少した。この効果はしばしば“反跳性”不眠症と呼ばれる。

(3) 薬物動態⁶⁻⁸⁾

①血漿半減期は1.5～5.5時間(平均2.9時間)で、経口投与後、2時間以内(平均1.2時間)に最高血漿濃度(1～6 ng/mL)に達する。

②代謝は主としてグルクロン酸抱合で、尿中排泄される2相性排出となる。代謝物は、主として α -ヒドロキシトリアゾラムと4-ヒドロキシトリアゾラムであり、尿中排泄物の79.9%にあたる少量の代謝されないトリアゾラムが尿中に排泄される。

2) 適 応

(1) 不眠症(通常7～10日間の短期間治療)

(2) 麻酔前投薬

3) 使用法

(1) 不眠症 ◆通常成人には就寝前0.25 mg 経口投与が推奨される。低体重などの患者では、0.125 mg と減量する。また、少量から投与を開始して適切に反応しない例外的な患者には、0.5 mg を投与してもよいが、0.5 mg を超えてはならない。高齢者や衰弱した患者では、0.125～0.25 mg が推奨される。0.125 mg から投与を開始し、反応しない場合のみ0.25 mg 投与すべきであり、0.25 mg を超えてはならない。

(2) 麻酔前投薬 ◆手術前夜、通常成人1回0.25 mg 就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患などを考慮し、必要に応じ0.5 mg を投与することができる。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①最大限の薬効を得て、重大な副作用を避けるために、投薬量を個々の患者ごとに定め、効果が発現する最小量を使用すべきである。

②不整脈が発生しやすいため、投与量や反復投与に注意すべきである。

(2) 禁 忌

①ベンゾジアゼピン系化合物に過敏性のある患者

②急性狭隅角緑内障のある患者

③重症筋無力症の患者 ◆筋弛緩作用により症状を悪化させることがある。

④相互作用 ◆ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害薬、エファビレンツ、ネファゾドン(nefazodone)使用時

(3) 副作用 ◆投与量に関連した副作用があるので、効果的な最小量を使用することが重要である。

①比較的良好に起こるもの ◆仮眠状態、頭痛、眩暈、神経質、ふらつき、協調運動失調・障害、嘔気・嘔吐。

②たまに起こるもの ◆多幸感、頻脈、倦怠感、錯乱状態・記憶障害、痙攣・疼痛、抑鬱、視力障害。

③まれに起こるもの ◆便秘、味覚変化、下痢、口渇、皮膚炎・アレルギー、多夢・悪夢、不眠、知覚障害、耳鳴、異常覚、脱力、充血。

(4) 高齢者⁹⁾ ◆高齢者や衰弱している患者では、用量に依存した副作用(仮眠状態、眩暈、頭のふらつき、記憶喪失)が生じることが多い。0.125 mg より投与を開始することが勧められる。

(5) 妊婦および授乳婦

①催奇性効果 ◆米国において、ベンゾジアゼピン系薬の服用により、胎児への危険性(妊娠第1期での服用による先天性奇形の発生や、治療量の摂取持続による新生児中枢神経系抑制など)が報告されている。

②非催奇性効果 ◆ベンゾジアゼピン系を投与されていた母から出生した子供は、生後、退薬症状が出現する危険性がいくらかあり、出生時の新生児弛緩も報告されている。

③授乳中の使用 ◆ヒトでは報告されていないが、ラットの研究で本薬とその代謝物の母乳中への分泌が示唆された。したがって、授乳

中の母への本薬投薬は勧められない。

(6) 小児◆小児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

(7) 薬物相互作用

①他の精神作用性薬物、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、エタノールやその他の中枢神経系を抑制する薬物を同時投与すると、相加的な抑制効果を起こす。

②本薬代謝の最初の段階は、CYP3A によって触媒される酸化であるため、(a) CYP3A を強く抑制する薬物（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ネファゾドン）を使用している患者では避けるべきである。(b)それほど強く CYP3A を抑制しない薬物ほか〔マクロライド系抗生物質（エリスロマイシンなど）、シメチジン、イソニアジド、経口避妊薬、グレープフルーツジュース、フルボキサミン、ジルチアゼム、ベラパミル、セルトラリン、パロキセチン、エルゴタミン、シクロスポリン、アミオダロン、ニカルジピン、ニフェジピン〕では注意して適切な量を使用すべきである。

③他の機序により本薬の薬物動態に影響を及ぼす薬物◆ラニチジン。

(8) 乱用と依存性◆退薬症状（痙攣、振戦、腹痛・筋肉痛、嘔吐、発汗、精神不安、知覚障害、不眠）は、本薬を含むベンゾジアゼピン系薬物の急激な中止によって起こる。大量投与や長期間使用でより重篤な症状が出現するが、1～2 週間の治療量でも退薬症状、日中不安、不穏が出現することもある。このため、急激な中止は避け、2～3 週間以上連用している患者、特に痙攣の既往がある患者では、徐々に減量することが勧められる。アルコール依存症、薬物乱用、著明な人格障害のある患者で依存性の危険が高い。

(9) 警告¹⁰⁾◆治療開始 7～10 日後不眠症が続く場合、精神的あるいは内科的疾患の存在を疑う。不眠症の悪化、新しい思考・行動異常の出現は、他の精神的・身体的障害による場合と本薬使用による場合がある。日中不安が増加した場合は、治療を中止することが望ましい。さまざまな異常思考や行動変化（抑制の減少、攻撃性、奇妙な行動、興奮、幻覚、離人症など）が起こることがある。本薬の治療量により、さまざまな程度の前向き健忘や矛盾した反応が起こることがある。

5) 参考文献

（本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学）

- 1) 君島健次郎, 田辺恭子, 木下ゆか子, 他: 新 benzodiazepine 誘導体 triazolam の中枢作用. 米子医誌 1976 ; 27 : 314-323 (Ⅱ-a)
- 2) 古川達雄, 山崎迪代, 平賀裕子, 他: Triazolam の薬理作用について. 医学研究 1975 ; 45 : 285-302 (Ⅱ-c)
- 3) 植木昭和, 渡辺繁紀, 藤原道弘, 他: 新しい Benzodiazepine 誘導体 Triazolam の行動薬理学的ならびに脳波学的研究. 日薬理誌 1978 ; 74 : 597-614 (Ⅱ-a)
- 4) 五味田裕, 五味田裕子, 中胡初美, 他: Benzodiazepine 誘導体 Triazolam の条件行動に対する作用. 日薬理誌 1978 ; 74 : 615-628 (Ⅱ-a)
- 5) 中澤和嘉, 馬嶋一暁, 狭間秀文, 他: 24 時間ポリグラフィによる triazolam の睡眠に及ぼす影響. 臨精医 1977 ; 6 : 1415-1425 (Ⅰ)
- 6) Eberts FS, Philopoulos Y, Reineke LM, et al : Triazolam disposition. Clin Pharmacol Ther 1981 ; 29 : 81-93 (Ⅱ-c)
- 7) Kitagawa H, Esumi Y, Kurosawa S, et al : Metabolism of 8-chloro-6-(o-chlorophenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines, triazolam, a new central depressant. I. Absorption, distribution and excretion in rats, dogs and monkeys. Xenobiotica 1979 ; 9 : 415-428 (Ⅱ-c)
- 8) Kitagawa H, Esumi Y, Kurosawa S, et al : Metabolism of 8-chloro-6-(o-chlorophenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines, triazolam, a new central depressant, II. Identification and determination of metabolites in rats and dogs. Xenobiotica 1979 ; 9 : 429-349 (Ⅱ-c)
- 9) 菱川泰夫, 増田 豊, 湊浩一郎, 他: 高齢者の睡眠障害に対する Triazolam 0.125mg 錠の有用性の検討. 医学と薬学 1993 ; 29 : 295-304 (Ⅱ-a)
- 10) 菅野 道: 新しい睡眠薬の臨床. 臨精医 1990 ; 19 : 197-205 (Ⅲ)

ニトラゼパム nitrazepam

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆大脳辺縁系, 大脳皮質, 小脳などに分布する GABA_A ベンゾジアゼピン受容体に作用し, 催眠・鎮静作用, 抗不安作用, 抗痙攣作用, 筋緊張低下作用を発揮する。
- (2) 薬効◆不眠症, 麻酔前投薬, 異型小発作群 (点頭癇, ミオクロス発作など), 焦点性発作 (焦点性痙攣発作, 精神運動発作, 自律神経発作など)。
- (3) 薬物動態◆中間作用型ベンゾジアゼピン受容体 (ω_1 および ω_2 受容体) 作動性睡眠薬に属し, 血中半減期は 26~28 時間¹⁾である。肝臓において代謝酵素の CYP3A4 によって代謝される。

2) 適 応

催眠作用が強いため睡眠薬や麻酔前投薬として使われる。また, 抗癲癇薬としての適応もあり, 異型小発作群および焦点性発作が対象となる。

- (1) 不眠症 (特に, 中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)
- (2) 麻酔前投薬
- (3) 異型小発作群 (点頭癲癇, ミオクロス発作など), 焦点性発作 (焦点性痙攣発作, 精神運動発作, 自律神経発作など)

3) 使用法

- (1) 不眠症◆1 回 5~10mg 就寝前内服。
- (2) 麻酔前投薬◆1 回 5~10mg 就寝前または手術前内服。
- (3) 癲癇◆小児, 成人とも 1 日 5~15mg 適宜分服。

4) 注意点

- (1) 基本的注意点◆眠気, 注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため, 転倒・転落²⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。交通事故の危険性がベンゾジアゼピン系薬物の使用により約 2 倍になるという報告がある³⁾。
- (2) 禁 忌
 - ①過敏症の既往のある患者
 - ②狭隅角緑内障の患者◆眼圧上昇のことがある。
 - ③重症筋無力などの神経筋疾患の患者◆筋弛緩作用がある。
- (3) 原則禁忌
 - ①呼吸機能が高度に低下している場合◆催眠作用が強いため, 二酸化炭素ナルコーシスを起こしやすい。
- (4) 副作用◆呼吸抑制, 依存性, 過鎮静, 興奮, 眩暈, 頭痛, 脱力が生じる。頻度は不明。
- (5) 高齢者◆少量から始めるなど慎重に投与する。
- (6) 妊婦・授乳婦
 - ①妊娠中に服用していた患者より分娩された新生児に口唇裂, 口蓋裂が対照群より有意に多いとの報告があるため, 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。必要とされる場合においても, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみに使用する。
 - ②乳汁中への分泌も多く, 新生児における半減期が成人より長いことを考え合わせると基本的には授乳を控えることが望ましい。
- (6) 小 児◆副作用として, 発達障害児における興奮や思春期での大量使用時の薬物依存に注意する。
- (7) 相互作用
 - ①中枢神経抑制薬 (バルビタール系薬物, 向精神薬, アルコールなど) との併用により, 副作用が強く出現する可能性がある。
 - ②代謝を阻害する可能性のある薬物 (シメチジン, オメプラゾール) との併用により, 中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)

- 1) 村崎光邦: 睡眠薬開発の歴史と展望。臨床精神薬理 4 (増刊) 2001; 9-23 (III)
- 2) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al: Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Inter Med 2009; 169: 1952-1960 (II-b)
- 3) Thomas RE: Benzodiazepine use and motor vehicle accidents; Systematic review of reported association. Can Fam Physician 1998; 44: 799-808 (II-b)

ヒドロキシジンパモ酸塩 hydroxyzine pamoate (別名: パモ酸ヒドロキシジン)

ヒドロキシジン塩酸塩 hydroxyzine hydrochloride (別名: 塩酸ヒドロキシジン)

1) 薬理作用

(1) 作用機序¹⁾

- ① 第1世代抗ヒスタミン薬であり、従来はヒスタミン H₁ 受容体のアンタゴニストと考えられていた。近年の研究で、H₁ 受容体と結合してこれを不活化する作用を持つインバース・アゴニストであることが解明された²⁾。
- ② 第1世代抗ヒスタミン薬は H₁ 受容体拮抗作用以外にも、中枢神経作用、抗嘔吐作用、抗コリン作用などを持つ。このため現在では抗アレルギー性疾患以外に使用されることが多く、ヒドロキシジンは鎮静薬、制吐薬としても使われている。

(2) 薬効

① 平滑筋

- a) ヒスタミンに対する平滑筋反応を抑制する。呼吸器平滑筋の収縮を抑制するが、ヒトではアレルギー性の気管支攣縮はおもに化学性メディエータによるため、ヒドロキシジンの作用は著明ではない。
- b) 血管系に対しては血管拡張作用を抑制する。通常使用量では血圧、心拍数に対する作用は認められないが、大量投与では末梢性の抗アドレナリン作用とパパペリン様血管拡張作用により血圧は下降する。ヒドロキシジンによる血圧下降の処置の際、アドレナリンは昇圧作用を逆転させることがあるので投与しないことが望ましい。

② 毛細血管透過性◆ヒスタミンによって惹起される毛細血管透過性の亢進および浮腫、膨疹の形成を抑制する。

③ アナフィラキシーとアレルギー◆ヒトでは浮腫形成、掻痒感を強力に抑制するが、血圧低下や気管支攣縮に対してはあまり効果がない。

④ 中枢神経系³⁾

- a) 第1世代抗ヒスタミン薬は容易に脳-血液関門を通過するため、中枢神経系の神経伝達物質であるヒスタミンの作用を抑制する。視床、視床下部、大脳辺縁系などの皮質化レベルの抑制により抗不安、鎮静作用を示す。
- b) ヒドロキシジンを含む第1世代抗ヒスタミン薬の多くは、ムスカリン受容体を介するアセチルコリンの作用を抑制する(抗コリン作用)。

(3) 薬物動態

- ① 経口投与では2~3時間で最大血漿濃度に到達し、作用時間は6~24時間と長時間作用性である。
- ② 主として CYP3A4/CYP3A5 およびアルコール脱水素酵素で代謝される。
- ③ ヒドロキシジンの活性代謝物であるセチリジンおよびアクリバスチンは第2世代抗ヒスタミン薬である。これらはおもに未変化体として腎臓から排泄される。
- ④ 肝機能障害のある患者では血中濃度半減期が延長したとの報告がある。また中等度または重度の腎障害のある患者で血中濃度半減期が延長したとの報告がある。

2) 適応

(1) 内服薬◆神経症における不安・緊張・抑鬱と蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒

(2) 注射薬◆術前・術後の嘔気・嘔吐防止、麻酔前投薬、神経症における不安・緊張・抑鬱

すなわち麻酔科領域ではおもに鎮静を目的とした前投薬と、術後の嘔気・嘔吐の防止目的に使用されることが多い。ヒドロキシジン塩酸塩 50mg を前投薬として使用した場合、弱い抗不安作用と比較的強い悪心予防効果が得られたことが報告されている⁴⁾。

近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジンの有用性が報告されており⁵⁾、ペインクリニック領域で有効な可能性がある。

3) 用法

- (1) 基本的注意◆ヒドロキシジン塩酸塩の剤形は錠剤、注射液であり、ヒドロキシジンパモ酸塩の剤形は散剤、カプセル剤、シロップ、ドライシロップである。ヒドロキシジンパモ酸塩製剤の用量表示で 50mg と書いている場合、実際にはパモ酸塩として 85mg 含有されているが、塩酸塩に換算した用量である 50mg が表示されていることに留意されたい。
- (2) 皮膚科領域◆ヒドロキシジンパモ酸塩として、通常成人 1日 85~128mg (ヒドロキシジン塩酸塩として 50~75mg) を2~3回に分割経口投与する。
- (3) 神経症における不安・緊張・抑鬱◆ヒドロキシジンパモ酸塩として、通常成人 1日 128~255mg (ヒドロキシジン塩酸塩として 75~150mg) を3~4回に分割経口投与する。
- (4) 麻酔前投薬および術前・術後の嘔気・嘔吐防止◆ヒドロキシジン塩酸塩を、成人では1回 25~50mg を静注または1回 50~100mg を筋注する。本薬を静注する場合は、点滴静注により行うのが望ましい。また本薬を希釈せず点滴静注の側管より直接注入することは避けること。1回の静注量は 100mg を超えてはならず、25mg/min 以上の速度で注入しないこと。筋注により、注射部位に痛み、硬結、潰瘍があらわれることがある⁶⁾ので、神経走行部を避けて慎重に投与し、繰り返し注射する場合には、同一注射部位を

避けて行うこと。また注射後は強くもまず軽く押さえる程度にとどめること。なお、年齢、症状により適宜増減する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

①本薬の使用により眠気を催すことがあるので、患者には自動車の運転等危険を伴う機械類の操作には従事させないよう注意すること⁷⁾。

②末梢の壊死を起こすことがあるので、動脈内には絶対投与しないこと。

(2) 禁 忌 ◆ 次の患者には禁忌である。

①本薬の成分およびセチリジン、ピペラジン誘導体、アミノフィリン、エチレンジアミン⁸⁾に対し過敏症の既往歴のある患者 ◆ 重篤なショック症状をきたすことがある。

②ポルフィリン症の患者⁹⁾ ◆ 急性ポルフィリン症を増悪させることがある。

③妊婦または妊娠している可能性のある婦人 ◆ (6) 妊婦の項を参照。

(3) 併用注意 ◆ 次の薬物を併用している患者への投与には注意を要する。

①バルビツール酸誘導体・麻酔薬・麻薬系鎮痛薬等の中枢神経抑制剤、アルコール、MAO 阻害薬 ◆ 相互に作用を増強することがあるので減量するなど慎重に投与すること。

②ベタヒスチン、抗コリンエステラーゼ薬（ネオスチグミン等） ◆ これらの薬物の作用を減弱させることがある。

③シメチジン ◆ 併用により、本薬の血中濃度が上昇したとの報告がある。

④不整脈を引き起こすことのある薬物（シベンゾリン等） ◆ 併用により心室性不整脈等の副作用があらわれたとの報告がある。

(4) 副作用

①ヒドロキシジンのおもな副作用として眠気が挙げられるが、麻酔科領域では鎮静目的に使用されている。

②抗コリン作用のため、口渇をきたす。その他にふらつき、注意力障害、食欲過多が起こることがある。

③重篤な副作用としてはショック、アナフィラキシー様症状の他に、痙攣、QT 延長症候群¹⁰⁾、肝障害がある。QT 延長の原因が hERG チャネルの阻害であることが近年示唆されている¹¹⁾。

④稀ではあるが重篤な皮膚症状を伴う副作用として、急性汎発性発疹性膿疱症¹²⁾、ヒビ症候群¹³⁾が報告されている。

(5) 高齢者 ◆ 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

(6) 妊 婦

①催奇形性があらわれることがあるため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと¹⁴⁾。

②授乳中の婦人には本薬投与中の授乳を避けさせること。

③米国 FDA の薬物胎児危険度分類基準で、ヒドロキシジンはカテゴリー「C」（動物実験では催奇形性が認められており、ヒトでは試験は実施されていない）に分類されている。米国においても妊婦への投与は禁忌とされている。

(7) 小 児 ◆ 乳児・小児には連用しないことが望ましい。

①注射薬を使用する際は 1 回 1 mg/kg を静注または筋注する。

②内服薬では 3 歳児には 20 mg、12 歳児には 50 mg を目安として、2～3 回に分服投与する。

③小児の熱性痙攣を誘発することがあるので注意する。

5) 参考文献

（本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学）

1) 藤澤隆夫：抗ヒスタミン薬の多彩な薬理作用。アレルギー・免疫 2005；12：257-262（Ⅲ）

2) Leurs R, Church MK, Taglialatela M：H₁-antihistamines：inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy 2002；32：489-498（Ⅲ）

3) Welch MJ, Meltzer EO, Simons FE：H₁-antihistamines and the central nervous system. Clin Allergy Immunol 2002；17：337-388（Ⅲ）

4) Tornetta FJ：A comparison of droperidol, diazepam, and hydroxyzine hydrochloride as premedication. Anesth Analg 1977；56：496-500（Ⅱ-a）

5) Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, et al：AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. J Urol 2011；185：2162-2170（Ⅲ）

6) 武田利明：筋注用薬剤が皮下組織に投与された場合の安全性に関する実験的研究。日本看護技術学会誌 2004；3：66-70（動物実験）

7) Verster JC, Volkerts ER：Antihistamines and driving ability：evidence from on-the-road driving studies during normal traffic. Ann Allergy Asthma Immunol 2004；92：294-303（Ⅱ-a）

8) Zuidema J：Ethylenediamine, profile of a sensitizing excipient. Pharm Weekbl Sci 1985；23：134-140（Ⅲ）

9) Moore MR, McColl KE：Therapy of the acute porphyrias. Clin Biochem 1989；22：181-188（Ⅲ）

10) 小向大輔, 全田直子, 笠間正文, 他：パモ酸ヒドロキシジン服薬後、著明な QT 延長を呈した QT 延長症候群の 1 例。不整脈 2001；17：431-433（症例報告）

11) Lee BH, Lee SH, Chu D, et al：Effects of the histamine H₁ receptor antagonist hydroxyzine on hERG K(+) channels and cardiac action potential duration. Acta Pharmacol Sin 2011；32：1128-1137（動物実験）

-
- 12) Kumar SL, Rai R : Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis: an uncommon side effect of a common drug. Indian J Dermatol 2011 ; 56 : 447-448 (症例報告)
- 13) Akkari H, Belhadjali H, Youssef M, et al : Baboon syndrome induced by hydroxyzine. Indian J Dermatol 2013 ; 58 : 244 (症例報告)
- 14) Briggs GG : Hydroxyzine. Drugs in Pregnancy and Lactation, 5th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pp 520-521 (Ⅲ)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

フルニトラゼパム flunitrazepam

1) 薬理作用

- (1) 作用機序◆大脳辺縁系, 大脳皮質, 小脳などに分布する GABA_A/ベンゾジアゼピン受容体 Cl⁻チャネル複合体などの認識部位に作用して, 抗不安, 抗痙攣, 筋弛緩, 鎮静, 催眠作用を発揮する.
- (2) 薬効◆ジアゼパムの約 10 倍¹⁾, ニトラゼパムの約 0.9 倍の力価を有し, 副作用発現率はニトラゼパムの約 0.6 倍²⁾とされる.
- (3) 薬物動態◆中間型ベンゾジアゼピン系誘導体に属し, 消失半減期は約 20 時間³⁾と長い, 吸収後速やかに全身組織へ分布するため, 臨床効果は 8 時間程度. 肝臓において代謝酵素である CYP3A4 によって代謝される.

2) 適 応

- (1) (内服) 不眠症 (特に, 中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症), 麻酔前投薬
- (2) (注射) 全身麻酔の導入, 局所麻酔時の鎮静, 緩和ケアにおける鎮静⁴⁾
- (3) (注射) 癲癇, 術後譫妄⁵⁾◆保険適応外である.

3) 用法

- (1) 内服時◆1 回 0.5~2 mg 就寝前または手術前. 高齢者には 1 回 1 mg まで.
- (2) 注射時◆麻酔導入, 緩和ケアにおける鎮静時, 0.02~0.03 mg/kg.

4) 注意点

- (1) 基本的注意点◆眠気, 注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため, 転倒・転落⁶⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する. 交通事故の危険性がベンゾジアゼピン系薬物の使用により約 2 倍になるという報告がある⁷⁾.
- (2) 禁 忌
 - ①本薬に過敏症の既往のある患者
 - ②急性狭隅角緑内障の患者◆眼圧上昇することがある.
 - ③重症筋無力症の患者◆症状悪化することがある.
- (3) 副作用
 - ①無呼吸, 呼吸抑制, 舌根沈下 (0.1 ~ 5%未満): 気道を確保し換気をはかる準備をしておくこと. 投与中はパルスオキシメーターや血圧計を用いて, 呼吸および循環動態の観察を行うこと.
 - ②錯乱 (0.1%未満)
 - ③前行性健忘が出現しやすく, ジアゼパム投与時よりも健忘の持続時間が長いとされる⁸⁾.
 - ④米国では乱用の問題から 1996 年にフルニトラゼパムの使用が禁止されている⁸⁾.
- (4) 高齢者◆少量から開始するなど慎重に投与する.
- (5) 妊婦・授乳婦
 - ①妊娠中に服用していた患者に口唇裂, 口蓋裂が対照群より有意に多いとの報告があるため, 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい. 必要とされる場合においても, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場のみ使用する.
 - ②乳汁中への分泌も多く, 新生児における半減期が成人より長いことを考え合わせると基本的には授乳を控えることが望ましい.
- (6) 小 児◆副作用として, 発達障害児における興奮や思春期での大量使用時の薬物依存に注意する. 低出生体重児, 新生児に使用する場合には添加剤として含有しているベンジルアルコールの投与による中毒症状 (あえぎ呼吸, アシドーシス, 痙攣等) の報告がある.
- (7) 相互作用
 - ①中枢神経抑制薬 (バルビタール系薬物, 向精神薬, アルコールなど) との併用により, 上記の副作用が強く出現する可能性がある.
 - ②代謝を阻害する可能性のある薬物 (シメチジン, オメプラゾール) との併用により, 中枢神経抑制作用が増強される可能性がある.

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)
- 1) Mattila MA, Larni HM: Flunitrazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs 1980; 20: 353-374 (II-c)
 - 2) 長門裕子, 土橋洋史: 医薬品副作用症例データベースの応用 フルニトラゼパムとニトラゼパムの比較研究. 医学と薬学 2009; 62: 649-652 (I)

-
- 3) Young CC, Prielipp RC : Benzodiazepines in the intensive care unit. Crit Care Clin 2001 ; 17 : 339-346 (Ⅱ-c)
 - 4) 厚生労働省厚生科学研究「がん医療における緩和医療および精神腫瘍学のあり方と普及に関する研究」班：苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン作成委員会：苦痛緩和のための鎮静に関するガイドライン. 2005 (Ⅲ)
 - 5) 石川 純, 矢部辰一郎：周術期の対応 術後譫妄の管理法は？ JOHNS(J Otolaryngol Head Neck Surg) 2007 ; 23 : 405-407 (Ⅱ-c)
 - 6) Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al : Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Inter Med 2009 ; 169 : 1952-1960 (Ⅱ-b)
 - 7) Thomas RE : Benzodiazepine use and motor vehicle accidents ; Systematic review of reported association. Can Fam Physician 1998 ; 44 : 799-808 (Ⅱ-b)
 - 8) Simmons MM, Cupp MJ : Use and abuse of flunitrazepam. Ann Pharmacother 1998 ; 32 : 117-119 (Ⅲ)
- (2016 年 3 月にフルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い - 呼吸抑制 - が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により製造販売元から改訂された.)

フルマゼニル flumazenil**1) 薬理作用**

- (1) **作用機序**◆フルマゼニルは、中枢性ベンゾジアゼピン受容体に競合的に結合し、ベンゾジアゼピン系薬物に対して拮抗作用を示す特異的拮抗薬である^{1~3)}。臨床的にはベンゾジアゼピン系薬物による鎮静、健忘、呼吸抑制に拮抗効果を示す。重酸化窒素の高揚感に拮抗するという報告もみられるが、ベンゾジアゼピン受容体を介する効果と推測される⁴⁾。また、フルマゼニルはそれ自体はほとんど作用を示さないとされるが、中枢刺激作用を示唆する報告もある⁵⁾。心臓、腎臓などに存在する末梢性 GABA_A 受容体には拮抗作用を示さない。
- (2) **薬効**◆ベンゾジアゼピン系薬物による鎮静に対する拮抗効果は迅速であり、有効率は 80%以上と高い^{1~3)}。健忘にも拮抗するが前向き効果であり、逆行性効果はみられない³⁾。呼吸抑制に対して拮抗作用を認めるが完全ではない^{2,3)}。単独では循環抑制に対する影響は少ない¹⁾。ナロキソンと異なり血圧を上昇させにくい²⁾。
- (3) **薬物動態**^{1,2)}◆静注後のクリアランスは大きく、消失半減期は約 50 分である。肝臓で速やかに代謝されるために効果持続時間は短い。また血漿蛋白結合率が約 50%と低いため、分布と肝臓からの排泄は血漿蛋白の影響を受けにくい。代謝産物は薬理学的活性を持たない。

2) 適 応^{1~3)}

- (1) ベンゾジアゼピン系薬物による鎮静の解除および呼吸抑制の改善^{1~3)}
- (2) ベンゾジアゼピン系薬物による不穏や興奮などの逆説反応の治療^{3,6)}
- (3) 意識障害の鑑別とベンゾジアゼピン中毒患者の診断と治療⁷⁾
- (4) 肝性昏睡等による意識障害のある患者の覚醒^{2,7,8)}
- (5) ベンゾジアゼピン系薬物中毒の妊婦から娩出された新生児の呼吸抑制の改善^{9,10)}

3) 使用法

- (1) **覚醒促進・呼吸抑制の改善**◆ベンゾジアゼピン系薬物によって手術または検査のための鎮静や全身麻酔の前投薬、導入や維持が行われた患者で、覚醒遅延または呼吸抑制が認められた場合に投与する。通常初回 0.2mg を緩徐に静注する。覚醒状態が得られない場合は、1~4 分後に 0.1mg 追加し、以後必要に応じて、1 分間隔で 0.1mg ずつ総投与量 1mg まで、ICU 領域では 2mg まで繰り返し投与する。ただし、ベンゾジアゼピン系薬物の投与量と患者の状態により適宜増減する^{2,3,11)}。術中覚醒が必要な場合にも使用できる¹⁾。繰り返し投与しても意識および呼吸抑制が改善しない場合は、ベンゾジアゼピン系薬物以外の原因を考慮する。
- (2) **ICU 領域での使用と持続投与**^{7,12)}◆ICU 領域においてベンゾジアゼピン系薬物を高用量あるいは長期にわたり投与された患者で過度の鎮静状態を生じたり、必要以上に鎮静状態が持続した場合^{1~3,12)}、あるいは大量にベンゾジアゼピン系薬物を服用した中毒患者⁹⁾に、フルマゼニルの単回、あるいは持続投与をする^{2,3,6,12)}。持続投与の速度は 0.5~1 mg/hr とする。ベンゾジアゼピン系薬物による覚醒遅延の原因として代謝障害の存在が関与している場合が少なくないために、持続投与量は比較的少ないと推測される。
- (3) **逆説反応**◆ベンゾジアゼピン系薬物による不穏や興奮などの逆説反応を消失させるためにフルマゼニルの単回投与を行う³⁾。逆説反応は高齢者³⁾、アルコール依存症の患者³⁾、小児¹³⁾などで観察される場合がある。
- (4) **肝性昏睡とその他の意識障害**
- ①肝性昏睡やアルコール中毒等による意識障害のある患者の覚醒に有効との報告もある²⁾。
- ②肝性脳症では 0.2~2mg を初回投与量とする。
- ③ベンゾジアゼピン類似薬ゾピクロンによる意識障害にフルマゼニルが拮抗する^{1,14)}。
- ④内因性ベンゾジアゼピン様物質の活性上昇を伴う意識障害にフルマゼニルが有効であるとする報告もある¹⁵⁾。
- (5) **小児の特殊な投与方法(新生児への持続投与と注腸)**
- ①子癇状態でジアゼパムを投与された妊婦やベンゾジアゼピン系薬物常用内服妊婦から娩出された新生児の無呼吸と低血圧に対し、フルマゼニル 10~20 μg/kg 単回投与後、10~20 μg/kg/hr を数時間持続投与する^{9,10)}。
- ②小児の特殊な投与方法としてフルマゼニルを 15~40 μg/kg を注腸投与する方法もある¹⁶⁾。

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

- ①フルマゼニルの半減期は短く、単回投与後の効果持続時間は 15~140 分とされる。消失半減期がフルマゼニルよりも長いベンゾジアゼピン系薬物を高用量投与していた場合は、フルマゼニル投与により覚醒した後も同薬物の作用が再出現する可能性があるため、患者を注意して観察する。また、フルマゼニル投与後 24 時間は自動車の運転などの危険を伴う作業をさせないようにする。

②フルマゼニル投与の対象は、次の通りである。

- a) 手術または検査時、あるいは前投薬としてベンゾジアゼピン系薬物で鎮静された患者で覚醒遅延または呼吸抑制が認められた場合
- b) ベンゾジアゼピン系薬物を高用量あるいは長期にわたり投与された患者で過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静状態が持続した場合
- c) 大量にベンゾジアゼピン系薬物を服薬した中毒患者

なお、侵襲の大きい手術を受けた患者、精神的不安の程度が高い患者は、早期に覚醒させるよりもある程度鎮静状態を維持する方が望ましい場合があるので、患者の状態を考慮し、覚醒させることが必要と判断される場合にのみ投与すること。

③筋弛緩薬を用いた全身麻酔の手術終了時にフルマゼニルを使用する場合は、筋弛緩薬の作用消失後に投与すること。

④フルマゼニルを用法・用量の範囲内で繰り返し投与しても意識および呼吸機能に有意な改善がみられない場合は、ベンゾジアゼピン作用薬以外の原因を考慮すること。

(2) 禁忌²⁾

- ①フルマゼニルもしくはベンゾジアゼピン系薬物に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②長期間ベンゾジアゼピン系薬物を投与されている癲癇患者（痙攣が生じることがある）^{2, 17)}

(3) 副作用 ◆副作用の発生率は1～2%と低く軽症なものが多い。主なものは血圧上昇、不整脈、頻呼吸、不穏、嘔気などである。急激な覚醒の結果生じると考えられる。

①手術前や鎮静前の不安の程度が高い患者では、早期に覚醒させることにより不穏をきたす場合があるので、必要と判断された場合にのみ投与する¹⁸⁾。

②冠動脈疾患患者で左室拡張終末期圧が上昇している場合には、さらに上昇する場合があります。少量から開始し、必要量を投与する¹⁹⁾。

③高血圧患者では覚醒時に血圧上昇する場合がありますので、必要量を投与する²⁰⁾。

④ベンゾジアゼピン系薬物と三（四）環系抗鬱薬を服用している患者では、ベンゾジアゼピン系薬物の作用低下に伴い抗鬱薬の中毒症状（自律神経系症状等）を顕在化させたり、離脱（退薬）症状が出現し、興奮や痙攣などがみられる場合がありますので、緩徐に静注する^{2, 3, 17)}。

⑤ベンゾジアゼピン系薬物を投与されている重症頭部外傷患者または頭蓋内圧が不安定な患者では、頭蓋内圧を上昇させる場合がありますので、緩徐に投与する²¹⁾。

⑥肝機能障害のある患者では薬物の作用消失時間が延長するので、覚醒後も患者の状態を十分に観察する¹⁷⁾。肝移植患者では、移植を受けていない肝不全患者よりも半減期が延長する²³⁾。

(4) 高齢者 ◆高齢者はベンゾジアゼピン系薬物の作用に感受性が高いので慎重に投与する。

①代謝は遅延するとする報告¹⁾と加齢による差はないとする報告²⁴⁾がある。

②高齢者に特有と思われる副作用の報告はみられない²⁵⁾。

(5) 妊 婦 ◆妊婦に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にだけ投与する。

①胎盤通過性があると推測されるが、胎児への催奇形性についてはないとされる。

②投与中は授乳を避けさせる。

③分娩時使用の報告がある²⁶⁾。

(6) 小 児

①小児に対しては、体重比を考慮して注意深く投与する²⁷⁾。

②投与量は0.1～0.2mg 静注、あるいは10μg/kg 単回投与後に5μg/kg/min の持続投与などである²⁷⁾。

③1～5歳児で再鎮静が多い可能性が示唆されている²⁸⁾。

5) 参考文献

（本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学）

- 1) Whitwam JG : Flumazenil and midazolam in anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1995 ; 39 (Suppl 108) : 15-22 (Ⅲ)
- 2) Whitwam JG, Amrein R : Pharmacology of flumazenil. Acta Anaesthesiol Scand 1995 ; 39 (Suppl 108) : 3-14 (Ⅲ)
- 3) McCloy RF : Reversal of conscious sedation by flumazenil : current status and future prospects. Acta Anaesthesiol Scand 1995 ; 39 (Suppl 108) : 35-42 (Ⅲ)
- 4) Zacny JP, Yajnik S, Coalson D, et al : Flumazenil may attenuate some subjective effects of nitrous oxide in humans : A preliminary report. Pharmacol Biochem Behav 1995 ; 51 : 815-819 (Ⅰ)
- 5) Nutt DJ, Glue P, Lawson C, et al : Flumazenil provocation of panic attacks. Arch Gen Psychiatry 1990 ; 47 : 917-925 (Ⅰ)
- 6) Saxon L, Borg S, Hiltunen AJ : Reducation of aggression during benzodiazepine withdrawal : Effects of flumazenil. Pharmacol Biochem Behav 2010 ; 96 : 148-51.
- 7) Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, et al : Use of flumazenil in the treatment of drug overdose : A double-blind and open clinical trial.

- cal study in 110 patients. Crit Care Med 1996 ; 24 : 199-206 (I)
- 8) Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J, et al : Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma : A randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. Hepatology 1994 ; 19 : 32-37 (I)
- 9) Cone AM, Nadel S, Sweeney B : Flumazenil reverses diazepam-induced neonatal apnoea and hypotonia. Eur J Pediatr 1993 ; 152 : 458-459 (III)
- 10) Richard P, Autret E, Bardol J, et al : The use of flumazenil in a neonate. Clin Toxicol 1991 ; 29 : 137-140 (III)
- 11) 花岡一雄, 山村秀夫, 沼田克雄, 他 : ベンゾジアゼピン拮抗薬フルマゼニル (Flumazenil) の臨床への応用. 麻酔 1990 ; 39 : 1092-1100 (II-a)
- 12) Bodenham A, Park GR : Reversal of prolonged sedation using flumazenil in critically ill patients. Anaesthesia 1989 ; 44 : 603-605 (II-b)
- 13) Massanari M, Novitsky J, Reinstein LJ : Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. Clin Pediatr 1997 ; 36 : 681-684 (II-b)
- 14) Cienki JJ, Burkhart KK, Donovan JW : Zopiclone overdose responsive to flumazenil. Clin Toxicol (Phila) 2005 ; 43 : 385-6.
- 15) Rothstein JD, Guidotti A, Tinuper P, et al : Endogenous benzodiazepine receptor ligands in idiopathic recurring stupor. Lancet 1992 ; 340 : 1002-1004 (II-b)
- 16) Lopez-Herce J, Lopes de Sa E, Garcia de Frias E : Reversal of midazolam sedation with rectal flumazenil in children. Crit Care Med 1996 ; 22 : 1204 (II-a)
- 17) Spivey WH : Flumazenil and seizures : Analysis of 43 cases. Clin Ther 1992 ; 14 : 292-305 (II-b)
- 18) 木村貴美, 野口いづみ, 矢崎素子他 : 全身麻酔からの覚醒時にフルマゼニル投与により不穏を来した不安神経症の患者の 1 例. 日歯麻誌 1998 ; 26 (2) : 302-3 (III)
- 19) Marty J, Nitenberg A, Philip I, et al : Coronary and left ventricular hemodynamic responses following reversal of flumazenil of flunitrazepam-induced sedation with flumazenil in patients with coronary artery disease. Anesthesiology 1991 ; 74 : 71-76 (I)
- 20) 長澤郁子, 岩崎多恵, 増田陸雄他 : 静脈内鎮静法施行時, フルマゼニル投与後に血圧, 脈拍数の急激な増加と不穏状態をきたした 1 症例. 昭歯誌 2005 ; 25 : 142-5 (III)
- 21) Chiolerio RL, Ravussin P, Anderes JP, et al : The effects of midazolam reversal by RO 15-1788 on cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. Intensive Care Med 1988 ; 14 : 196-200 (II-a)
- 22) Janssen U, Walker S, Maier K, et al : Flumazenil disposition and elimination in cirrhosis. Clin Pharmacol Ther 1989 ; 46 : 317-323 (II-a)
- 23) Park GR, Podkowiak BI : Plasma concentrations of flumazenil during liver transplantation. Anaesthesia 1992 ; 47 : 887-889 (II-a)
- 24) Roncari G, Timm U, Zell M, et al : Flumazenil kinetics in the elderly. Eur J Clin Pharmacol 1993 ; 45 : 585-587 (I)
- 25) Katz JA, Fragen RJ, Dunn KL : Flumazenil reversal of midazolam sedation in the elderly. Reg Anesth 1991 ; 16 : 247-252 (I)
- 26) 高野学美, 高野義人, 佐藤 勲 : 脊椎麻酔におけるミダゾラム投与の術中記憶への効果とフルマゼニルの影響. 麻酔 1999 ; 48 : 73-75 (II-a)
- 27) Shannon M, Albers G, Burkhart K, et al : Safety and efficacy of flumazenil in the reversal of benzodiazepine-induced conscious sedation. J Pediatr 1997 ; 131 : 582-586 (II-b)
- 28) Jones RD, Lawson AD, Andrew LJ, et al : Antagonism of the hypnotic effect of midazolam in children : A randomized, double-blind study of placebo and flumazenil administered after midazolam-induced anaesthesia. Br J Anaesth 1991 ; 66 : 660-666 (I)

フルラゼパム塩酸塩 flurazepam hydrochloride (別名: 塩酸フルラゼパム)**1) 薬理作用**

- (1) 作用機序◆フルラゼパムは他のベンゾジアゼピン系化合物と同様に中脳網様体、視床下部後部および扁桃核を主とする大脳辺縁系に作用して、抑制性の GABA ニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA の GABA_A 受容体への結合を亢進させ、GABA ニューロンの作用を特異的に増強させることで薬効を発揮する。
- (2) 薬効◆フルラゼパムは他のベンゾジアゼピン系薬物と同じような中枢抑制作用(抗不安作用、催眠作用、鎮静作用、骨格筋緊張減弱作用、抗痙攣作用)を示すが、一般的にその作用は緩和である。特に筋弛緩作用や協調運動障害作用は弱い。また、睡眠導入時間の短縮、全睡眠時間の増加、特にステージ 2 の睡眠延長が得られるが REM 睡眠に及ぼす影響が少ないのが大きな特徴である。
- (3) 薬物動態◆健康成人にフルラゼパム 30 mg を単回経口投与したときの血中濃度は、投与 30 分後から投与 3 時間後まで高く、最高血中濃度は投与 1 時間後に得られる。作用発現時間は投与後 20~40 分である。また、作用持続時間は 7~8 時間で半減期は平均 5.9 時間である。体内で代謝されたフルラゼパムは投与後 48 時間までに投与量の 32~59% が代謝物として尿中に排泄され、一部は糞中に排泄される。主たる代謝物はエタノール体で総排泄量の 86% を占め、未変化体は 0.3% 以下である。代謝物の 1 つである *N*-デスアセチルフルラゼパムは活性を持ち、半減期は平均 24 時間と長い。

2) 適 応

- (1) 不眠症◆フルラゼパムは半減期の長さから長時間型に分類される。そのため早期覚醒などの熟眠障害に適している。また、連用によって血中濃度を維持することができるため、日中の抗不安作用を期待して神経症や心身症による不眠にも都合がよい。反跳性不眠が少ないため長期間の頑固な不眠に利用したり、他の睡眠薬からの離脱に利用したりするのもよい。
- (2) 麻酔前投薬◆手術前夜の睡眠障害や手術前の不安・緊張に対して用いる。

3) 使用法

- (1) 不眠症◆1 回 10~30 mg を就寝前に経口投与する。年齢、症状によって適宜増減する。
- (2) 麻酔前投薬◆手術前夜の催眠には 10~30 mg を就寝前に経口投与する。手術当日の鎮静には 10~30 mg を手術室入室 2 時間前に投与することが多いようである^{1,2)}が、作用時間が長いので全身麻酔に対する前投薬としては不向きであろう。

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

- ①衰弱患者や高齢者、脳に器質的障害がある患者、乳幼児や小児では鎮静・催眠・筋弛緩作用が強くあらわれることがあるため、少量から投与を開始するなど注意が必要である。また、心障害のある患者では血圧低下をきたしたり、肝障害や腎障害のある患者では代謝、排泄が遅延して作用が遷延したりすることがあるので、慎重に投与する。
- ②長時間型の作用時間を有する薬物であるため効果が翌朝以降にも及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力などの低下が起こることがあるので、投与翌日も自動車の運転など危険を伴う機械の操作などは慎む方がよい。
- ③他の催眠鎮静薬やフェノチアジン誘導体などの中枢神経抑制薬や抗鬱薬、モノアミン酸化酵素阻害薬と併用投与した場合やアルコールを摂取した場合は、中枢神経抑制作用が増強されて眠気や注意力・反射運動能力などの低下が増強することがあるので注意する。また、シメチジンとの併用はフルラゼパムの代謝が阻害されて作用が増強する可能性があるため注意する。
- ④用量依存性の呼吸抑制があるため、正常の肺機能の患者ではほとんど問題にならないが、呼吸機能が低下している患者ではリスクが高くなるので注意深い観察が必要である。

(2) 禁 忌

- ①フルラゼパムまたはベンゾジアゼピン系化合物に過敏性のある患者。
- ②重症筋無力症の患者◆フルラゼパムの筋弛緩作用による症状が悪化することがある。
- ③リトナビルなどの HIV プロテアーゼ阻害薬を投与中の患者◆チトクローム P450 に対する競合的阻害により、フルラゼパムの血中濃度が大幅に上昇することが予想され、過度の鎮静や呼吸抑制などが起こる可能性がある。
- ④急性狭隅角緑内障の患者◆ベンゾジアゼピン系薬物は抗コリン作用を有するとのことから、フルラゼパムでも眼圧上昇する可能性があると考えられる。しかし、臨床上意味のある抗コリン作用があるかどうかについては疑問視する意見³⁾もある。
- ⑤肺性心、肺気腫、気管支喘息および脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している患者◆二酸化炭素ナルコーシスを起こしやすいため、原則的に禁忌である。

(3) 副作用

- ①重大な副作用◆大量連用により薬物依存が、連用後の急激な投与中断により譫妄・痙攣・振戦・幻覚・不眠などの禁断症状があらわれることがある。そのほか呼吸抑制があらわれることがあり、特に呼吸機能が高度に低下している患者では二酸化炭素ナル

コースや低酸素血症をきたすことがあるため注意が必要である。

②翌日の眠気、ふらつき、眩暈、不安感、倦怠感、頭痛、頭重などの精神神経症状が数%に認められるほか、嘔気、口渇、口の苦み、食欲低下、肝逸脱酵素の上昇といった消化器症状や動悸、発疹、発汗なども頻度は低いが出現することがある。発疹が認められた場合は速やかに投与を中止すること。

③麻酔前投薬として用いたときには作用時間が長いため、覚醒遅延を引き起こすことがある⁴⁾。

(4) 高齢者 ◆ 高齢者では運動失調や翌日の傾眠などの副作用が出現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

(5) 妊 婦

①以前は、ジアゼパムに催奇形性がある⁵⁾との認識から妊娠中の服用は厳重注意であったが、現在ではこのジアゼパムによる催奇形性は否定されており⁶⁾、ベンゾジアゼピン系薬物全般についても催奇形性は明らかではない⁷⁾。そのため妊娠中の服用が禁忌であるとはいえない。

②妊娠後期に連用した場合は新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、低体温などの症状を起こす可能性もあるため、妊婦への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

③分娩前に乱用した場合、新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張など)があらわれることがある。

④授乳中の患者への投与は母乳中にフルラゼパムが移行するので避けた方がよいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせた方がよい。

(6) 小 児 ◆ 新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)

- 1) 稲森耕平, 芥川知明, 玉城博任, 他: フルラゼパムの麻酔前投薬としての効果について. 新薬と臨床 1976; 25: 1443-1446 (Ⅱ-c)
- 2) 奥田孝雄, 原 整司, 関川利幸, 他: 麻酔前投薬としての Flurazepam Free Base の臨床評価. 薬理と治療 1976; 4: 1317-1322 (Ⅱ-c)
- 3) Fritze J, Schneider B, Weber B: Benzodiazepines and benzodiazepine-like anxiolytics and hypnotics. The implausible contraindication of closed angle glaucoma. Nervenarzt 2002; 73: 50-53 (Ⅲ, 総説)
- 4) 藤井 明, 宮崎東洋: 前投薬としてのフルラゼパム—二重盲検法による研究—. 診療と新薬 1977; 14: 155-162 (Ⅱ-b)
- 5) Safra MJ, Oakley GP Jr: Association between cleft lip with or without cleft palate and exposure to diazepam. Lancet 1975; 2: 478-480 (Ⅲ)
- 6) Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al: Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1983; 309: 1282-1285 (Ⅱ-b)
- 7) Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformation or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998; 317: 839-843 (Ⅱ-b)

ブロチゾラム brotizolam**1) 薬理作用**

(1) 作用機序 ◆ 2-プロモ-チエノトリアゾロジアゼピン誘導体でベンゾジアゼピン受容体に作用し、中枢神経系の代表的抑制性伝達物質である GABA を介して、催眠、鎮静、抗不安等の中枢神経作用を示す¹⁾。

(2) 薬 効

① 催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い²⁾。

② 健康成人に経口投与した場合、催眠作用は 15～30 分より発現し、7～8 時間で消失する。脳波上、入眠時間の短縮と中途覚醒時間の減少が認められる。睡眠の各段階において徐波睡眠およびレム睡眠にほとんど影響を与えない²⁾。

③ 神経症および精神生理学的不眠症の患者に経口投与した場合、入眠を改善し、中途覚醒を減少させ、徐波睡眠を増加させる。

(3) 薬物動態 ◆ 健康成人に経口投与した場合、速やかに吸収され約 1.5 時間で最高血漿中濃度に達する。血漿中濃度消失半減期は約 7 時間である。主代謝産物は、メチル基の水酸化体およびジアゼピン環の水酸化体であり、96 時間までに尿中に 64.9%、糞中に 21.6%が排泄される³⁾。

経口投与した場合、速やかに全身に分布し、その濃度は消化管、肝臓、副腎、腎臓および甲状腺で高い。血液-脳関門および胎盤を通過する。乳汁中濃度は血漿中濃度にはほぼ並行して推移する。

2) 適 応

(1) 不眠症

(2) 麻酔前投薬

3) 使用法

(1) 不眠症 ◆ ブロチゾラムとして 1 回 0.25mg を就寝前に経口投与する。

(2) 麻酔前投薬

① 手術前夜には、ブロチゾラムとして 1 回 0.25mg を就寝前に経口投与する^{4,5)}。

② 麻酔前には、ブロチゾラムとして 1 回 0.25mg または 0.5mg を経口投与する⁶⁾。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 本薬の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。

② 口腔内崩壊錠は、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液または水で飲み込む。

(2) 禁 忌

① 急性狭隅角緑内障のある患者 ◆ 眼内圧を上昇させることがある。

② 重症筋無力症のある患者 ◆ 重症筋無力症を悪化させることがある。

③ 肺性心、肺炎腫、気管支喘息および脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合 ◆ 二酸化炭素ナルコーシスを起こすことがある。特に必要とする場合には慎重に投与する。

(3) 副作用

① 残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、だるさ、眩暈、頭痛、倦怠感等がある。統合失調症等の精神障害患者に投与すると不穏および興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行う。臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

② ベンゾジアゼピン系薬の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。

(4) 高齢者 ◆ 高齢者では運動失調等の副作用が発現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与する。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等

① 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、次のような報告があるなど安全性は確立していないため、投与しないことが望ましい。
a) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬の投与を受けた患者の中に奇形児などの障害児を出産した例が、対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。

b) 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがベンゾジアゼピン系薬で報告されている。

c) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることがベンゾジアゼピン系薬で報告されている。

② 授乳婦への投与は、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性があるため、避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる。

a) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬(ジアゼパム)で報告されている。

- (6) 小児◆低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児または小児に対する安全性は確立していない。 1
- (7) 心障害, 肝障害, 腎障害のある患者◆心障害では症状が悪化, 肝・腎障害では代謝・排泄が遅延することがある。 2
- (8) 脳に器質的障害のある患者◆本薬の作用が増強することがある。 3
- (9) 併用注意◆本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 4
- ①アルコール(飲酒)◆クリアランスの低下および排泄半減期の延長がみられているので、鎮静作用、倦怠感等が増強されることがあり、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。 5
- ②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)◆本剤薬との併用により鎮静作用が増強することがある。 6
- ③CYP3A4 阻害薬(イトラコナゾール, ボリコナゾール, ミコナゾール, シメチジン, エリスロマイシン⁷⁻⁹⁾)◆本薬の代謝酵素である CYP3A4 がこれらの薬物で阻害され, 本剤の血中濃度が上昇し, 作用の増強および作用時間の延長が起こることがある。 7
- ④モノアミン酸化酵素阻害薬◆本薬との併用により鎮静作用が増強することがある。 8
- ⑤CYP3A4 誘導剤(リファンピシン¹⁰⁾等)◆本薬の代謝酵素である CYP3A4 が誘導され, 本薬の代謝が促進され血中濃度が低下し, 作用が減弱されることがある。 9

5) 参考文献

- (本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している；I：ランダム化比較試験, II-a：非ランダム化比較試験, II-b：コホート研究または症例対照研究, II-c：時系列研究または非対照実験研究, III：権威者の意見, 記述疫学)
- Hirouchi M, Mizutani H, Kohno Y, et al : Characteristics of the association of brotizolam, a thieno-triazolo diazepine derivative, with the benzodiazepine receptor : a selective and high affinity ligand of the central type I benzodiazepine receptor. Jpn J Pharmacol 1992 ; 59 : 387-391 (動物実験) 15
 - Kimishima K, Tanabe K, Kinoshita Y, et al : Effects of brotizolam, a new thieno-triazolo-diazepine derivative, on the central nervous system. Jpn J Pharmacol 1984 ; 36 : 461-475 (II-c) 16
 - Bechtel WD, Weber KH : Brotizolam radioimmunoassay : development, evaluation, and application to human plasma samples. J Pharm Sci 1985 ; 74 : 1265-1269 (II-c) 17
 - 花岡一雄, 橘 直矢, 丸山秀人, 他 : 手術前夜睡眠に対する Brotizolam の効果—至適用量の検討—. 医学と薬学 1985 ; 13 : 227-236 (I) 18
 - 花岡一雄, 橘 直矢, 田上 恵, 他 : 手術前夜睡眠に対する brotizolam の効果—塩酸 flurazepam との二重盲検比較試験—. 臨床と研究 1985 ; 62 : 238-244 (I) 19
 - 真鍋治彦, 増健二郎, 吉武潤一, 他 : Brotizolam の麻酔前投薬としての効果—Placebo を対照とした比較試験—. 薬理と治療 1984 ; 12 : 225-234 (I) 20
 - 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史 : 添付文書+ α の処方支援 薬物間相互作用の危険性を見逃さないために(1) CYP の阻害による相互作用の予測. 薬事 2009 ; 51 : 553-559 (III) 21
 - Tokairin T, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, et al : Inhibition of the metabolism by erythromycin in humans : in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in brotizolam metabolism. Br J Clin Pharmacol 2005 ; 60 : 172-175 (I) 22
 - Senda C, Kishimoto W, Sakai K, et al : Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of brotizolam. Xenobiotica 1997 ; 27 : 913-922 (II-c) 23
 - Ujii Y, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, et al : Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam. Ther Drug Monit 2006 ; 28 : 299-302 (I) 24

1) 薬理作用

(1) 作用機序 ◆ GABA ニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA 親和性を増大させることにより、GABA ニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている¹⁾。

(2) 薬効

① 抗不安作用 ◆ 本薬をマウスやラットに経口投与した場合、ジアゼパムと比較して静穏作用および抗不安作用は約 5 倍である²⁾。また、本薬を健康成人に経口投与して、二重盲検試験によりジアゼパムと比較した場合、ジアゼパムに認められない mood elevating effect および beneficial effect (気分が落ち着いた、集中できるようになった、気分が大きくなったなど)が認められる³⁾。

② 抗痙攣作用 ◆ 本薬を経口投与した場合、抗痙攣作用はジアゼパムと比較して約 2 倍である²⁾。

③ 睡眠麻酔増強作用 ◆ 本薬を経口投与した場合、催眠作用はジアゼパムと比較して約 2 倍である²⁾。チオペンタールナトリウム麻酔に対して経口投与と同程度の睡眠麻酔増強作用を示し、ジアゼパムの直腸内投与よりも約 2.5 倍強い作用を示す。また、本薬の直腸内投与はエーテル麻酔に対して経口投与よりも約 3 倍強い作用を示す⁴⁾。

④ 鎮痛作用 ◆ 本薬を直腸内投与した場合、経口投与と同程度の鎮痛効果を示すが、作用時間は直腸内投与で長い。また、両投与経路ともモルヒネおよびペンタゾシンとの併用により鎮痛作用の増強が認められる⁴⁾。

⑤ 筋弛緩作用 ◆ 本薬を経口投与した場合、ジアゼパムと比較して筋弛緩作用は約 2 倍である²⁾。本薬を直腸内投与した場合、筋弛緩作用は経口投与よりも強い。また、ジアゼパムの直腸内投与と比較して約 3.6 倍の作用が認められている⁴⁾。

(3) 薬物動態

① 健康成人に 5~12mg を単回経口投与した場合、未変化体の血中濃度は投与後 1 時間で最高に達し、72 時間以内に 70~80% が尿中に排泄され、その大部分は肝臓での代謝産物、3-ヒドロキシブロマゼパムおよび 2-(2-アミノ-5-プロモ-3-ヒドロキシベンゾイル)ピリジンである^{5,6)}。これらはグルクロン酸抱合体として代謝される⁷⁾。血中濃度は 88ng/mL で、血中濃度半減期は約 8~20 時間である^{8,9)}。なお、代謝産物には薬理学的活性はほとんどない。

② 約 70% は血漿蛋白と結合し、分布容量は 50L、クリアランスは 40mL/min である。成人では年齢を経るに従いクリアランスが低下する^{7,8)}。

③ 健康成人に 3mg 坐剤を投与した場合、投与後約 3 時間で最高血中濃度に達し、5mg 錠剤とほぼ同等の生物学的利用率を示す⁷⁾。

2) 適 応

(1) 神経症の強迫・恐怖不安

(2) 鬱病の不安・緊張

(3) 心身症(高血圧症、消化器疾患、自律神経失調症)の身体症候および不安・緊張・抑鬱睡眠障害

(4) 麻酔前投薬¹⁰⁾

3) 使用法

(1) 内 服

① 神経症・鬱病 ◆ 成人には 1 日量 6~15mg を 2~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢や症状により適宜増減する。

② 心身症 ◆ 成人には 1 日量 3~6mg を 2~3 回に分けて経口投与する。なお、年齢や症状により適宜増減する。

③ 麻酔前投薬¹⁰⁾ ◆ 成人には 5mg を就寝前または麻酔前に経口投与する。なお、年齢、症状、および疾患により適宜増減する。

(2) 外 用

① 麻酔前投薬 ◆ 成人には 1 回に 3mg (坐剤)を術前夜または麻酔前に直腸内投与する。

4) 注意点

(1) 基本的注意点

① 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。

② 薬物相互作用

a) アルコール(飲酒)・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) ◆ ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強することがある。

b) モノアミン酸化酵素阻害薬 ◆ 機序は不明であるが、クロルジアゼポキシドで舞蹈病が発現したとの報告がある。

c) シメチジン ◆ 本薬の中枢神経抑制作用が増強されることがある。

d) フルボキサミンマレイン酸塩 ◆ 肝臓で酸化的に代謝される本薬の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長し、または

AUCを増加させる。このため本薬の用量を減量するなど、注意して投与する。

(2) 禁忌

- ①本薬の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②急性狭隅角緑内障の患者
- ③重症筋無力症の患者

(3) 副作用

- ①薬物依存性(大量連用)
- ②痙攣発作、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想などの退薬症状(大量投与または連用後に急激な減少または投与中断時)◆観察を十分に行い、用量を超えないように慎重に投与する。
- ③刺激興奮・錯乱(精神分裂病などの精神障害者)

(4) 高齢者◆運動失調等の副作用が発現しやすいため、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。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦など

- ①妊娠3カ月以内の妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する◆妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬物を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂などが対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- ②妊娠後期の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する◆胎児に心拍不整、新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、呼吸抑制、低体温、黄疸の増強などの症状を起こすことが他のベンゾジアゼピン系薬物で報告されている^{11,12)}。
- ③分娩前に連用した場合、出産後新生児に退薬症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることがベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されている¹³⁾。
- ④授乳婦に投与する場合、授乳を避ける◆母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少などを起こすことが他のベンゾジアゼピン系薬物で報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある¹⁴⁾。

(6) 小児◆術後鎮静が残る傾向があるので、日帰り手術には帰宅時の判定を慎重にする必要がある。

(7) その他◆心障害、肝障害、腎障害、中等度または重篤な呼吸障害のある患者、脳に器質的障害のある患者、衰弱患者に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。

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学)

- 1) 岡田敏一：ベンゾジアゼピンレセプター。神経精神薬理 1980；2：5-16（Ⅱ-a）
- 2) 植木昭和，小川暢也，五味田裕，他：Bromazepam(Ro5-3350)の行動薬理学的研究。医学研究 1973；43：41-58（Ⅱ-a）
- 3) 中野重行，小川暢也，河津雄介，他：抗不安剤の Human Pharmacological Study—二重盲検法による Bromazepam, Diazepam, Placebo の比較。精神身体医学 1973；13：111-118（Ⅰ）
- 4) 笠間俊男，藤井祐一，会田陽子，他：Bromazepam 坐薬の薬理作用—特に経口投与との比較—。日薬理誌 1983；81：149-165（Ⅱ-a）
- 5) 沢田英夫，原 明，矢野博子，他：ヒトにおける Bromazepam の血中濃度推移と尿中排泄について。岐阜大医紀 1973；21：248-259（Ⅱ-c）
- 6) Kaplan SA, Jack ML, Weinfeld RE, et al : Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. J Pharmacokinetic Biopharm 1976；4：1-16（Ⅱ-c）
- 7) 笠間俊男，日浦 満，中井美枝子，他：健康人における Bromazepam 坐薬の生体内動態。基礎と臨床 1983；17：1049-1055（Ⅰ）
- 8) Ochs HR, Greenblatt DJ, Friedman H, et al : Bromazepam pharmacokinetics : Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. Clin Pharmacol Ther 1987；41：562-570（Ⅱ-c）
- 9) Goodchild CS : Benzodiazepines, In Prys-Roberts C, Brown BR Jr (eds) ; International Practice of Anaesthesia, Baltimore, Butterworth Heinemann, 1996, pp 1/16/1-1/16/10（Ⅲ）
- 10) 矢野浩司，宇都宮博美，内田 整：二重盲検法によるブロマゼパム(セニラン錠)術前投薬の効果。新薬と臨床 1982；31：1803-1807（Ⅰ）
- 11) Gillberg C : "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977；2：244（Ⅱ-c）
- 12) Speight ANP : Floppy-infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam. Lancet 1977；2：878（Ⅱ-c）
- 13) Mazzi E : Possible neonatal diazepam withdrawal : A case report. Am J Obstet Gynecol 1977；129：586-587（Ⅱ-c）
- 14) Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P : Diazepam and breast-feeding. Lancet 1972；1：542-543（Ⅱ-c）

ペントバルビタール カルシウム pentobarbital calcium**1) 薬理作用**

- (1) **作用機序**◆ペントバルビタールはチオペンタールの2位の硫黄原子を酸素原子に置換したオキシバルビタールである。抑制性神経伝達物質 GABA の受容体の1つである GABA_A 受容体の結合部位の数を増やすとともに¹⁾, GABA と受容体との親和性を高めることにより²⁾, 鎮静作用を発現する。また脊髄後角において侵害刺激伝達を抑制することにより鎮痛作用を発現する³⁾。
- (2) **薬効**◆催眠・鎮静作用および呼吸抑制作用を有する。大脳皮質の活動を抑制して酸素消費量を減らすとともに、脳波上で burst and suppression を誘発し、脳保護作用がある⁴⁾。強力な抗痙攣作用があり、他の抗痙攣薬で効果が不十分な痙攣重積発作にも有効である⁵⁾。連用により肝臓の薬物代謝酵素の誘導を生じ、他の薬物の血中濃度や効果に影響を与える場合がある⁶⁾。
- (3) **薬物動態**◆短時間作用型に分類される。腸管からの吸収は迅速で、成人に対して経口投与した場合、血中濃度は約1時間後に最高に達し、半減期は20～25時間、クリアランスは2.0～2.6 L/hr である⁷⁾。有効血中濃度は0.5～3 μg/mL とされる。健康成人を対象とした交差試験では、100 mg を静注後の半減期は22.3時間で、経口投与の場合の生物学的利用能は93%、半減期は静注の場合とほぼ等しい⁸⁾。ペントバルビタールは、2種類の光学異性体を有し、*R*-(+)-アイソマーは*S*-(-)-アイソマーに比べて蛋白結合率が低く(それぞれ63%, 75%)、クリアランスが大きく半減期は短い⁷⁾。肝臓において、ピリミジン環5位の酸化やカルボキシル化によって代謝を受ける⁹⁾。

2) 適 応

内服薬と、注射液(2009年に販売中止)があり、適応が異なる。

- (1) 不眠症、麻酔前投薬、不安緊張状態の鎮静
- (2) 持続睡眠療法における睡眠調節◆内服薬のみに適応がある。
- (3) 難治性疼痛¹⁰⁾◆内服薬のみが使用できるが、保険適応外である。
- (4) 全身麻酔の導入、痙攣状態の抑制◆注射液のみに適応がある。

3) 使用法

内服薬、注射液とも室温で長期間安定である。

- (1) **内服薬**◆1錠にペントバルビタールカルシウム50 mg および添加物を含有する。投与量や投与回数は年齢、症状により適宜増減する。内服薬について、誤って過量投与したり自殺目的で過量を服用したりすると、昏睡、呼吸抑制、血圧低下および体温低下などの急性中毒症状が生じ、呼吸抑制により死亡する場合がある。急性中毒が疑われる場合は胃内容の吸引とともに胃洗浄、体温保持、気管挿管による人工呼吸を行う。
- ①不眠症◆1回50～100 mg を就寝前に経口投与する。
- ②麻酔前投薬◆手術前夜100～200 mg、手術1～2時間前に100 mg を経口投与する。
- ③不安緊張状態の鎮静◆1回25～50 mg を1日2～3回投与する。
- ④難治性疼痛症例◆ドラッグチャレンジテストでバルビタールの有効性が認められた場合に使用する。投与量に特に明確な基準はなく、疼痛の程度を観察しつつ投与量を定める。1日50～150 mg を投与した報告がある¹¹⁾。
- (2) **注射液**◆本邦では50 mg/mL のペントバルビタールナトリウムを含有する注射剤が販売されていたが、2009年に販売が中止された。添加物としてプロピレングリコールおよびエタノールを含む。成人には初回100 mg を静注する。効果が不十分な場合にはさらに50 mg ずつ追加投与する。ただし総投与量は500 mg までとする。筋注する場合には、1回あたり250 mg を超えてはならない。なお、年齢、症状、使用目的により適宜増減する。

4) 注意点**(1) 基本的注意点**

- ①注射薬の使用に際しての注意◆本薬の注射液はpHが9.0～9.5と高アルカリ性であり、配合変化により混濁するので他の薬剤とは配合しないこと。皮下に漏出させないように注意すること。筋注の場合、同一部位への繰り返し投与は避けること。また新生児、低出生体重児、乳児、小児には注意すること。神経走行部位を避けるよう注意すること。注射針を刺入した際に激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、場所を変えて注射すること。
- ②血圧低下◆心血管系の抑制作用による血圧低下に注意する必要がある。特に心機能の低下や循環血液量の減少が予測される場合はこれらの作用が増強するため、投与量を減らす、投与速度を遅くする、等の注意が必要である。
- ③呼吸抑制◆呼吸抑制があり、呼吸停止および換気量の減少が生ずるので、投与後は呼吸状態の観察を怠らないこと。
- ④頭部外傷後遺症や脳に器質的障害がある場合は、本薬の中樞神経作用が増強したり脳障害が悪化する可能性があるため注意が必要である。

- ⑤本薬の投与後は自動車の運転や危険を伴う機械の操作に従事させないこと。
- (2) 禁 忌 ◆バルビツール酸系化合物に対し過敏症を有する症例に加え、気管支喘息および急性間歇性ポルフィリン症を有する症例、気道閉塞のある症例やショック状態の症例には禁忌である。原則禁忌とされる心障害、肝・腎障害を有する症例、呼吸機能の低下している症例については、投与量を減らす、気道確保や人工呼吸を行うなど、注意して使用は可能である。
- (3) 副作用
- ①頻度の高い副作用 ◆内服薬については眩暈、嘔気、頭痛、頭重感、覚醒後不快感、注射薬については興奮、術後の嘔気・嘔吐、軽度の悪感が挙げられている。
- ②重大な副作用 ◆内服薬、注射薬とも、Steven-Johnson 症候群（皮膚粘膜眼症候群）（発熱、皮膚・粘膜の発疹または紅斑、壊死性粘膜炎等の症候群）、連用による薬物依存がある。
- ③特にアルコール中毒、薬物依存の傾向または既往歴のある患者、重篤な神経症患者に対しては注意すること。
- ④連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、痙攣、嘔気、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑鬱状態などがあらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど、慎重に行うこと。特に高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- ⑤その他の副作用 ◆過敏症、知覚異常、ヘマトポルフィリン尿、蛋白尿などがある。
- (4) 高齢者 ◆心機能、呼吸機能の低下や血管内容量の減少が予想されるので、減量などを行うこと。
- (5) 妊 婦
- ①妊婦または妊娠している可能性のある女性については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
- ②本薬は呼吸抑制作用が強く、特に妊娠後期の妊婦は本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、本薬の静注は、パルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行いつつ、慎重に行うことが望ましい。
- ③胎盤を通過し、胎児に移行するため、妊娠中に投与すると新生児の出血傾向、呼吸抑制などを生ずる場合がある。
- ④分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張など）があらわれることがある。
- ⑤乳汁中へも移行するため、授乳中は投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。
- (6) 小 児 ◆機能的残気量が減少しており、本薬の呼吸抑制により低酸素症に陥りやすいため、慎重に投与することが望ましい。特に本薬の静注時にはパルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターを行うことが望ましい。
- (7) 併用注意
- ①アルコールや抗不安薬、抗精神病薬、抗鬱薬、抗パーキンソン薬等と併用すると、相互の作用が増強されることがあるので慎重投与が必要である。
- ②慢性アルコール中毒に対する抗酒療法に用いられるジスルフィラムは肝ミクロソームの薬物代謝酵素を抑制するため、本薬の代謝が阻害された結果、効果が増強する可能性がある。
- ③本薬の長期投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、併用薬の代謝が亢進した結果、効果が減弱する場合がある⁶⁾。

5) 参考文献

- （本ガイドラインにおいて、文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している：Ⅰ：ランダム化比較試験、Ⅱ-a：非ランダム化比較試験、Ⅱ-b：コホート研究または症例対照研究、Ⅱ-c：時系列研究または非対照実験研究、Ⅲ：権威者の意見、記述疫学）
- 1) Asano T, Ogasawara N : Chloride-dependent stimulation of GABA and benzodiazepine receptor binding by pentobarbital. Brain Res 1981 ; 225 : 212-216 (動物実験)
 - 2) Willow M, Johnston GA : Pentobarbitone slows the dissociation of GABA from rat brain synaptosomal binding sites. Neurosci Lett 1981 ; 23 : 71-74 (動物実験)
 - 3) Sandkuhler J, Fu QG, Helmchen C, et al : Pentobarbital, in subanesthetic doses, depresses spinal transmission of nociceptive information but does not affect stimulation-produced descending inhibition in the cat. Pain 1987 ; 31 : 381-390 (動物実験)
 - 4) Yoshida N, Oda Y, Nishi S, et al : Effect of barbiturate therapy on phenytoin pharmacokinetics. Crit Care Med 1993 ; 21 : 1514-1522 (Ⅱ-c)
 - 5) Rashkin MC, Youngs C, Penovich P : Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. Neurology 1987 ; 37 : 500-503 (Ⅱ-c)
 - 6) Rendic S, Di Carlo FJ : Human cytochrome P450 enzymes : a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. Drug Metab Rev 1997 ; 29 : 413-580 (Ⅲ, 総説)
 - 7) Cook CE, Seltzman TB, Tallent CR, et al : Pharmacokinetics of pentobarbital enantiomers as determined by enantioselective radioimmunoassay after administration of racemate to humans and rabbits. J Pharmacol Exp Ther 1987 ; 241 : 779-785 (Ⅱ-c)
 - 8) Ehrnebo M : Pharmacokinetics and distribution properties of pentobarbital in humans following oral and intravenous administration. J Pharm Sci 1974 ; 63 : 1114-1118 (Ⅱ-c)
 - 9) Brodie BB, Burns JJ, Mark LC, et al : The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material. J Pharmacol Exp Ther 1953 ; 109 : 26-34 (Ⅱ-c)
 - 10) 鈴木尚志, 増田 豊 : ドラッグチャレンジテスト. 大瀬戸清茂, 塩谷正弘, 長沼芳和, 他編 ; ペインクリニック 神経ブロック法 第2版, 医学書院, 2000, pp 323-328 (Ⅲ, 総説)
 - 11) 小川節郎 : ドラッグチャレンジテストの意義と方法. ペインクリニック 1996 ; 17 : 587-595 (Ⅰ)

ミダゾラム midazolam

●IX 産科麻酔薬の「ミダゾラム」の頁へ ●X 小児麻酔薬の「ミダゾラム」の頁へ

1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆中枢神経系における抑制系神経伝達物質である GABA の受容体を賦活することにより鎮静効果と抗痙攣作用を発揮する。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、イオンチャネルを介して Cl^- が細胞内に流入し、神経細胞の興奮性が低下する。GABA 機構は GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体および Cl^- チャネルの複合体を形成している。本薬はベンゾジアゼピン受容体に働き、ベンゾジアゼピン受容体と GABA 受容体との相互作用により GABA 受容体での GABA 親和性を増し、間接的に GABA の作用を増強するとされている。
- (2) 薬 効 ◆鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。
- (3) 薬物動態
 - ①成人において、0.1～0.3 mg/kg の静注時の薬物動態は線形であり、クリアランス、分布容積、消失半減期はそれぞれ、4.2～9.0 mL/kg/min、1.0～3.1 L/kg、1.8～6.4 時間であった。持続静注時の薬物動態パラメータは静注時と差がなかった。
 - ②血漿蛋白結合率は高く、遊離型分布は 2.5～4.0% であり、主結合蛋白はアルブミンである。
 - ③肝臓で代謝され CYP3A4 が関与して、1-ヒドロキシ体および 4-ヒドロキシ体が生成される。代謝産物である 1-ヒドロキシミダゾラムは、ミダゾラムの約半分の活性を持つ^{1,2)}。
 - ④排泄半減期は高齢者群では非高齢者群の約 2 倍まで延長、鬱血性心不全患者では健常被験者群の約 2 倍、アルコール性肝硬変患者では約 2.5 倍に延長、慢性腎不全患者では変化しない、新生児では顕著に延長する。
 - ⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。

2) 適 応²⁻⁷⁾

- (1) 麻酔前投薬
- (2) 全身麻酔の導入および維持
- (3) 集中治療における人工呼吸中の鎮静
- (4) 局所麻酔時の鎮静
- (5) 痙攣の治療 ◆本邦では保険適応外である。

3) 使用法

- (1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持²⁾ ◆麻酔科専門医により施行されることが望ましい。
 - ①麻酔前投薬 ◆通常、成人には 0.08～0.10 mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋注する。修正在胎 45 週以上の小児には 0.08～0.15 mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋注する。小児における前投薬として、経口投与、経直腸投与、筋注、鼻腔内投与がある⁶⁾。
 - ②全身麻酔の導入および維持
 - a) 通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30 mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。
 - b) 通常、小児にはミダゾラム 0.15 mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。
 - c) なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(1 分以上かけて)投与する。
 - d) フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬)の準備も望ましい。
 - e) 導入、維持、いずれの場合も、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する。
- (2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静⁷⁾ ◆集中治療専門医により施行されることが望ましい。
 - ①導 入
 - a) 通常、成人には、初回に 0.03～0.06 mg/kg を 1 分以上かけて静注し、必要に応じて、0.03 mg/kg を少なくとも 5 分以上の間隔をあけて追加投与する。初回投与及び追加投与の総量は、0.30 mg/kg までとする。
 - b) 通常、修正在胎 45 週以上(在胎週数+出生後週数)の小児には、初回投与はミダゾラム 0.05～0.20 mg/kg を少なくとも 2～3 分以上かけて静注する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも 5 分以上の間隔をあけて追加投与する。
 - ②維 持
 - a) 通常、成人には 0.03～0.06 mg/kg/hr より持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。(0.03～0.18 mg/kg/hr の範囲が推奨される)。
 - b) 修正在胎 45 週以上の小児には、ミダゾラム 0.06～0.12 mg/kg/hr より持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する(投与速度の増減は 25% の範囲内とする)。
 - c) 修正在胎 45 週未満の小児のうち、修正在胎 32 週未満ではミダゾラム 0.03 mg/kg/hr、修正在胎 32 週以上ではミダゾラム 0.06 mg/kg/hr より持続静注を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。

d) いずれの場合も、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する。

e) フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の準備が望ましい。

(3) 局所麻酔時の鎮静²⁾ ◆麻酔科専門医の看視の下に施行されることが望ましい。

① 通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30 mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。

② なるべく太い静脈を選んで点滴ラインを確保し、できるだけ緩徐に（1 分以上かけて）投与する。

③ 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。

④ 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下 ◆無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。

⑤ フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の準備が望ましい。

(4) 痙攣の治療^{4,5)} ◆痙攣重積発作の治療については、救急科専門医、集中治療専門医または麻酔科専門医により施行されることが望ましい。

① 集中治療における人工呼吸中の鎮静に準じ、通常は人工呼吸下に、呼吸および循環に関する持続モニタリングの下に施行する。

② 通常、成人の痙攣重積発作の治療として、ミダゾラム 0.15～0.30 mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。

③ 通常、小児の痙攣重積発作の治療として、ミダゾラム 0.15 mg/kg を静注する。必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。

4) 注意点^{2～7)}

(1) 用量調節

① ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬（オピオイド性及び非オピオイド性鎮痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は、作用が強くなりやすいため投与量を減じること。

② 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。

③ 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静注を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。

(2) 調製時の注意

① 本薬は酸性溶液で安定であるが、pH が高くなると沈殿や白濁を生ずることがある。アルカリ性注射液（チオペンタールナトリウム注射液など）、リドカイン注射液との混合は避ける。

② 本薬を乳酸リンゲル液と混合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避ける。乳酸リンゲル液で希釈した場合、ポリ塩化ビニル製の容器に吸着する。

(3) 過量投与 ◆過量投与時のおもな症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡などである。それが疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の投与を考慮する。

(4) 鎮痛作用はない ◆本薬は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛薬を併用する。

(5) 相互作用 ◆併用する場合には注意すること。

① フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、オピオイド性鎮痛薬 ◆フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、オピオイド性鎮痛薬の中枢神経抑制薬を投与されている患者では、中枢神経系抑制作用が増強されることがある。

② ベラパミル、ジルチアゼム ◆ベラパミル、ジルチアゼム投与患者では、CYP3A4 に対する競合的阻害作用により血中濃度が上昇し、中枢神経系抑制作用が増強されることがある。

③ プロポフォール ◆プロポフォールとの併用で、麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧および心拍出量が低下することがある。

(6) 依存性

① 連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する。

② 投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動などの離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行う。

(7) 副作用

① 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下 ◆無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行う。

② アナフィラキシーショック ◆アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本薬投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

③ 心停止 ◆心停止が報告されている。

④ 心室性頻拍 ◆心疾患患者において心室性頻拍があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

⑤悪性症候群

- a) 無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗などが発現し, それに引き続き発熱がみられる場合は, 投与を中止し, 体冷却, 水分補給などの全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与など適切な処置を行う。
- b) 本症発症時には, 白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- c) 高熱が持続し, 意識障害, 呼吸困難, 循環虚脱, 脱水症状, 急性腎不全へと移行することがある。

(8) 禁忌

- ① 本薬剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② HIV プロテアーゼ阻害薬 (リトナビルなど) および HIV 逆転写酵素阻害薬 (エファビレンツなど) を投与中の患者

5) 参考文献

(本ガイドラインにおいて, 文献のエビデンスの質を次の基準によって評価している: I: ランダム化比較試験, II-a: 非ランダム化比較試験, II-b: コホート研究または症例対照研究, II-c: 時系列研究または非対照実験研究, III: 権威者の意見, 記述疫学)

- 1) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al : Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children : a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 428-437 (Ⅲ)
- 2) Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al : Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology 1985 ; 62 : 310-324 (Ⅲ)
- 3) Reed MD, Rodarte A, Blumer JL, et al : The single-dose pharmacokinetics of midazolam and its primary metabolite in pediatric patients after oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol 2001 ; 41 : 1359-1369 (Ⅲ)
- 4) Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP : High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. Int Care Med 2006 ; 32 : 2070-2076 (Ⅱ-b)
- 5) Tasker RC : Midazolam for refractory status epilepticus in children: higher dosing and more rapid and effective control. Int Care Med 2006 ; 32 : 1935-1936 (Ⅱ-b)
- 6) Cote CJ, Cohen IT, Suresh S, et al : A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. Anesth Analg 2002 ; 94 : 37-43 (Ⅰ)
- 7) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al : Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 2013 ; 41 : 263-306 (Ⅲ)

麻酔薬および麻酔関連薬 使用ガイドライン 第3版

公益社団法人日本麻酔科学会
2017年2月27日(第3版 第4訂)

章 目 次

第3版第4訂にあたって	2
第3版第4訂責任者小委員会委員一覧	2
提供形態・入手法・更新・パブリックコメント	3
PDF ファイルの「しおり」機能の使用法	4
薬物名表記と索引での扱い方	4
I. 催眠鎮静薬	5
第3版 第4訂(2016.11.25) : 16 項目	
II. 鎮痛薬・拮抗薬	41
第3版 第4訂(2015.3.13) : 17 項目	
III. 静脈関連薬	86
第3版 第4訂(2015.3.13) : 4 項目	
IV. 吸入麻酔薬	99
第3版 第4訂(2015.3.13) : 9 項目	
V. 局所麻酔薬	123
第3版 第4訂(2015.3.13) : 8 項目	
VI. 筋弛緩薬・拮抗薬	141
第3版 第4訂(2016.8.19) : 7 項目	
VII. 輸液・電解質液	159
第3版 第4訂(2015.3.13) : 13 項目	
VIII. 循環作動薬	183
第3版 第4訂(2015.3.13) : 40 項目	
IX. 産科麻酔薬	279
第3版 第4訂(2015.3.13) : 38 項目	
X. 小児麻酔薬	394
第3版 第4訂(2016.8.19) : 23 項目	
XI. ペイン	458
第3版 第4訂(2017.2.27) : 64 項目	
XII. その他	620
第3版 第4訂(2015.3.13) : 34 項目	
更新履歴	709
執筆者一覧	724

- 各章の扉に項目目次が掲載されているので参照されたい。
- 章目次には各章の最終作成(改訂)日を示してある。詳細は巻末の更新履歴を参照されたい。

第3版 第4訂にあたって

このガイドラインは、2003年初版が厚生労働省の支援で与五沢利夫先生を中心にして刊行され、第2版が2005年に、第3版が2009年に改訂された。前回責任者の白石義人先生は、「適応外使用に関して根拠を与えるという意味でガイドラインの位置づけは重要性を増した。」と書かれている。

2014年、東京地区の大学病院で起こったプロポフォールの医療事故に関する報道から、いわゆる禁忌薬の使用については社会の注目の的となった。

薬理作用に基づいて処方した適応外使用が、医師の裁量権の範囲であることは、昭和55年9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知「保険診療における医薬品の取扱いについて」で認められている。一方で、禁忌とされる薬剤の使用をガイドライン上でどれだけ容認するかは、大きな問題である。今回の改訂においてもいくつかの薬剤において問題となったが、実際の医療現場において禁忌薬を使用する場合には、同意書などインフォームドコンセントを取って使用するのが現時点での最善策といえるかも

しれない。こうした時代であるがゆえに、ガイドラインの持つ意味は今後もより大きくなっていくと考えられる。

第3版以降は麻酔科学会ホームページ上で閲覧可能とし、製本の印刷配布は行わないこととなった。当ガイドラインは意見情報を随時収集し対応していくものであり、常時パブリックコメントを受け付けている。今後も修正を行って、多くの日本麻酔科学会員の日常診療、ひいては医学の発展に役立つことを期待したい。

最後になりましたが、このガイドラインの作成に尽力してくださった多くの執筆者や監修の先生、関係者の方々に深謝いたします。

2015年3月吉日

日本麻酔科学会 安全委員会
医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ
ワーキンググループ長 竹内 護

医薬品ガイドライン改定ワーキンググループ

ワーキンググループ長 竹内 護

山蔭 道明	奥田 泰久	中尾 正和	加藤 孝澄
齋藤 洋司	中塚 秀輝	森松 博史	稲田 英一
奥富 俊之	長櫓 巧	讃井 将満	

医薬品適正評価対策専門部会

部会長 白石 義人

中馬 理一郎	奥田 泰久
北村 晶	岩崎 達雄

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の提供形態と入手法

《提供形態》

本ガイドラインの初版ならびに第2版は、印刷した製本冊子の形態をとっていたが、今回改訂の第3版より、迅速なアップデートを図るために、印刷配布を行わずに、PDF データを作成して提供することに変更し、日本麻酔科学会ホームページで閲覧ならびにダウンロード可能とすることにした。

《PDF の公開 URL》

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>

(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版の更新とパブリックコメント

《更新スケジュールと更新方法》

- 本ガイドラインの更新は、特にスケジュールを定めず適宜行う予定である。更新状況は、上記 URL にて確認されたい。
- 通常の更新は、サプPLEMENT(補遺) PDF の作成・追記の形で行う。サプPLEMENT PDF は、上記 URL から入手されたい。
- 1年に1回、本編 PDF にサプPLEMENTの内容を反映させて、本編 PDF を改訂する予定である。
- 更新履歴は、後付けの更新履歴ページを参照されたい。

《パブリックコメント》

本ガイドラインの初版ならびに第2版では、製本冊子の発行時にパブリックコメントを募集し、適宜反映したが、今回改訂の第3版では、パブリックコメントを日本麻酔科学会ホームページにて常時受け付け、適宜反映させる方針に変更した。

- ・日本麻酔科学会 / 指針・ガイドライン URL <http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>

(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

《参考》添付文書情報の入手方法

薬剤の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のウェブページより入手可能である。

下記サイトの医薬品関連情報ページの左端メニューから「添付文書情報(医療用医薬品)」を選び、「医療用医薬品の添付文書情報(検索ページ)」に進むと、添付文書の検索・閲覧・データのダウンロードが可能である。

- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 / 医薬品関連情報 URL <http://www.info.pmda.go.jp/iyaku.html>

(上記アドレス部分は外部にリンクしている。クリックすると外部に接続するが、その際、警告メッセージが表示されることがある)

《「しおり機能」の使用方法》

- 本ガイドラインは、初めてファイルを開くと、左側に「しおり」が表示されるように設定してある。
- 「しおり」の中の文字列をクリックすることで、関連付けられたページが表示される。
- 「しおり」は、階層状になっており、田マークをクリックすれば下位の階層が表示され、田マークをクリックすれば下位の階層を閉じることができ、
- 「しおり」が邪魔になるときは、しおり領域の右上隅の田マークをクリックすれば閉じられる。「しおり」を再度、表示したいときは、左端に縦に並ぶアイコンのうち、田マークをクリックすれば表示される。

《薬物名の表記法》

- 本ガイドラインにおいて、薬物名表記は第十五改正日本薬局方に従った(例：塩酸リドカイン➡リドカイン塩酸塩、エビネフリン➡アドレナリン)。また、未収載薬物名については第十五改正日本薬局方に類似した表記法を用いている(例：クロロニウム臭化物)。
- 閲覧者の便宜を考え、従来用いられていた表記(例：塩酸リドカイン、エビネフリン)は、「別名」として併記してある。

- 「しおり」に含まれる索引と目次に、別名を収載してある。別名は、正式名と区別できるように斜体で表記してある。
- 索引または目次にある別名をクリックしても、正式名をクリックしたときと同じページが表示されるように設定してある。

●薬物によっては、複数領域に記載がある。そのような薬物は索引の最下層で領域を選択できるようにしてある。

例：デクスメトミジン塩酸塩

	デクスメトミジン塩酸塩
	催眠鎮静薬
	静脈関連薬

更新履歴

2009.12.25 第3版 成人領域(I章～VIII章) 公開

2010.7.30 2010年 第1補遺(第3版 初訂) 公開

(新規追加1項目, 改訂3項目, 執筆者一覧更新)

新規) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬: スガマデクス ナトリウム

本邦における承認取得, 販売開始にあたり, 新たに項目を追加した。

改訂) VII. 輸液・電解質液: 膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤

p.167 (輸-11) 「(2) 適応」に「(5) その他, 重症患者管理における相対的な循環血液量低下」を追加した。

「(3) 使用法 (1) 成人②」にある高分子量製剤, 中分子量製剤, 低分子量製剤の平均分布量を変更した。

「同④」の最終部にある腎機能障害に関する部分を変更し, 対応する文献 4, 5 を新文献に変更した。「同

⑦」の「分子量 450,000 Da の製剤」を「高分子量ヒドロキシエチルデンプン製剤」に変更し, 「分子量が約 1/7 であり,」を削除した。「(3) 使用法 (2) 小児」の「通常体重 kg あたり, 10 mL 以内を用いる,」を削除した。

p.168 (輸-12) 旧文献 4, 5 を削除し, 新文献を 4 として挿入し, 以降, 文献番号をずらした。

改訂) VII. 輸液・電解質液: D-マンニトール

p.178 (輸-22) 文献 2, 5, 7, 10 のエビデンス評価表記を追加または変更するとともに, 文献 9 を変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬: エフェドリン塩酸塩

p.209 (循-29) 4) 注意点の「(2) 禁忌」を「(2) 慎重投与」に変更し, 「③慎重投与」を削除し, 「(2) の③の a)～f)」をそれぞれ「(2) の③～⑧」に変更した。

更新) 執筆者一覧(第3版)

2012.3.30 第3版 第2訂 産科・小児領域(IX章, X章) 公開

産科・小児領域の公開に伴い, 一部改訂

(新規 61 項目, 改訂 5 項目, 執筆者一覧更新)

新規) IX. 産科麻酔薬(37 項目), X. 小児麻酔薬(24 項目)

改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩

p.59 (痛-22) 「1) 薬理作用 (2) 薬効」の 3 段落目の「一般に積極的な気道管理が可能な手術室や回復室, そして ICU での術後鎮痛の使用に限定される。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である³⁾。」を「一般に積極的な気道管理が可能な部署で麻酔科医が使用することが望ましい。」に変更し, 文献 3 を削除し, 以降, 文献番号をずらした。

改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: プレノルフィン塩酸塩

p.65 (痛-28) 「4) 注意点 (1) 禁忌」の「⑥妊婦または妊娠している可能性のある婦人」を削除した。

p.66 (痛-29) 「(3) 妊産婦, 授乳婦等」を削除し, 以降, 番号をずらした。

改訂) V. 局所麻酔薬: リドカイン塩酸塩

p.132 (局-11) 「(3) 使用法」の冒頭に, 使用状況と局所麻酔薬中毒の回避法と対処法を追加した。「(4) 注意点 (1) 基本的注意点」の「②硬膜外・中枢神経疾患および脊髄脊髄に腫瘍ないし結核等がある患者では, 病状が増悪することがある。」「③血液凝固障害や抗凝固薬投与中の患者では, 血腫形成や脊髄への障害をきたすことがあり, 脊柱に著明な変形がある場合は脊髄や神経の損傷を起こすことがある。」「⑤アルカリ性注射液(炭酸水素ナトリウム液等)との配合により, リドカインが析出する。」を削除した。

改訂) V. 局所麻酔薬: ロピバカイン塩酸塩水和物

p.137 (局-16) 「(4) 注意点」に「(2) 血管内誤注入」を追加した。

改訂) VIII. 循環作動薬: アドレナリン

p.188 (旧 p.186) (循-6) 「(3) 使用法 (7) 局所麻酔薬の血管内誤投与の早期診断」の調製法を「10 mL に対して 0.2 mL」を「20 mL に対して 0.1 mL」に変更した。

更新) 執筆者一覧(第3版)

2012.10.31 第3版 第3訂 ペイン・その他領域(XI章, XII章) 公開

ペイン・その他領域の公開に伴い, 一部改訂

(新規 107 項目, 改訂 3 項目, 執筆者一覧更新)

新規) XI. ペイン(75 項目), XII. その他(32 項目)

改訂) II. 鎮痛薬・拮抗薬: フェンタニル塩酸塩

p.60 (痛-23) 「(3) 使用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛(術後疼痛, 癌性疼痛など)に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては, 25～100 μg を単回投与し, 25～100 μg/hr で持続投与を行う⁶⁾。」を「a) 術後痛 ◆添付文書では, 25～100 μg を単回投与し, 25～100 μg/hr で持続投与するとあるが, 本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し, 呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

改訂)IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.336 (産-56) 「3) 使用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛 (術後疼痛など) に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25～100 µg を単回投与し、25～100 µg/hr で持続投与を行う⁴⁾。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25～100 µg を単回投与し、25～100 µg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

改訂)X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

p.422 (児-34) 「3) 使用法 (フェンタニル注射液について) (2) 激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛②硬膜外投与」の「術後痛に対しては、25～100 µg を単回投与し、25～100 µg/hr で持続投与を行う⁷⁾。」を「a) 術後痛◆添付文書では、25～100 µg を単回投与し、25～100 µg/hr で持続投与するとあるが、本邦における臨床用量より明らかに多い。少なくとも初期投与量はより減量し、呼吸数など患者の臨床症状を観察しながら増減する。」に変更した。

更新)執筆者一覧(第3版)

2015.3.13 第3版第4訂

一部改訂(新規6項目、削除21項目、改訂)

新規)IV. 吸入麻酔薬(1項目：デスフルラン), IX. 産科麻酔薬(1項目：スガマデクスナトリウム), X. 小児麻酔薬(1項目：デスフルラン), XI. ペイン(1項目：トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤), XII. その他(2項目：アルガトロバン、トラネキサム酸)

削除)III. 静脈麻酔薬(1項目：デクスメトミジン), IV. 吸入麻酔薬(1項目：ハロタン), VI. 筋弛緩薬・拮抗薬(1項目：バンクロニウム臭化物), VIII. 循環作動薬(1項目：トラゾリン塩酸塩), X. 小児麻酔薬(2項目：イソフルラン、スキサメニウム塩化物水和物), XI. ペイン[12項目：エスタゾラム、オキサゾラム、ジアゼパム、ゾピクロン、トリアゾラム、ニトラゼパム、ヒドロキシジシパモ酸塩(塩酸塩)、フルニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、プロチゾラム、桂枝加朮附湯エキス、ブシ(附子)末]

改訂)I. 催眠鎮静薬：オキサゾラム

p.8 (眠-4) 3) 使用法の(2)麻酔前投薬に、「ただし、添付文書上は体重50kgであれば100mgまで可ということではあるが、不眠時使用量が1回20mgまでであること、また臨床試験でも1日量60mgまでの投与実績しかないことに留意すべきである。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ジアゼパム

p.10 (眠-6) 1) 薬理作用の(2)薬効に「④催眠増強作用」を追加し、(3)薬物動態に解説文を追加した。2) 適応に、「(3)心身症(消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群)」「(9)その他：①痛みに伴う不安、不眠、②緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み、③急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠」を新たに追加し、(4)次の状態における痙攣の抑制：癲癇様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒に、使用法を追加した。

p.11 (眠-7) 4) 注意点(1)基本的注意点の②その他に、「g) 過剰投与の場合は、対症処置とともにフルマゼニル(0.2～1mg)を投与する。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.17 (眠-13) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応と3) 使用法を大幅に改訂した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ニトラゼパム

p.21 (眠-17) 2) 適応の「(1)不眠症」を「(1) 不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更した。4) 注意点の(1)基本的注意点の解説中、「転倒・転落²⁾や」を加えて「眠気、注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落²⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(4)副作用に、「眩暈、頭痛、脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ヒドロキシジシパモ酸塩、ヒドロキシジシパモ酸塩

p.22 (眠-18) 1) 薬理作用(1)作用機序に「②第1世代抗ヒスタミン薬はH₁受容体拮抗作用以外にも、中枢神経作用、抗嘔吐作用、抗コリン作用などを持つ。このため現在では抗アレルギー性疾患以外に使用されることが多く、ヒドロキシジシパモは鎮静薬、制吐薬としても使われている。」を追加した。2) 適応の解説中、「近年、頻尿・知覚過敏・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する原因不明の難治性疾患である間質性膀胱炎に対するヒドロキシジシパモの有用性が報告されており⁵⁾、ペインクリニック領域で有効な可能性がある。」を追加した。3) 使用法に、新たに「(1) 基本的注意」として、剤形や用量に関する説明を挿入し、元の(1)以降の番号にずらした。

p.23 (眠-19) (4)副作用の③に、「QT延長の原因がhERGチャネルの阻害であることが近年示唆されている¹¹⁾」を追加し、④として新たに「④稀ではあるが重篤な皮膚症状を伴う副作用として、急性汎発性発

疹性膿疱症¹²⁾、ヒビ症候群¹³⁾が報告されている。」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

p.25 (眠-21) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「ジアゼパムの約 10 倍¹⁾、ニトラゼパムの約 0.9 倍の力価を有し、副作用発現率はニトラゼパムの約 0.6 倍²⁾とされる。」に変更した。2) 適応 (1) 中の「不眠症」を「不眠症(特に、中途覚醒や早朝覚醒など睡眠の維持に問題のあるタイプの不眠症)」に変更し、(2) に「緩和ケアにおける鎮静⁴⁾」を追加した。3) 使用法 (2) 注射時に「緩和ケアにおける鎮静時」を追加した。4) 注意点の (1) 基本的注意点の解説中、「転倒・転落⁶⁾や」を加えて「眠気、注意力・集中力・反射運動神経の低下をきたすことがあるため、転倒・転落⁶⁾や自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。」のように変更した。(3) 副作用の①に「眩暈、脱力が生じる」を追加した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：フルマゼニル

p.27 (眠-23) 2) 適応 (2) 中の「～逆説反応の消失³⁾」を「～逆説反応の治療^{3,6)}」に変更し、新たに「(3) 意識障害の鑑別とベンゾジアゼピン中毒患者の診断と治療⁷⁾」を追加し、元の (3) 以降の番号をずらした。
p.28 (眠-24) 4) 注意点 (1) 基本的注意点②の a) 中の「手術または検査時に」を「手術または検査時、あるいは前投薬として」に変更した。(3) 副作用に、新たに「②冠動脈疾患患者で左室拡張終末期圧が上昇している場合には、さらに上昇する場合があります、少量から開始し、必要量を投与する¹⁹⁾。」を挿入し、元の②以降の番号をずらし、旧②中の「ICU 領域における高血圧症患者では～」を新③「高血圧症患者では～」に変更した。旧③中の「～興奮などがみられる～」を新④「～興奮や痙攣などがみられる～」に変更した。

改訂)I. 催眠鎮静薬：プロチゾラム

p.32 (眠-28) 4) 注意点 (1) 基本的注意点にあった「③併用注意」を移動して、「(9) 併用注意」とした。
p.33 (眠-29) 4) 注意点に、新たに「(6) 小児」を挿入し、元の (6) 以降の番号をずらした。

改訂)I. 催眠鎮静薬：ミダゾラム

p.38 (眠-34) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3) 薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。2) 適応に新たに「(5) 痙攣の治療」を追加した。3) 使用法は、元の (1)～(4) の内容を、「(1) 麻酔前投薬と全身麻酔の導入および維持²⁾」、「(2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静⁷⁾」、「(3) 局所麻酔時の鎮静²⁾」に整理するとともに解説を追加した。
p.39 (眠-35) 3) 使用法に、新たに「(4) 痙攣の治療」を追加した。元の 4) 注意点の (1)～(4) の内容を、(1)～(8) に整理するとともに内容を次のように変更した：「(1) 用量調節」を新たに追加して元の「(4) 高齢者」を吸収し、元の「(2) 禁忌」を (8) に移し、元の「②急性狭隅角緑内障のある患者」、「③重症筋無力症のある患者」、「⑤ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：インドメタシン

p.42 (痛-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。4) 注意点の内容を整理して並び替え、「(6) 小児」を削除した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ケトプロフェン

p.52 (痛-12) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態では、カプセル剤に関する内容を削除し、注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と 3) 使用法では、カプセル剤に関する内容を削除した。
p.53 (痛-13) 4) 注意点 (基本的注意点) の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：フェンタニルクエン酸塩

p.63 (痛-23) バッカル錠・舌下錠に関する内容を追加した。3) 使用法の末尾に、(4) 貼付剤による鎮痛、(5) バッカル錠、舌下錠による鎮痛、を追加し、この (4) と (5) の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂)II. 鎮痛薬・拮抗薬：ブプレノルフィン塩酸塩

p.69 (痛-29) 貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応で、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法に「(4) 貼付剤」を追加した。

改訂)III. 静脈関連薬：ケタミン塩酸塩

p.87 (静-2) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用の d) に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾」を追加した。(3) 薬物動態を変更した。2) 適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔お

および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1)以降を整理して並べ替えた。3) 使用法では、元の「(1)手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1)全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2)外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2)検査・処置時の鎮静」、「(3)プロポフォルとの併用による鎮静」、「(4)電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

- p.88 (静-3) 4) 注意点(1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。(2)薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3)禁忌の中にあった慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4)慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③痙攣および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5)副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢(悪夢など)、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム(0.15~0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用の d) その他を変更した。(6)高齢者では、「特に外来患者に対して、難治性疼痛の治療目的で投与する場合は十分に観察時間を設け、診察の後、帰宅を許可する。」を削除した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：ドロペリドール

- p.90 (静-5) 1) 薬理作用の(2)薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2) 適応(1)制吐作用を、「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」に変更した。(2)硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7~10)}。」のように変更した。3) 使用法(1)制吐薬の解説に、「小児(>2歳)では10μg/kgを静注する¹¹⁾。」を追加し、3文目にあった術後嘔気・嘔吐予防での使用法を「術後嘔気・嘔吐の予防には成人では1.0~1.25mgを麻酔投与前に静注する^{5,6,12)}。」のように変更した。
- p.91 (静-6) 4) 注意点(1) 基本的注意点の冒頭の解説に、「ドロペリドールは、用量依存性に傾眠傾向となる。」と「錐体外路症状や情動不安などの副作用には用量依存性が認められない¹²⁾。」を追加した。(2)QT延長とTdPの3段落目の後半、6行目以降を「その後、術後嘔気・嘔吐を研究する有識者から、術後嘔気・嘔吐に低用量(2.5mg未満)のドロペリドールが長く安全に使用されてきたこと、Black Box Warningの結論を導き出した統計解析に交絡因子が多いことなどの反論があった。米国FDAの麻酔・生命維持薬諮問委員会は、ドロペリドールの低用量使用は承認適応外であり、Black Box Warningに該当しないので、各医師の裁量に任せるとした¹⁹⁾。」に変更し、末尾に「嘔気・嘔吐予防目的でドロペリドール2.5mgを静注後に、プロポフォルで麻酔導入すると、QTcが延長するので注意する²⁰⁾」を追加した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：バルビツール酸

- p.93 (静-8) 3) 使用法(3)電気痙攣療法の際の麻酔では、参考文献を変更して内容を改訂した。後半の《Cuff method》の末尾に「痙攣脳波の持続時間は運動発作の持続時間より有意に長く、今日では脳波モニタリングは必須であると考えられているため^{12,13)}、cuff methodは必須のモニタリング法ではなくなりつつある。」を追加した。(4)痙攣重積症に対する治療では、中ほどにある使用法を「チオペンタールの場合、3~5mg/kgをボラス投与し、burst suppressionが得られるまで1~2mg/kgのボラス投与を2~3分の間隔で繰り返す。その後3~7mg/kg/hrの持続注入を24時間以上継続する。」のように変更した。

- p.93 (静-8) 3) 使用法(5)脳保護では、参考文献を変更して内容を改訂した。

改訂)Ⅲ. 静脈関連薬：プロポフォル

- p.96 (静-11) 3) 使用法(1)~(3)を箇条書きにして整理するとともに、(1)全身麻酔の導入および維持に「④プロポフォルには鎮痛作用、筋弛緩作用がないので、症例に応じてオピオイド(レミフェンタニル、フェンタニル)の全身投与、区域麻酔による鎮痛と、筋弛緩薬の投与を行う。」を追加した。

- p.97 (静-12) 4) 注意点(1) 基本的注意点に「⑩プロポフォル投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2)禁忌の「①本薬または本薬の成分(ダイズ油、卵黄レシチンなど)に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、

再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹⁰⁾。」を追加した。

改訂) IV. 吸入麻酔薬：セボフルラン

p.100 (吸-2) 1) 薬理作用 (2) 薬効③呼吸・循環器系への作用の2文目を「気道刺激性は少ない⁶⁾。」に変更し、末尾の1文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない⁸⁾。」に変更した。

改訂) IV. 吸入麻酔薬：イソフルラン

p.103 (吸-5) 1) 薬理作用 (2) 薬効②中枢神経作用のb) 脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の1文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

改訂) V. 局所麻酔薬：レボブピバカイン塩酸塩

p.135 (局-13) 1) 薬理作用 (2) 薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2) 適応 (3) 末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。3) 使用法 (3) 末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボブピバカイン(30mLまで)を投与する⁴⁾。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125～0.25%レボブピバカイン4～6mL/hr (PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

改訂) V. 局所麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.138 (局-16) 1) 薬理作用 (1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはブピバカインやレボブピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はブピバカインおよびレボブピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。

p.139 (局-17) 2) 適応に「(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。3) 使用法に「(3) 浸潤麻酔」を追加した。4) 注意点 (2) 血管内誤注入の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用で中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

p.144 (筋-4) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態を箇条書きにした。

p.145 (筋-5) 4) 注意点に「(1) 基本的注意点」を追加し、以降番号をずらした。(2) 禁忌の解説を「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」に変更した。(5) 高齢者では、元からあった内容を①とし、新たに「② PTCが1～2と深部遮断時にスガマデクス4mg/kgを投与した場合、TOF比0.9への回復は20～50歳では1.3分、70歳以上で3.6分であった¹⁰⁾。」を追加した。(6) 妊娠婦、授乳婦では、元の①の代わりに「①胎児への移行」として内容を変更し、元の②の代わりに「②母乳への移行」として内容を変更し、新たに「③催奇形性」を追加した。(8) 相互作用に、「①ステロイド環を有するステロイドホルモンとは複合体を形成しない¹³⁾。プロポフォール、チオペンタール、フェンタニル及びレミフェンタニルにはほとんど結合しない。」を追加した。元あった注釈「《注》本薬剤が2010年4月より市場販売され、～」を削除した。

改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ネオスチグミン酸メチル硫酸塩、ネオスチグミン臭化物

p.151 (筋-11) 3) 使用法 (1) 非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗で、元の1段落目を②と③に分け、③の筋弛緩効果の回復判定は内容を変更した。新たに「①本剤の投与は筋弛緩モニターによる回復または自発呼吸の発現を確認した後に行う。筋弛緩モニターを使用している場合には、尺側神経刺激下に母指内転筋反応でのTOFカウント：4以上を確認後に本剤を投与する⁵⁾。」を追加した。元の2段落目は④とした。

改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

p.153 (筋-13) 1) 薬理作用 (1) 作用機序の1段落目の末尾の2文を「筋収縮の阻害には、受容体の75%がベクロニウムで占拠される必要がある。ベクロニウムはアセチルコリンと競合し、正常の収縮を阻害する。」に変更した。(2) 薬効ならびに(3) 薬物動態では、バンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂) VII. 輸液・電解質液：アルブミン製剤

p.162 (輸-4) 3) 使用法の3段落目の中ほど、元あった「SAFE studyでは～見つけることが大切であると⁵⁾。」を削除した。

改訂) VII. 輸液・電解質液：輸液類〔晶質液、開始液(乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液)、維持液〕

p.182 (輸-24) ●維持液の) 薬理作用の冒頭を「いわゆる3号液。」から「絶食などに伴う水分の不足を補うための輸液。」に変更した。

改訂) VIII. 循環作動薬：アドレナリン

p.188 (循-6) 4) 注意点 (3) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔

薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている⁸⁾。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている⁸⁾。」に変更した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.200 (循-18) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%, 出血減少の有効率は 70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：エフェドリン塩酸塩

p.210 (循-28) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：ニカルジピン塩酸塩

p.235 (循-53) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の 2 文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂)Ⅷ. 循環作動薬：硫酸マグネシウム水和物

p.277 (循-95) 添付文書の改訂に伴い、2) 適応の冒頭の解説を「同じ硫酸マグネシウムであっても保険適応上は、切迫早産に対してはマグセント[®]注、子癇予防および治療には静注用マグネゾール[®]またはマグセント[®]注を用いる。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：アドレナリン

p.283 (産-5) 4) 注意点 (4) 慎重投与①で、「①ハロタン等の揮発性吸入麻酔薬」を「①揮発性吸入麻酔薬」に変更し、中ほどの「セボフルラン、イソフルランはハロタンに比べて安全とされている²³⁾。」を「揮発性吸入麻酔薬の中では、セボフルラン、イソフルランは比較的安全とされている²³⁾。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：アルプロスタジル、アルプロスタジルアルファデクス

p.287 (産-9) 1) 薬理作用 (2) 薬効①血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は 80%, 出血減少の有効率は 70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は 83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：イソフルラン

p.290 (産-12) 1) 薬理作用 (2) 薬効②中枢神経作用の b) 脳血流に元あったハロタンとエンフルランの数値を削除した。⑤循環器系への作用の末尾の 1 文を「心筋のアドレナリンに対する感受性を軽度高める。」に変更した。⑥肝臓への作用の解説中、ハロタンとエンフルランの表現を削除した。

p.291 (産-13) 3) 使用法の冒頭の解説を「産科領域では、前回帝王切開既往や胎児機能不全などの帝王切開時に使用されることもある。ただし様々な要素が胎児に影響を与える。」に変更した。4) 注意点 (4) 併用禁止薬物①アドレナリンの冒頭部より「ハロタンよりも心室性不整脈を惹起しにくい」を削除した。(5) 妊婦の最終段落を「2003 年に生後 7 日目のラットにイソフルラン 6 時間の麻酔が神経変性を増加させ、その後の脳の高次機能に影響を与えたという論文¹⁷⁾以降、ヒトに対する周産期・小児期の麻酔の安全性について議論が続いている。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：エフェドリン塩酸塩

p.293 (産-15) 2) 適応の冒頭の保険適応範囲を「注射剤では次の (1), (3), (4) が保険適応となる。」に変更した。3) 使用法 (1) 注射剤①の 2 文目を「1 アンプル (40mg/1mL) を生食 7～9mL にて希釈して、4～5mg/1mL の溶液として適宜 1～2mL 静注する。」に変更した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：オキシトシン

p.296 (産-18) 3) 使用法 (2) 帝王切開術ほかの①点滴静注法に、「一般的には、最初子宮が収縮し出血がコントロールできるまでは 200mU/min で開始した後、安定すれば回復室までは 5 分の 1～10 分の 1 に減量、その後中止する。帝王切開術に単回緩徐投与して有効な子宮収縮が得られるオキシトシンの必要量 (ED₉₀) は陣痛が発来していない妊婦では、0.35 単位²⁾、オキシトシンを用いた分娩誘発をしている妊婦では 2.99 単位であった³⁾。持続投与する場合の ED₉₀ は 0.29U/min であった⁴⁾。」を追加した。

p.297 (産-19) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に、「⑨循環器以外の副作用には、嘔気嘔吐、頭痛、フラッシングがある。」と「⑩新生児に対する副作用には痙攣、昏睡、高ビリルビン血症、網膜出血の報告もある」を追加した。

改訂)Ⅸ. 産科麻酔薬：ケタミン塩酸塩

p.298 (産-20) 1) 薬理作用 (1) 作用機序を変更した。(2) 薬効の「①麻酔・鎮痛作用」を「鎮痛作用は麻

酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。皮膚、筋肉、骨などの体性神経系の痛みに対し強い鎮痛作用を持ち、手術に必要な無痛状態が得られる。」に変更した。④その他の作用の d) に「最近の研究から、適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合、頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾」を追加した。(3) 薬物動態を変更した。2) 適応の冒頭の解説を「添付文書上、手術・検査および処置時の全身麻酔および吸入麻酔の導入に使用できる。検査・処置時や区域麻酔における鎮痛・鎮静にも使用される。」に変更し、(1) 以降を整理して並べ替えた。3) 使用法では、元の「(1) 手術、検査、および処置時の麻酔」は、「①投与量」の解説と「②注意事項」を削除し、「(1) 全身麻酔および吸入麻酔の導入」に変更した。元の「(2) 外科手術後の鎮痛、熱傷の処置時の鎮痛」を削除した。新たに「(2) 検査・処置時の鎮静」、「(3) プロポフォルと併用による鎮静」、「(4) 電気痙攣療法の際の麻酔」を追加した。

p.299 (産-21) 4) 注意点 (1) 基本的注意点の④を、元の「④ケタミンは、口腔内および気道分泌物を増加させ、気道閉塞・喉頭痙攣誘発の危険性因子となるため、分泌物抑制薬としてアトロピンの事前投与が推奨される。」から「④ケタミン投与後の有害事象として、筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため、アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。元あった「(2) 産科領域における注意点」は(7)に移動した。(2) 薬物相互作用で、元の「②β遮断薬」と「③急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3) 禁忌の中にあった慎重投与の「①急性・慢性アルコール中毒患者」と「②β遮断薬を使用中の患者」を(4) 慎重投与に移動し、以降の番号をずらした。「③癲癇および痙攣性疾患患者」を「③痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。(5) 副作用①重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので、咽喉頭に機械的刺激を与えると、喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚、鮮明な夢（悪夢など）、幻覚、譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に、男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが、ケタミン使用の数週間後まで再発（flashbacks）の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として、ジアゼパム（0.15～0.3mg/kg）などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する¹⁾。」のように変更した。②その他の副作用の d) その他を変更した。「(6) 高齢者」を新たに追加した。

p.300 (産-22) 4) 注意点 (7) 産科領域における注意点〔以前は(2)〕の②無痛分娩の末尾の 1 文を「したがって、有益性を吟味して、投与する際でも最低量を用いるべきである。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ジアゼパム

p.301 (産-23) 1) 薬理作用の (2) 薬効に「④催眠増強作用」を追加した。(3) 薬物動態の解説の末尾の 1 文を「鎮静薬として麻酔の導入や維持に用いられたが、最近ではより作用時間の短いミダゾラムが多く用いられる。」に変更した。2) 適応に、「(4) その他：①痛みに伴う不安、不眠、②緊張性頭痛、顎関節症、腰痛症などの筋緊張を伴う痛み、③急性痛、神経障害性痛、癌性痛に伴う不安、不眠」を新たに追加した。

p.302 (産-24) 4) 注意点に「(5) 相互作用」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：スキサメニウム塩化物水和物

p.310 (産-32) (5) 産科領域における注意点①胎盤通過性の冒頭の 1 文を「臨床使用量での胎盤通過性はほとんど認められない⁷⁾」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：セボフルラン

p.311 (産-33) 1) 薬理作用 (2) 薬効③呼吸・循環器系への作用の 2 文目を「気道刺激性は少ない¹⁰⁾」に変更し、末尾の 1 文を「セボフルラン単独麻酔中のカテコラミン投与による不整脈発生は揮発性吸入麻酔薬の中では比較的少ない¹²⁾」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：デスフルラン

p.315 (産-37) 1) 薬理作用の (1)～(3) を大幅に変更した。「(4) 胎盤透過性」は、4) 注意点 (4) 妊産婦、授乳患者への使用と重複していたため削除した。2) 適応を「全身麻酔の維持◆気道刺激性が強いいため、基本的に全身麻酔のマスク導入（小児では緩徐導入を含む）には適さない。」に変更した。3) 使用法を大幅に変更した。

p.316 (産-38) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に「⑩大気圧下のデスフルランの沸点は 22.8℃と低いため、投与の際には加熱装置を有するデスフルラン専用の気化器を使用する。」と「⑪乾燥した二酸化炭素吸着薬との相互反応により、麻酔回路内に一酸化炭素を発生しうするため、炭素吸収装置の交換をソーダライムの色の変化に関わらず、製品ガイドラインに従い交換する必要がある。」を追加した。(3) 副作用を大幅に変更した。(4) 妊産婦、授乳患者への使用①で、元あった「他の揮発性麻酔薬（ハロタン、イソフルラン、エンフルラン、セボフルラン）と同様に～」より、ハロタンとエンフルランを削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ドロペリドール

p.322 (産-44) 1) 薬理作用の (2) 薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2) 適応 (3) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・

嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局 (FDA) は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7~10)}。」のように変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ニカルジピン塩酸塩

- p.325 (産-47) 1) 薬理作用 (2) 薬効③冠血流増加作用の2文目を「冠盗血現象は起こさない。」に変更した。2) 適応 (1) 周術期の異常高血圧、高血圧緊急症の④他で、「妊娠中毒症」の表現を「妊娠高血圧症候群」に変更した。
- p.326 (産-48) 4) 注意点で、新たに「(2) 警告」として「脳出血急性期の患者や脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドライン^{30,31)}を参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。」を挿入し、以降番号をずらした。(4) 副作用に、「呼吸困難」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：バルビツール酸

- p.333 (産-55) 4) 注意点 (3) 妊婦の①の末尾の「昇圧薬としては $\alpha\beta$ 作用のバランスのとれたエフェドリンが今のところ推奨されている¹²⁾。」を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：フェンタニルクエン酸塩

- p.339 (産-61) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤を含む)」の頁を参照のこと。」を「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤 (パッチ剤) や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペイン の「フェンタニルクエン酸塩 (貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)」の頁を参照のこと。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プピバカイン塩酸塩

- p.344 (産-66) 3) 使用法 (2) 無痛分娩①硬膜外麻酔の投与例で元あった「0.1 ~ 0.125% プピバカイン～」を「0.0625 ~ 0.125% プピバカイン～」に変更した。②脊髄くも膜下麻酔+硬膜外麻酔の投与例で元あった「持続硬膜外注入として0.1% プピバカイン～」を「持続硬膜外注入として0.0625% プピバカイン～」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ブプレノルフィン塩酸塩

- p.346 (産-68) 1) 薬理作用 (3) 薬物動態②に「なお、この投与量では母体および胎児に対する副作用を認めず、新生児のアプガースコアや神経行動学的検査およびその後の哺乳力にも異常を認めていない⁶⁾。」を追加した。2) 適応を「(1) 帝王切開術の麻酔およびその補助鎮痛、(2) 術後鎮痛、(3) 分娩時鎮痛」に変更した。
- p.347 (産-69) 4) 注意点 (4) 妊産婦、授乳婦等に「⑥授乳中の婦人では、本剤が母乳中に移行する可能性があるため、有益性を吟味して慎重に投与する。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：プロポフォール

- p.349 (産-71) 1) 薬理作用 (2) 薬効の冒頭に解説として「催眠作用、鎮静作用、抗不安作用がある。鎮痛作用はない。」を追加した。
- p.350 (産-72) 4) 注意点 (1) 基本的注意点に「⑩プロポフォール投与後は、本薬の影響が完全に消失するまでは、呼吸・循環動態の監視を継続する。日帰り手術では自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないように患者に注意する。」を追加した。(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分 (ダイズ油、卵黄レシチンなど) に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹¹⁾。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ベクロニウム臭化物

- p.352 (産-74) 1) 薬理作用 (2) 薬効ならびに (3) 薬物動態では、パンクロニウムに関する内容を削除した。
- p.353 (産-75) 4) 注意点 (2) 産科領域における注意点の①の2文目にあった「現実にはほとんどの施設でベクロニウムが使用されており、」を削除した。②にあったパンクロニウムに関する内容を削除した。(3) 相互作用①筋弛緩薬間の相互作用のb)を削除した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ペンタゾシン、ペンタゾシン塩酸塩

- p.355 (産-77) 2) 適応の4)を「(4) 無痛分娩」に変更した。3) 使用法の(2)を「(2) 無痛分娩」に変更し、解説の2文目に「分娩直後の」を挿入して、「分娩時のペンタゾシン投与による分娩直後の新生児の呼吸抑制に備えて、」に変更した。
- p.356 (産-78) 4) 注意点 (3) 分娩時の投与の冒頭の説明を「出生直後に新生児に呼吸抑制があらわれることがあるので、新生児の蘇生ができる体制が必要である。」に変更した。①と②にあった「分娩時の鎮痛」を「無痛分娩」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ミダゾラム

- p.358 (産-80) 1) 薬理作用 (2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳

辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。(3) 薬物動態の①の解説を追加し、⑤を「⑤胎盤通過性、胎児循環への移行、乳汁中への移行が認められる。」に変更した。(3) 使用法は、I. 催眠鎮静薬の項と同じ内容とした。

p.359 (産-81) 元の4) 注意点の(1)～(2)の内容を、(2)～(7)に整理するとともに、「(1) 用量調節」を追加した。

p.360 (産-82) 4) 注意点に「(8) 禁忌」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.368 (産-90) 3) 使用法(5) 無痛分娩における使用①静注・筋注で、元の「局所麻酔」を「区域麻酔」に変更した。②硬膜外投与・脊髄くも膜下投与で、元の「～現在ではほとんど用いられない。」を「～現在ではあまり用いられない。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：硫酸マグネシウム水和物

p.375 (産-97) 1) 薬理作用(2) 薬効に「③産科領域においても、NMDA 受容体遮断効果ゆえ鎮痛効果を発揮する^{1～5)}」を追加した。2) 適応に「(6) 無痛分娩および帝王切開術時の鎮痛補助」を追加した。

p.376 (産-98) 3) 使用法に、「(3) 持続静注」、「(4) 脊髄くも膜下腔への投与」と「(5) 硬膜外腔への投与」を追加した。4) 注意点(1) 基本的注意点と副作用①で、マグセント注の効能追加について、「～、2013年3月の添付文書改訂で、マグセント[®]注の効能・効果に、重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制および治療が追加された。」と追加した。副作用について、⑪(イレウス)、⑫(横紋筋融解症)、⑬(低マグネシウム血症の解説)、⑭(高マグネシウム血症の対策)を追加した。(3) 相互作用に「⑥バルビツレート、催眠薬、麻酔薬◆併用により呼吸抑制を起こすことがある。」を追加した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：レボブピバカイン塩酸塩

p.378 (産-100) 1) 薬理作用(2) 薬効で、元あった「ただし、本邦では2008年10月の時点でまだ後者の適応がない。」を削除した。2) 適応(3) 末梢神経ブロックにあった「本邦では適応外である。海外で使用されている。」を削除した。「(4) 産科領域に関する適応」を削除した。3) 使用法(1) 硬膜外麻酔の中に、元あった「(4) 産科領域に関する適応」を移動した。

p.379 (産-101) 3) 使用法(3) 末梢神経ブロックの解説を「0.5%レボブピバカイン(30mLまで)を投与する⁴⁾。術後鎮痛などの持続投与としては、0.125～0.25%レボブピバカイン4～6mL/hr (PCAの併用も推奨される)を用いる。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：レミフェンタニル

p.383 (産-105) 3) 使用法(2) 経膈分娩時の鎮痛②の中で、元あった「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、母児への副作用の出現が少なく、局所麻酔への転向も5%と少なかったと報告されている²³⁾。」を「～持続投与量を0.1μg/kg/minまで漸増させる方法が、ボーラス量を1μg/kg/minまで漸増させる方法より母児への副作用の出現が少なかったと報告されている²³⁾。」に変更した。

改訂) IX. 産科麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.390 (産-112) 1) 薬理作用(1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはブピバカインやレボブピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中枢神経毒性や心毒性はブピバカインおよびレボブピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛(持続硬膜外投与)」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。また、ロピバカインの一部の適応外使用が保険診療として認められたことについての解説を追加した。

p.391 (産-113) 3) 使用法に「(3) 浸潤麻酔」を追加した。4) 注意点(2) 副作用e)の2文目を「これよりも低用量の局所麻酔薬使用中に中枢神経症状が出現するのは、かなり大量の局所麻酔薬が血管内に注入されたときに限られる。」のように変更した。

改訂) X. 小児麻酔薬：デクスメトミジン塩酸塩

p.414 (児-21) 添付文書の改訂に伴い、1) 薬理作用(2) 薬効、2) 適応と3) 使用法を大幅に改訂した。

p.415 (児-22) 4) 注意点に「(4) 高齢者」、「(5) 妊婦」を追加した。(6) 小児領域に関する注意点では、②以降を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬：ドロペリドール

p.417 (児-24) 1) 薬理作用の(2) 薬効の③の解説に「ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが、その作用時間は短い⁵⁾。」を追加した。2) 適応(1) 制吐作用の解説に「ドロペリドールの使用量は2.5mgを超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメタゾン8mgと併用する⁶⁾。」を追加した。(2) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の2文目を「米国食品医薬品局(FDA)は2001年12月に、2.5mgを超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し、ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した^{7～10)}。」のように変更した。

改訂) X. 小児麻酔薬：フェンタニルクエン酸

p.424 (児-31) 冒頭にあった「フェンタニルクエン酸塩の貼付剤(パッチ剤)」については、XI. ペインの「フェ

「フエンタニルケエン酸塩（貼付剤を含む）」の頁を参照のこと。」を「フエンタニルケエン酸塩の貼付剤（パッチ剤）や、バツカル錠、舌下錠については、XI. ペイン の「フエンタニルケエン酸塩（貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む）」の頁を参照のこと。」に変更した。2) 適応の「●フエンタニル貼付剤に関して」を改訂し、「●フエンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.425（児-32） 3) 使用法の末尾に、「(5) 貼付剤による鎮痛」, 「(6) バツカル錠、舌下錠による鎮痛」を追加し、この(5)と(6)の詳細に関しては、ペインの頁を参照するように案内文を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬：プロポフォール

p.431（児-38） 4) 注意点(2) 禁忌の「①本薬または本薬の成分（ダイズ油、卵黄レシチンなど）に対し過敏症の既往歴のある患者」に、解説として「本剤の投与により過敏症状を呈した患者では、再投与により症状が再発することがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液に過敏症の既往歴のある患者にも投与しない。」を追加した。

p.432（児-39） 4) 注意点(4) 副作用の②の末尾に「一方で卵アレルギー患者にはプロポフォールは安全に使用できるという報告もある¹⁴⁾。」を追加した。

改訂) X. 小児麻酔薬：ベクロニウム臭化物

p.435（児-42） 1) 薬理作用(2) 薬効では、パンクロニウムに関する内容を削除した。

改訂) X. 小児麻酔薬：ミダゾラム

p.441（児-48） 1) 薬理作用(2) 薬効を「鎮静作用、睡眠作用、麻酔増強・筋弛緩作用、抗痙攣作用、大脳辺縁系に対する抑制作用を持つ。」に変更した。

改訂) X. 小児麻酔薬：ロピバカイン塩酸塩

p.455（児-62） 1) 薬理作用(1) 作用機序に、「ただし、臨床的に同じ麻酔効果を発現するには、ロピバカインはブピバカインやレボブピバカインに比較して1.3～1.5倍の用量が必要である。等用量を投与する場合には、ロピバカインの中樞神経毒性や心毒性はブピバカインおよびレボブピバカインよりも低いと考えるべきである。」を追加した。2) 適応に「(3) 術後鎮痛（持続硬膜外投与）」と「(4) 浸潤麻酔」を追加した。

改訂) XI. ペイン：アセトアミノフェン

p.459（ペ-3） 冒頭にトラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(3) 薬物動態①吸収の1文目を「吸収は良好で、生物学的利用率は非常に高い(60～98%).」に変更した。2) 適応(1)に「変形性関節症」を追加した。(3)小児科領域の解熱・鎮痛の表中の長所9)を「9)ライ症候群発症の危険率が低い。」に変更した。

p.460（ペ-4） 4) 注意点(1) 基本的な注意点③の1文目の末尾を「～最も多い薬物であることは忘れてはならない。」から「～最も多い薬物である。」に変更した。(5) 妊婦②の末尾を「～記載されていることも忘れてはならない。」から「～記載されている。」に変更した。

改訂) XI. ペイン：インドメタシン

p.461（ペ-5） 1) 薬理作用(2) 薬効で、「抗炎症・鎮痛作用とともに、～」を「抗炎症・鎮痛・解熱作用とともに、～」に変更した。2) 適応(1)カプセル、坐剤の①で「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

改訂) XI. ペイン：ケトプロフェン

p.466（ペ-10） 1) 薬理作用(3) 薬物動態では、カプセル剤に関する内容を削除し、注射剤とテープ剤について大幅に改訂した。2) 適応と3) 使用法では、カプセル剤に関する内容を削除した。

p.467（ペ-11） 4) 注意点(基本的注意点)の②を「②慎重投与」、③を「③併用注意」として箇条書きに整理した。(3) 副作用の③と④を箇条書きに整理した。元あった「⑤術後痛に対して使用した場合、～」を削除した。

改訂) XI. ペイン：セレコキシブ

p.472（ペ-16） 2) 適応で、元あった(2)と(3)を合わせて(2)とし、「(3)手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。3) 使用法に、「(3)手術後、外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛」を追加した。

改訂) XI. ペイン：トラマドール塩酸塩

p.481（ペ-25） 冒頭にトラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン合剤の頁の案内を掲載した。1) 薬理作用(1) 作用機序と(2) 薬効を大幅に改訂した。(3) 薬物動態は、①吸収と②代謝・排泄とに整理しなおした。2) 適応の「(2) 術後痛」を「(2) 術後痛（注射剤のみ）」に変更した。(3)を「(3) 慢性痛⁷⁸⁾（経口剤のみ）」に変更し、解説も変更した。3) 使用法では、元あった(1)筋注、(2)皮下注、(3)硬膜外投与を「(1)注射剤」にまとめ、新たに「(2)経口剤」を追加した。

p.482（ペ-26） 4) 注意点(1) 基本的注意点では、元あった①と②を、①のa)とb)に整理し、新たに「②退薬症候¹³⁾」、「③乱用・依存¹⁴⁾」、「④セロトニン症候群」、「⑤CYP2D6の遺伝子多型」を追加した。2) 禁忌に、「④アルコール、睡眠薬、鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬または向精神薬による急性中毒患者（中樞神経抑制及び呼吸抑制を悪化させることがある）」、「⑤モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者、または投与中止後14日以内の患者」、「⑥治療により十分な管理がされていない癲癇患者（症状が悪化するこ

とがある。」を追加した。元あった「(3) 慎重投与」は削除した。(3) 副作用では、①に「トラマドール製剤の処方開始にあたっては、副作用の予防対策として制吐剤、緩下剤の併用や少量からの投与開始などが考慮されるべきである。」を追加した。(4) 高齢者では、「さらに、75 歳以上の高齢者では、本薬の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強することがあるので、1 日 300mg を超えないことが望ましいとされている。後期高齢者(75 歳以上)では前期高齢者(65 歳以上 75 歳未満)に比べ、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量が 30 ~ 50% 増加し、 $t_{1/2}$ 、 β 及び MRT が約 1 時間遷延していたとされている。」を追加した。「(5) 妊婦」を追加した。(6) 小児では、元あった①を、「①十分な経験がないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。投与する際には、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行う。」と「②体重 25kg 未満の小児に対しては注射剤を用いて少量から投与する。」に変更した。

改訂) XI. ペイン：フェンタニルエン酸塩(貼付剤・バツカル錠・舌下錠を含む)

p.491 (ペ-35) 1) 薬理作用 (2) 薬効の④を「④フェンタニル注射液は、麻酔時、術後鎮痛や癌性痛治療に使用されている。呼吸状態のモニタリング下であれば硬膜外投与も可能である³⁾。」に変更した。(3) 薬物動態の④として、貼付剤に関する内容を追加した。2) 適応では、「●フェンタニル貼付剤に関して」を変更し、「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠に関して」を追加した。

p.492 (ペ-36) 3) 使用法の「●フェンタニル貼付剤の使用法」では、1 日用製剤に関する内容を追加した。新たに「●フェンタニルバツカル錠、舌下錠の使用法」を追加した。

改訂) XI. ペイン：モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩

p.499 (ペ-43) 2) 適応を、箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：ブプレノルフィン塩酸塩

p.507 (ペ-51) 2) 適応の冒頭に「ブプレノルフィン塩酸塩は、注射剤、坐剤と経皮吸収貼付剤で販売されている。剤形によって適応が異なる。」を追加し、元の「(1) 各種癌、心筋梗塞症における鎮痛」を「(1) 各種癌における鎮痛」と「(2) 心筋梗塞症における鎮痛」に分割するとともに「(5) 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な変形性関節症ならびに腰痛症に伴う慢性痛における鎮痛」を追加し、それぞれ剤形による適応を示した。3) 使用法の冒頭の解説に、「貼付剤にはそれぞれ 5, 10, 20mg の製剤がある。以前に、口腔内貼付薬の開発が行なわれていたが、現在、開発が中止されている。」を追加した。「(4) 貼付剤」を追加した。4) 注意点 (2) 副作用に元あった「⑦他剤との併用注意」を「(3) 併用注意」に移動した。元あった「⑧その他副作用を認めた場合は、中止など適切な処置を行う。」を削除した。

改訂) XI. ペイン：アミトリプチリン塩酸塩

p.511 (ペ-55) 1) 薬理作用を全体的に大幅に改訂した。2) 適応の (3) を「(3) 神経障害性痛⁷⁾、線維筋痛症⁷⁾ ◆本邦では保険適応外である。」に変更した。3) 使用法 (3) 神経障害性痛の解説に「本薬はさまざまな神経障害性痛に対して鎮痛効果が報告されているが⁷⁾、本邦では保険適応外使用である。副作用発現を防止するために、少量からの内服開始が推奨される。」を追加した。4) 注意点の (1) 基本的注意点を箇条書きに整理した。

改訂) XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

p.518 (ペ-62) 2) 適応の、元あった (2) と (3) の順番を入れ替え、(3) 線維筋痛症と (4) 腹圧性尿失禁の解説としてそれぞれ「本邦では保険適応外である。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ノルトリプチリン塩酸塩

p.521 (ペ-65) 1) 薬理作用 (1) 作用機序に「②鎮痛作用」を追加した。(2) 薬効に「鎮痛作用」を追加した。2) 適応に「(2) 神経障害痛(特に帯状疱疹後神経痛と糖尿病性神経痛、急性期帯状疱疹痛)⁵⁾」を追加した。3) 使用法を大幅に改訂した。4) 注意点 (1) 基本的注意点に、④～⑩を追加した。

改訂) XI. ペイン：フルボキサミンマレイン酸塩

p.527 (ペ-71) 4) 注意点 (1) 基本的注意点「⑤高血圧のある患者では高血圧クリーゼがあらわれることがあるので注意を要する。」を追加した。(7) 小児に「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大鬱病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

p.530 (ペ-74) 4) 注意点 (6) 小児に「②海外で実施された大鬱病性障害などの精神疾患を有する患者を対象とした本薬を含む複数の抗鬱薬の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗鬱薬投与群でプラセボ群と比較して高かった。」と「③類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大鬱病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大鬱病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。」を追加した。

改訂) XI. ペイン：トピラマート

p.541 (ペ-85) 2) 適応に「(2) 片頭痛³⁾◆本邦では保険適応外である。」と「(3) 神経障害性痛◆特に有痛性糖尿病性ニューロパチー⁴⁾, 三叉神経痛⁵⁾に対する有効性が報告されている。しかし, 神経障害性痛に対しての有効性は低いとするメタアナリシス^{6,7)}もあり, 現在のところ神経障害性痛に対する推奨度は高くない。本邦では保険適応外である。」を追加した。3) 使用法の(1) 癲癇に「② 2歳以上の小児」を追加し, 「(3) 神経障害性痛 (特に有痛性糖尿病性ニューロパチー, 三叉神経痛) に対する鎮痛」を追加した。4) 注意点(3) 高齢者に「トピラマートは主として腎排泄であり, 高齢者では腎機能が低下している場合が多いので留意する必要がある。」を追加した。

p.542 (ペ-86) 4) 注意点(5) 小児で, 元あった「～幼児または小児～」を「～幼児, 小児(2歳未満)～」に変更した。

改訂) XI. ペイン: プレガバリン, ガバペンチン

p.548 (ペ-92) 頁のタイトルを「ガバペンチン, プレガバリン」から「プレガバリン, ガバペンチン」に変更し, 掲載順をXI. ペイン 6. 抗痙攣薬の1番目から7番目に移動した。1) 薬理作用(1) 作用機序の中で, 元あった「～抗痙攣作用を発現すること～」を「～抗痙攣作用および鎮痛作用を発現すること～」に変更した。(2) 薬効に「① プレガバリン」を追加した。(3) 薬物動態では, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加した。2) 適応と3) 使用法は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。

p.549 (ペ-93) 4) 注意点は, 全体にわたりプレガバリンに関する内容を追加し, 大幅に変更した。元あった「(5) プレガバリン」は削除した。

改訂) XI. ペイン: ケタミン塩酸塩

p.558 (ペ-102) 1) 薬理作用(1) 作用機序を, 他の領域と同じとなるように変更した。(2) 薬効① 麻酔・鎮痛作用の解説の冒頭に「鎮痛作用は麻酔作用より少ない投与量で発現する³⁾。」を追加した。④ そのたの作用のd)に「最近の研究から, 適切な呼吸管理のもとにケタミンを使用する場合, 頭蓋内圧上昇は認められないと報告されている⁴⁾。」を追加した。(3) 薬物動態を, 他の領域と同じとなるように変更した。4) 注意点(1) 基本的注意点の④を「④ ケタミン投与後の有害事象として, 筋緊張の亢進と嘔気・嘔吐が高頻度に認められる。喉頭痙攣や口腔・気道分泌物の増加は稀であるため, アトロピンの事前投与は必ずしも必要ない³⁾。」に変更した。

p.559 (ペ-103) (2) 薬物相互作用で, 元の「② β 遮断薬」と「③ 急性・慢性アルコール中毒患者」を削除した。(3) 禁忌の中にあった慎重投与の「① 急性・慢性アルコール中毒患者」と「② β 遮断薬を使用中の患者」を(4) 慎重投与に移動し, 以降の番号をずらした。「③ 癲癇および痙攣性疾患患者」を「③ 痙攣発作の既往歴のある患者」に変更した。

p.560 (ペ-104) (5) 副作用① 重大な副作用 a) 急性心不全を「急性心不全があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 適切な処置を行うこと。」のように変更した。c) 痙攣に元あった「ケタミンによる麻酔時には咽喉頭反射が維持されているので, 咽喉頭に機械的刺激を与えると, 喉頭痙攣を生じることがある。」を削除した。d) 覚醒時反応の内容を「浮遊感覚, 鮮明な夢(悪夢など), 幻覚, 譫妄状態などが出現する。これらの現象は小児より成人に, 男性より女性に多いとされている^{1,2)}。悪夢や幻覚は覚醒により消失するが, ケタミン使用の数週間後まで再発(flashbacks)の報告がある¹⁾。覚醒時反応の予防として, ジアゼパム(0.15～0.3mg/kg)などのベンゾジアゼピン系鎮静薬やバルビツール酸系鎮静薬を併用投与する¹⁾。」のように変更した。② その他の副作用のd)その他を変更した。

改訂) XI. ペイン: バクロフェン

p.580 (ペ-124) 2) 適応(1) 脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺の改善② 持続髄腔内投与に「c) 本邦で適応症ではないものの三叉神経痛に対して小規模な臨床試験が行われ, バクロフェン単独使用によって発作回数が減少したことが示されている。エビデンスレベルは低いがカルバマゼピンに抵抗性の三叉神経痛に対してバクロフェンの追加療法が推奨される可能性がある。」を追加した。

改訂) XI. ペイン: アルプロスタジル, アルプロスタジルアルファデクス

p.583 (ペ-127) 1) 薬理作用(2) 薬効① 血圧低下作用の後半にあった「臨床試験 350 例において低血圧麻酔における血圧下降の有効率は80%, 出血減少の有効率は70%, 術中異常高血圧における血圧下降度の有効率は83%であった^{4,5)}。」を削除した。

改訂) XI. ペイン: デクスメトミジン塩酸塩

p.593 (ペ-137) 添付文書の改訂に伴い, 2) 適応と3) 使用法を大幅に改訂した。

改訂) XI. ペイン: A型ボツリヌス毒素

p.604 (ペ-148) 2) 適応の末尾の1段落を「その他, 種々の消化管疾患, 前立腺肥大症, 月経痛の緩和, 陰部痛, 骨盤底筋群の痛み, 神経障害性疼痛, 虚血性潰瘍の治療, 腫瘍(血管を拡張させ, 血流を増やすことで放射線療法の効果を高め, 抗瘍薬の腫瘍組織への移行を促進), 血管運動性鼻炎, 神経障害性疼痛疾患(三叉神経痛, 帯状疱疹後神経痛, 幻肢痛, 手根管症候群など)に試されている³⁾。」に変更した。

改訂) XI. ペイン: ビスホスホネート系製剤(エチドロン酸ナトリウム, アレンドロン酸ナトリウム水和物, リセドロ

ン酸ナトリウム水和物, パミドロン酸二ナトリウム, インカドロン酸二ナトリウム, ゴレドロン酸水和物)

p.604 (ペ-148) 頁タイトルに「ゴレドロン酸水和物」を追加した。

p.605 (ペ-149) 4) 注意点(3) 副作用に「①上部消化管障害(十二指腸潰瘍, 胃潰瘍)」, 「③低カルシウム血症」, 「④肝機能障害, 黄疸」を追加し, 順番を変更した。「(7)その他」を追加した。

改訂) XII. その他: ドロペリドール

p.640 (他-22) 1) 薬理作用(2) 薬効③を「③ドロペリドールは制吐作用を持つが, 鎮痛作用はないと考えられている。2.5mg 未満の少量で, 嘔気・嘔吐の予防および治療に用いられている^{3,4)}。ドロペリドールの術後嘔気と術後嘔吐の予防効果は同等であるが, その作用時間は短い⁵⁾。」に変更した。2) 適応に元あった「(1) 嘔気・嘔吐」を「(1) 制吐作用」に変更し, 解説に「ドロペリドールの使用量は 2.5mg を超えない。術後嘔気嘔吐ハイリスク群ではデキサメサゾン 8mg と併用する⁶⁾。」を追加した。(2) 硬膜外微量オピオイド注入の際の嘔気・嘔吐の予防の 2 文目を「米国食品医薬品局 (FDA) は 2001 年 12 月に, 2.5mg を超えるドロペリドールの使用に関して警告文を発出し, ドロペリドールの適応を制吐薬のみに限定した⁷⁻¹⁰⁾。」のように変更した。3) 使用法に元あった「(1) 嘔気・嘔吐」を「(1) 制吐薬」に変更した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.648 (他-30) 2) 適応(11) 外科手術関連②にあった「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.649 (他-31) 3) 使用法(4) を「(4) 細菌性ショック」から「(4) 敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾロン, メチルプレドニゾロン酢酸エステル, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(ステロイド)

p.652 (他-34) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の 2 文目を「ヒドロコルチゾン 20mg は, プレドニゾロン 5mg, メチルプレドニゾロン 4mg, デキサメサゾン 0.75mg と同等である。」に変更した。2) 適応(1) 急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。3) 使用法(1) 急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.653 (他-35) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: アドレナリン

p.675 (他-57) 4) 注意点(2) 禁忌の①からハロタンに関連する内容を削除した。

改訂) XII. その他: ヒドロコルチゾン, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.685 (他-67) 2) 適応(11) 外科手術関連②にあつた「細菌性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

p.686 (他-68) 3) 使用法(4) を「(4) 細菌性ショック」から「(4) 敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: メチルプレドニゾロン, メチルプレドニゾロン酢酸エステル, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(気管支拡張薬)

p.693 (他-75) 1) 薬理作用(3) 薬効②抗炎症作用の 2 文目を「ヒドロコルチゾン 20mg は, プレドニゾロン 5mg, メチルプレドニゾロン 4mg, デキサメサゾン 0.75mg と同等である。」に変更した。

p.694 (他-76) 2) 適応(2) 急性循環不全の中にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

3) 使用法(2) 急性循環不全②を「②感染性ショック」から「②敗血症性ショック」に変更した。

p.695 (他-77) 4) 注意点(1) 基本的注意点③にあつた「感染性ショック」を「敗血症性ショック」に変更した。

改訂) XII. その他: インスリン

p.698 (他-80) 2) 適応(2) 重症患者の血統調節の末尾にあつた「～最近のガイドラインでは, 目標値を 150mg/dL 未満に抑えることが推奨されている。」を「～最近のガイドラインでは, 目標値を 180mg/dL 未満に抑えることが推奨されている。」に変更した。

2016.3.25 改訂) X. 小児麻酔薬: プロポフォール

P430 (児-37) (4) 小児領域における薬物動態に「③ 3～26 ヶ月の乳幼児 41 人に対してセボフルラン吸入による導入後, セボフルラン吸入を中止してレミフェンタニル 0.26 μ g/kg/min 投与下に, プロポフォールを 2.5mg/kg ボーラス投与に引き続き 8mg/kg/hr の一定速度で平均 99 分間持続静注した研究で, ボーラス投与 5 分後から投与終了までの動脈血漿濃度は 2～4 μ g/mL の範囲に収まった。」を追記, 文献 8) を追記した。次の文書に④を追記し「このような」を削除, 文末の「クリアランスが早い」ため蓄積作用は少ないと考えられている。」を「context-sensitive half time は成人より長く, 投与中止から覚醒までに要する時間は延長する」に変更した。

P430 (児-37) 2) 適応の「(1) 全身麻酔の導入および維持」を「(1) 小児の全身麻酔の導入および維持(周

術期管理の一環として手術室から継続する数時間程度の集中治療室における全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静、および集中治療室で小児に対する検査および処置時の全身麻酔維持としての人工呼吸中の鎮静を含む」と追記した。

P431 (児-38) 3) 使用法(1)全身麻酔の導入 ①の文献8)を文献9)に変更した。3) 使用法(1)全身麻酔の導入 ②の文献9)を文献10)に変更した。3) 使用法(2)全身麻酔の維持の文献10)を文献11)に変更し、文末に「ここに示す投与方法は2時間程度の短時間の全身麻酔におけるものであることに留意する。」を追記した。3) 使用法(2)全身麻酔の維持の②の文献11)を文献12)に変更し、「ただし、この結果は数時間程度のプロポフォール投与における血中濃度測定の結果から導き出された4時間を上限とする薬物動態シミュレーションによるものであり、8時間を超えるような長時間投与時の血中濃度を保証するものではないことに留意する。」を追記した。3) 使用法(2)全身麻酔の維持③の文献12)を文献13)に変更した。4) 注意点(1)基本的注意点⑦の2行目「1 アンブルを複数の患者に使用しない。本薬の投与に使用した注射器、チューブ類および残液は投与開始12時間後で廃棄する。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類および本薬を使用する」に変更した。4) 注意点(1)基本的注意点⑨の3行目「リドカイン(20mg)」を「リドカイン(0.5～1mg/kg)」に変更し、文献13)を文献14)に変更した。4) 注意点(4)副作用②の文献14)を文献15)に変更した。4) 注意点(4)副作用③の文献15)を文献16)に変更した。4) 注意点(4)副作用④を「④プロポフォールによる鎮静後に乳酸アシドーシスを発症し、治療抵抗性の徐脈の発現と不全収縮(心静止)に至る症例の報告がみられており、プロポフォール注入症候群(propofol infusion syndrome: PRIS)と名付けられた¹⁷⁾。詳細な発生機序は不明だがミトコンドリアにおける脂質代謝障害に基づく機序が示唆されている^{18,19)}。この症候群が提唱された端緒は小児へのプロポフォールの長期使用であり、このため添付文書には小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静に本薬を使用しないこととされている。医学的には、投与対象(小児)と投与目的(集中治療における人工呼吸中の鎮静)で一律に禁忌とするよりも、PRIS発症のリスクとして考えられている要因、すなわち高用量・長時間の投与、小児、頭部外傷、けいれん重積、上気道感染、カテコラミン投与、ステロイド投与、糖摂取不足など^{17,18)}を、慎重投与の対象とするのが妥当かもしれない。換言すれば、本薬の適応とされている全身麻酔での使用にあたっては、小児では体重あたりの投与量が成人と比較して多量になるため、特に長時間の麻酔においては他の鎮静薬などと組み合わせるなどして、プロポフォール総投与量の低減をはかることが望ましい。」に変更し、「⑤小児への本剤投与が概ね24時間を超過する場合は、通常のモニタリングに加えて、V1-3の前胸部誘導モニタリング(PRIS発症時に高率に認められるBrugada型ST上昇²⁰⁾を検出するため)あるいは12誘導心電図モニタリング、動脈血液ガス分析(電解質を含む)、血中乳酸値、中性脂肪値、血中クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)値²¹⁾、腎および肝機能値、血中・尿中ミオグロビン値等を定期的に測定・評価し、PRISの早期徴候を見逃さない対策が必須である。本剤の長時間投与では本剤の投与速度を4mg/kg/hr以下に制限し、適切な糖負荷(6-8mg/kg/min)²²⁾をはかる。小児への本剤投与は投与速度にかかわらず最長でも48時間を超えるべきでない。」と「⑥PRISの徴候を認めた場合は本剤の投与を直ちに中止して呼吸・循環の安定化に努め、アシドーシスの是正、電解質補正などの対症療法を行う。機械的循環補助(ECMO)や血液濾過、血漿交換による救命例が報告されている^{23,24)}。」を追記した。

2016.8.19 改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：スガマデクスナトリウム

P145 (筋-5) MSD 株式会社からの『アナフィラキシーと報告された副作用の発現状況(2016年1月31日現在)』を受けて、4) 注意点(4)副作用の1行目「(頻度不明、しかし2013年1月31日現在のMSD株式会社社内調査結果によると、発現頻度は約2.9例/10万人と推定されている)」を、「(正確な頻度は不明である。なおMSD株式会社社内調査結果による最新の発現頻度は、会員専門ページ<https://member.anesth.or.jp/App/login.aspx>に記載。)」に変更した。添付文書の変更に伴い、「心停止、高度徐脈(頻度不明)が挙げられている。」を「心停止、高度徐脈、心室細動、心室頻拍、冠動脈攣縮(頻度不明)が挙げられている。」に変更した。

改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ベクロニウム臭化物

P154 (筋-14) 添付文書の変更に伴い、4) 注意点(1)基本的注意点②「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガマデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4) 注意点(2)相互作用①筋弛緩薬間の相互作用c)の文面を全面削除した。

P155 (筋-15) 添付文書の変更に伴い、4) 注意点(8)に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

改訂) VI. 筋弛緩薬・拮抗薬：ロクロニウム臭化物

P157 (筋-17) 添付文書の変更に伴い、4) 注意点(1)基本的注意点③「抗コリンエステラーゼ薬」を「スガ

マデクスまたは抗コリンエステラーゼ薬」に変更し、4) 注意点(5)薬力学・薬物動態学に影響を及ぼす病態・疾患④神経筋疾患に、「筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う¹²⁾。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しない。」を追記した。

P158 (筋 -18) 5) 参考文献に、12) de Boer HD, Shields MO, Booij LH : Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. Eur J Anaesthesiol 2014 ; 31 : 715-721 (II -c)を追記した。

改訂)X. 小児麻酔薬：抱水クロラル

P440 (児 -47) 4) 注意点(1) 基本的注意点を次のとおり、加筆訂正、順番の入れ替えをした。

①を③に移動し、「留意する」を加筆。②を④に移動。③の最後を②に移動、前半は⑤に移動。④は⑦に移動し、後半を訂正。⑤の前半の心電図を削除し⑧に移動し、American 以下は①に移動。⑥は変更なし。⑦は⑩に移動。帰宅条件を⑨に加筆した。また、加筆訂正、順番の入れ替えに伴い参考文献のリストを変更した。

2016.11.25 改訂)I. 催眠鎮静薬：フルニトラゼパム

P25 (眠 -21) 4) 注意点(3)副作用の①「呼吸抑制、依存性、過鎮静、興奮、眩暈、脱力が生じる。頻度は不明。」を「無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下 (0.1 ～ 5%未満)：気道を確保し換気をはかる準備をしておくこと。投与中はパルスオキシメーターや血圧計を用いて、呼吸および循環動態の観察を行うこと。」とし、「②錯乱(0.1%未満)」を追記した。4) 注意点(6)小児の末尾に「低出生体重児、新生児に使用する場合には添加剤として含有しているベンジルアルコールの投与による中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)の報告がある。」を追記した。

P26 (眠 -22) 頁の末尾に「(2016 年 3 月にフルニトラゼパム注射剤 適正使用に関するお願い - 呼吸抑制 - が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により製造販売元から改訂された。)」を追記した。

2017.2.27 改訂)XI. ペイン：デュロキセチン塩酸塩

P520 (ペ -63) 4) 注意点(1) 基本的事項に②として「眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。」を追加した。

改訂)XI. ペイン：ミルナシプラン塩酸塩

P530 (ペ -72) 4) 注意点(1) 基本的注意点③「眠気、眩暈等が起こることがあるので、本薬投与中の患者には、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないこと。」を、「眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。」に変更した。

以上

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版

執筆者一覧 (I章~XII章、五十音順)

四十物 摩呼

赤田 隆
浅賀 健彦
東 俊晴
足立 健彦
足立 裕史
安部 和夫
天笠 澄夫
有田 英子
石川 源
石原 弘規
井関 雅子
伊波 寛
入駒 慎吾
岩坂 日出男
岩崎 達雄
岩出 宗代
岩永 康之
植木 正明
上園 晶一
上野 博司
上原 博和
上山 博史
魚川 礼子
牛島 一男
内野 博之
宇野 武司
近江 禎子
大瀧 千代
大西 幸
大橋 弥生
近江 明文
岡田 尚子
岡本 浩嗣
奥 格
奥田 泰久
奥谷 龍
奥富 俊之
小田 利通
小田 裕
小野 和身
小野 健二

表 圭一

貝沼 関志
香川 哲郎
垣花 泰之
角山 正博
片桐 美和子
片山 浩
加藤 孝澄
加藤 正人
加藤 里絵
香取 信之
金谷 憲明
上農 喜朗
狩谷 伸享
川井 康嗣
川口 昌彦
川崎 孝一
川名 信
川人 伸次
川股 知之
川真田 樹人
河村 真
河本 昌志
菊地 博達
北口 勝康
北島 治
北島 敏光
北畑 洋
北原 雅樹
木内 恵子
行田 泰明
金 信秀
具志堅 隆
蔵谷 紀文
栗田 昭英
小出 康弘
合谷木 徹
小坂 誠
小谷 透
五藤 恵次
小林 康夫
小林 佳郎

佐倉 伸一

佐多 竹良
佐竹 佳菜子
佐藤 薫
佐藤 二郎
佐藤 哲文
讃井 将満
讃岐 美智義
三部 徳恵
重見 研司
信太 賢治
柴田 康之
島本 博子
謝 慶一
生野 慎二郎
秦 恒彦
須加原 一博
鈴木 昭広
鈴木 尚志
鈴木 孝浩
鈴木 康之
角倉 弘行
住谷 昌彦
瀬尾 勝弘
祖父江 和哉
多賀 直行
高倉 康
高田 研
高橋 徹
高畑 治
田上 恵
瀧浪 将典
竹内 護
竹田 清
武田 吉正
多田 恵一
多田羅 恒雄
田中 聡
田中 基
谷口 美づき
谷口 由枝
谷西 秀紀

田村 和美

中條 浩介
中馬 理一郎
津崎 晃一
土田 英昭
坪田 信三
土井 松幸
戸田 雄一郎
富山 芳信
中川 智永子
長崎 剛
仲宗根 正人
永田 悦朗
中塚 秀輝
中畑 克俊
中村 清哉
長槽 巧
成瀬 智
南波 まき
西江 宏行
西川 幸喜
西川 俊昭
仁科 かほる
西部 伸一
西村 欣也
西村 渉
西脇 公俊
野萱 純子
野口 いづみ
野口 純一
野村 実
橋口 さおり
花崎 元彦
馬場 洋
林 英明
林 行雄
林 玲子
林田 眞和
原 哲也
樋口 秀行
広木 公一
廣田 和美

福光 一夫

富士原 秀善
古瀬 晋吾
古屋 敦司
堀本 洋
前川 信博
増田 純一
増田 豊
松三 昌樹
松本 美志也
水嶋 章郎
水野 圭一郎
溝上 真樹
溝渕 知司
光畑 裕正
宮坂 勝之
武藤 理香
室園 美智博
森 芳映
森松 博史
森本 康裕
矢数 芳英
安田 善一
山蔭 道明
山口 修
山口 重樹
山崎 光章
山崎 裕
山田 達也
山田 芳嗣
山本 健
山本 達郎
結城 公一
横尾 倫子
横山 正尚
萬 知子
渡邊 美貴