電子診療録へのスタンプ貼付によるベンゾジアゼピン受容体作動薬減薬の取り組みとその評価

進 健司,^{a,b} 小林大介,^{*,a} 川尻雄大,^a 猪狩圭介,^c 光安博志,^c 村上智哉,^c
堤 一樹,^c 金澤康範,^b 神村英利,^d 島添隆雄^a

Effect of Digital Labels on Electronic Medical Records for Reducing
the Use of Benzodiazepine Receptor Agonists

Kenji Shin,^{a,b} Daisuke Kobayashi,^{*,a} Takehiro Kawashiri,^a Keisuke Ikari,^c Hiroshi Mitsuyasu,^c
Tomoya Murakami,^c Kazuki Tsutsumi,^c Yasunori Kanazawa,^b Hidetoshi Kamimura,^d and Takao Shimazoe^a
^aDepartment of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University;
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan; ^bDepartment of Pharmacy, Iizuka Hospital; 3-83 Yoshio-machi,
Iizuka, Fukuoka 820-8505, Japan; ^cDepartment of Liaison Psychiatry, Iizuka Hospital; 3-83 Yoshio-machi, Iizuka,
Fukuoka 820-8505, Japan; and ^dDepartment of Pharmacy, Fukuoka University Hospital;
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan.

(Received April 2, 2019; Accepted July 12, 2019)

Benzodiazepine receptor agonists (BZDs) should be appropriately used owing to the associated risks of delirium and falls. Since January 2018, the liaison team pharmacist at Iizuka Hospital has been applying digital labels with recommendations for the reduction of use and changes in the medication orders and prescriptions of BZDs on electronic medical records of patients in the surgical ward. This study aimed to verify the effectiveness of reducing the use of BZDs via the implementation of digital labels. Patients in the surgical ward were retrospectively assessed for changes in medication orders and prescription ratios of BZDs before and after the implementation of digital labels. The ratio of the number of digital labels implemented to the number of confirmations of medication orders and prescriptions of BZDs was 15.0% at the start of implementation; however, the ratio gradually and significantly decreased to 3.6%. The medication order ratio of BZDs was 52.2% before the implementation of digital labels; however, this ratio decreased to 2.7% and 5.6% immediately and 4 months after the implementation of digital labels, respectively. The present study showed that medication orders for BZDs were reduced after the implementation of digital labels and that the reduction effect was maintained for a certain period of time. Thus, the liaison team pharmacist-led approach can contribute to the proper use of BZDs.

Key words—liaison team pharmacist; benzodiazepine receptor agonist; digital label; reducing drug; proper use

緒 言

ベンゾジアゼピン受容体作動薬〔以下、benzodiazepine (BZD) 系薬〕は、抗不安作用、筋弛緩作用、抗うつ作用、催眠鎮静作用等の様々な薬理作用を有している。また、バルビツレート系薬剤に比べ、耐性と依存性の形成リスクが低いことや大量服薬時の致死性が低いことから臨床現場で汎用されている。その一方で、せん妄、¹⁻³⁾ 転倒・骨折、⁴⁻⁶⁾ 認知機能低下⁷⁾や臨床用量における依存形成^{8,9)}などの

問題が指摘されている。日本老年医学会における高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 では、BZD 系薬は高齢者で重篤な有害事象が出易く、より安全な代替薬があると判断される薬剤に位置づけられており、使用を控えることが推奨されている。¹⁰⁾ BZD 系薬は治療用量でも長期投与を避けることが望ましく、^{11,12)} 頓服で使用する場合においても依存の獲得につながる可能性がある。¹³⁾ また、BZD 系薬の適正使用を推進する観点から、2017 年 3 月に医薬品医療機器総合機構による BZD 系薬の依存性に関する注意喚起がなされ、¹⁴⁾ 2018 年度の診療報酬改定では向精神薬調整連携加算が新設された。これらのことから、BZD 系薬に対する適正使用の取り組みを進めていくことは、ますます重要と

^a九州大学大学院薬学研究科臨床育薬学分野、^b飯塚病院薬剤部、^c飯塚病院リエゾン精神科、^d福岡大学病院薬剤部

*e-mail: dkobayas@med.kyushu-u.ac.jp

なっている。

このような状況下、飯塚病院リエゾンチームでは変更可能と考えられる BZD 系薬が指示・処方されることを防止するため、外科系病棟入院患者の不眠に対して本剤が指示・処方された場合に、薬剤師が BZD 系薬の減薬や変更の推奨を記した内容をスタンプ形式にして電子診療録に貼付する取り組みを開始した。

これまでに、入院患者に対する BZD 系薬の減薬への取り組みとして Beers Criteria に基づく薬物療法の実施、¹⁵⁾ タンドスピロンの使用、¹⁶⁾ 医療スタッフへの転倒・転落と睡眠薬に関する情報提供や病棟定数薬の見直し¹⁷⁾等による成果が報告されている。しかし、リエゾンチームが入院患者に対する BZD 系薬の減薬に取り組んだ報告は少なく、¹⁸⁾ これを薬剤師主導で実施した報告はない。

そこで今回、リエゾンチーム薬剤師による BZD 系薬減薬に対するスタンプ貼付の効果について検証することを目的として、外科系病棟におけるスタンプ貼付後の BZD 系薬変更状況を解析し、スタンプ貼付前後の BZD 系薬の指示・処方割合とせん妄・転倒の発現割合を評価した。

方 法

1. スタンプの貼付 リエゾンチームの医師と薬剤師が協議して、スタンプ貼付の対象となる BZD 系薬及び変更推奨薬剤を設定した。対象とする BZD 系薬は、入院中に不眠に対して新規に処方又は不眠時薬で指示される経口薬とした。検査前投与薬やアルコール離脱の予防・治療目的で新規に処方される BZD 系薬は、スタンプ貼付の対象から除外した。変更推奨薬剤を Table 1 に示す。第一推奨薬剤は、不眠症に適応があり単回投与で効果が期待できることからスボレキサントとし、第二推奨薬剤は、単回投与で効果が期待できるトラゾドンとした。ラメルテオンは有効性の評価に時間を要することから定時処方薬での第三推奨薬剤とした。¹⁹⁻²¹⁾ 推奨薬剤はアレルギー・副作用歴、重複投与、相互作用、禁忌の患者情報を確認した上で選択した。これらの薬剤を推奨できない場合は、リエゾンチーム医師と協議してその他の薬剤を推奨することとした。

日本老年医学会における高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 の対象年齢¹⁰⁾を参考とし、70 歳

Table 1. Recommended Drugs for Prescription Change

Recommended drugs
Drugs to be taken every day
(1) Suvorexant 15 mg
(2) Trazodone hydrochloride 25 mg
(3) Ramelteon 8 mg
(4) Drugs determined based on a discussion with a physician and a pharmacist on the liaison team
Drugs for insomnia
(1) Suvorexant 15 mg (up to once per day)
(2) Trazodone hydrochloride 25 mg (up to two times per day, after an hour or more)
(3) Drugs determined based on a discussion with a physician and a pharmacist on the liaison team

以上の外科系病棟の入院患者に対象薬剤が処方された場合、薬剤師がスタンプを診療録に貼付した。貼付したスタンプの例を Fig. 1 に示す。スタンプには、BZD 系薬のリスクと使用を避けることについて示し、指示あるいは処方されている BZD 系薬の薬剤名、変更推奨薬剤名とその用法・用量を記載した。また、処方医師が BZD 系薬の減薬や変更に迷う際の相談応需ができるようにリエゾンチーム薬剤師の PHS 番号も記載した。BZD 系薬の指示・処方確認日は、入院から 3 日目、7 日目、以後 1 週間毎とし、確認日が休日の場合は翌営業日に確認することとした。スタンプ貼付後も BZD 系薬が変更されずに指示・処方が継続されている場合、2 回目以降の確認時にはスタンプは貼付しないこととした。ただし、スタンプ貼付時の対象であった BZD 系薬とは異なる BZD 系薬が指示された場合や定時薬で新規に処方された場合は再度スタンプを貼付した。

2. スタンプ貼付後の BZD 系薬変更状況 スタンプ貼付期間は 2018 年 1 月 22 日-5 月 31 日とし、本取り組みの運用が軌道に乗った 2018 年 3 月からの BZD 系薬指示・処方確認件数、スタンプ貼付件数、スタンプ貼付後の BZD 系薬変更件数、変更推奨薬剤受諾件数、推奨薬剤の効果を検査した。推奨薬剤の効果は診療録より推奨薬剤使用後の不眠に対する効果の記載内容を基に評価した。また、推奨薬剤から BZD 系薬に再変更された件数を調査した。

3. スタンプ貼付前後の BZD 系薬の指示・処方割合とせん妄・転倒の発現割合の比較 外科系病棟入院患者において、スタンプ貼付前の 2017 年 12

ベンゾジアゼピン受容体作動薬 減薬検討のお願い	【リエゾンチーム】
<p>ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、せん妄、転倒・骨折等の危険性のため、可能な限り使用は避けることが望ましい薬剤です。 適正使用推進のため、処方患者を確認させていただいてますが、</p> <p>☑ (ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg) が新規処方されています。</p> <p>☑ (プロチゾラムOD錠 0.25 mg) が指示にあります。</p> <p>副作用リスクの最小化のため、 今後、本薬剤の減量・中止・変更のご検討をお願い申し上げます。</p>	<p><薬剤師> ●●●● (PHS:▲▲) <リエゾン精神科部長> ●●●●</p> <p>ご相談・ご不明な点が ございましたら 上記PHSまでご連絡下さい。</p>
<p>【変更される場合は以下を推奨いたします】</p> <p>処方: ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg → スボレキサント錠 15 mg へ変更</p> <p>指示: 不眠時 プロチゾラムOD錠 0.25 mg →トラゾドン塩酸塩錠 25 mg 1日2回まで1時間以上あけて へ変更</p>	

Fig. 1. Example of a Digital Label for Reducing the Use of Benzodiazepine Receptor Agonists

月、貼付期間終了直後の2018年6月、貼付期間終了から4ヵ月後の2018年10月の各1ヵ月間におけるBZD系薬の指示・処方割合とせん妄・転倒の発現割合を比較した。BZD系薬の指示・処方割合の調査では、スタンプ貼付期間の処方確認方法と同様に入院から3日目、7日目、以後1週間毎の70歳以上の患者を対象とした。BZD系薬の指示・処方割合の算出方法は、指示・処方内容を確認した患者に対するBZD系薬が入院中に不眠に対して新規に指示・処方された患者の割合とし、同一患者が複数回確認される場合は初回確認時のみを対象として算出した。せん妄・転倒発現割合の調査では、入院日数に関係なく70歳以上の患者を対象として割合を算出した。なお、せん妄発現時にはリエゾン精神科へコンサルトされるケースと主治医が対応するケースがあると考えられるが、後者は集計が困難であることから、せん妄の発現とは、リエゾン精神科へコンサルトがあった患者のうちリエゾン精神科医師がせん妄と診断したケースとした。また、飯塚病院では看護師は患者転倒発現時に独自の転倒入力システムを用いて報告することとされており、転倒の発現とは、その報告があるケースとした。

4. 統計解析 スタンプ貼付前後の患者背景について性別・診療科はカイ二乗検定、年齢はKruskal-Wallis検定を用いて解析した。また、スタンプ貼付期間の貼付割合の変化、スタンプ貼付前後のBZD系薬の指示・処方割合、せん妄発現割合、転倒発現割合についてカイ二乗検定又はフィッシャーの正確確率検定を用いて解析した。解析ソフト

はJMP Pro 13 (SAS Institute Inc., Cary) を使用し、いずれも危険率が5%未満の場合を統計学的有意と判定した。

5. 倫理的配慮 本研究は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、飯塚病院倫理委員会 (承認番号 R-18148) 及び九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会 (承認番号 30-546) の承認を得て実施した。

結 果

1. 患者背景 患者背景をTable 2に示す。スタンプ貼付前は男性53名、女性39名、貼付期間終了直後は男性43名、女性31名、貼付期間終了から4ヵ月後は男性55名、女性40名であった。年齢の中央値はそれぞれ78.5歳、77歳、78歳であり、診療科はいずれも外科が最も多かった。スタンプ貼付前、終了直後、4ヵ月後の患者について、性別・年齢・診療科のいずれも違いはみられなかった。

2. スタンプ貼付件数及びBZD系薬変更状況 スタンプ貼付実施状況をTable 3に示す。BZD系薬の指示・処方確認件数は154.7件/月、スタンプ貼付件数は12.3件/月であった。スタンプ貼付による推奨薬剤提案件数の内訳は、スボレキサントが30件、トラゾドンが7件であった。第二推奨薬剤のトラゾドンを提案した背景は、「スボレキサントが使用されており、スボレキサントの提案では過量投与となるため」が6件、「ベラパミルが使用されており、スボレキサントの提案では相互作用があるため」が1件であった。BZD系薬指示・処方確認

Table 2. Patients Characteristics

Characteristics	Before implementation of digital labels (n = 92)	Immediately after implementation of digital labels (n = 74)	Four months after implementation of digital labels (n = 95)	p value
Sex (n)				
Male	53	43	55	0.998 ^a
Female	39	31	40	
Age (n)				
Median (min-max)	78.5 (70-91)	77 (70-91)	78 (70-91)	0.426 ^b
Clinical departments (n)				
Surgery	40	33	39	0.232 ^a
Except for Surgery	52	41	56	
General practice	16	6	6	
Thoracic surgery	10	5	7	
Ophthalmology	8	7	16	
Otorhinolaryngology-head and neck surgery	4	6	4	
Respiratory medicine	4	4	2	
Department of palliative medicine	3	2	1	
Gastroenterology	2	4	5	
Orthopedic surgery	2	1	3	
Neurology	1	2	6	
Hematology	1	1	2	
Cardiology	1	0	0	
Internal medicine	0	1	1	
Cardiovascular surgery	0	1	0	
Nephrology and diabetes	0	1	0	
Neurosurgery	0	0	2	
Department of internal medicine/rheumatology	0	0	1	

^a Chi-squared test, ^b Kruskal Wallis test.

Table 3. Situation of Medication Orders and Prescriptions of Benzodiazepine Receptor Agonists after the Implementation of Digital Label

Item	March	April	May	Average
Confirmation of medication orders and prescriptions of benzodiazepine receptor agonists	140	155	169	154.7
Implementation of digital labels (%)	21 (15.0)	10 (6.5*)	6 (3.6*)	12.3 (8.0)
Changes of benzodiazepine receptor agonists (%) ^a	10 (47.6)	5 (50.0)	4 (66.7)	6.3 (51.4)
Acceptance of recommended drugs (%) ^b	9 (90.0)	5 (100.0)	3 (75.0)	5.7 (89.5)

^a Ratio of the number of changes of benzodiazepine receptor agonists to the number of digital labels implemented. ^b Ratio of acceptance of recommended drugs from benzodiazepine receptor agonists. * $p < 0.05$; Fisher's exact test (vs. March).

件数に対するスタンプ貼付件数の割合は、調査開始時の3月は15.0%であったが、徐々に減少し、5月には3.6%と有意に減少した ($p < 0.001$)。BZD系薬変更率は51.4%、変更推奨薬剤受諾率は89.5%であった。スタンプ貼付件数のうち、定時処方薬に対する貼付は1件のみで、それ以外は不眠時指示薬に対するものであった。推奨薬剤が受諾された17件のうち患者に使用されたケースは6件であり、推

奨薬剤の使用効果が有効だったのは4件、不明が2件であった。また、推奨薬剤からBZD系薬に再変更されたケースはなかった。処方医師の相談応需件数は2件であった。腎機能障害患者における不眠時スボレキサントの使用の是非、高齢患者における不眠時スボレキサントの用量に関する相談であり、いずれも推奨用量で使用可能であると回答するとともに、生理機能低下による傾眠・頭痛等の副作用発現

Fig. 2. Medication Order Ratios of Benzodiazepine Receptor Agonists before and after the Implementation of Digital Labels

には注意が必要であることを情報提供した。

3. スタンプ貼付前後の BZD 系薬の指示・処方及びせん妄・転倒発現状況 スタンプ貼付前，終了直後，4 ヶ月後のいずれも不眠に対して新規に処方された経口 BZD 系薬はなく，すべて不眠時指示薬であった。BZD 系薬の指示状況を Fig. 2 に示す。スタンプ貼付前の BZD 系薬の指示率は 52.2% であり，貼付期間終了直後は 2.7%，4 ヶ月後は 5.6% であった。スタンプ貼付前と比べて終了直後・4 ヶ月後はともに有意に低下し（いずれも $p < 0.001$ ），終了直後と 4 ヶ月後については有意な差はみられなかった（ $p = 0.469$ ）。

せん妄発現状況を Fig. 3 に示す。スタンプ貼付前のせん妄発現率は 3.3%，貼付期間終了直後，4 ヶ月後はともに 0% であり，4 ヶ月後の発現率については低下傾向を示した（ $p = 0.055$ ）。なお，スタンプ貼付前のせん妄発現患者における BZD 系薬服用率は 75.0%（3 名）であった。

転倒発現状況では，スタンプ貼付前の転倒発現率は 0.8% であり，貼付期間終了直後は 0.9%，4 ヶ月後は 1.6% であった。スタンプ貼付前と比べて終了直後，4 ヶ月後ともに有意な差はみられなかった。

入院前から継続されている薬剤も含めた BZD 系薬の処方割合は，スタンプ貼付前が 27.0%，貼付

期間終了直後が 21.3%，4 ヶ月後が 10.9% であり，スタンプ貼付前と比べて 4 ヶ月後は有意に低かった（ $p = 0.001$ ）。

考 察

本研究において，リエゾンチーム薬剤師が診療録にスタンプを貼付することにより BZD 系薬の指示・処方を回避できることが明らかとなった。

せん妄や転倒は患者の入院期間を延長させ^{22,23)} 医療費の上昇に影響を及ぼすことが報告されている^{24,25)}。せん妄や転倒に対する予防的対策を進めることは患者の苦痛緩和に加えて医療経済の観点からも非常に重要である。せん妄・転倒の要因には BZD 系薬の使用が挙げられ^{26,27)} 特に高齢者において BZD 系薬が使用されることを回避するための予防的介入として，リエゾンチーム内で協議しスタンプ形式での貼付の取り組みを開始した。本研究において，スタンプ貼付件数はスタンプ貼付後，徐々に低下した。スタンプには BZD 系薬のせん妄や転倒リスクについて記しており，医師は貼付されたスタンプの記載内容を目にすることでその認識が次第に高まり BZD 系薬の減薬につながったものと推察される。スタンプ貼付後の BZD 系薬変更率は 5 割程度であったが，スタンプ貼付期間終了後の BZD 系

Fig. 3. Incidence of Delirium before and after the Implementation of Digital Labels

薬の指示率は低値を示した。これは、スタンプが貼付された患者の BZD 系薬は変更されなくとも、新規入院患者に医師が指示・処方する際には BZD 系薬を避けた薬剤選択を行ったことが推察される。また、スタンプ貼付によるリエゾンチーム推奨薬剤の受諾率は 9 割に近い高い値であった。推奨薬剤の使用効果については、症例数は少ないものの過半数で有効性が得られており、推奨薬剤から BZD 系薬に再び変更されるケースもなかった。さらに、相談応需体制を設けて対応したケースもあった。これらのことから、リエゾンチームによる BZD 系薬の変更薬剤に対する支援は、主治医の治療負担や不安を増すことなくせん妄や転倒のリスク回避につながる適切な支援ができたと考えられる。

BZD 系薬の指示率は、スタンプ貼付前に比べてスタンプ貼付期間終了直後は有意に低下し、4 ヶ月後も有意に低下していたことから、本取り組みは BZD 系薬の指示回避に効果的であるとともに、その効果は一定期間維持されることが示唆された。せん妄発現率も 4 ヶ月後は低下傾向を示したが、スタンプ貼付前のせん妄発現患者のうち過半数は BZD 系薬を服用していたことから、本取り組みによる BZD 系薬の指示率低下がせん妄発現率の低下につながったと考えられた。しかしながら、本調査でのせん妄発現基準には主治医がせん妄に対応したケー

スは含まれていないことから、せん妄発現率の結果に偏りが生じている可能性も考えられる。また、本研究の調査対象は外科系病棟のみで患者数が限られていたこと、スタンプ貼付前の発現率が低値であったこと、せん妄や転倒の発現には BZD 系薬以外にも多くの要因が存在することから、²⁸⁻³⁰⁾ 一病棟での本取り組みによる BZD 系薬の回避のみではせん妄や転倒発現率の低下は示されなかったものと思われる。しかし、本研究においてスタンプ貼付後にせん妄は発現しておらず、外科系病棟以外でもスタンプ貼付を行い、その効果を検証していくことが必要だと考えられる。

設定した BZD 系薬の変更推奨薬剤について、われわれは、第二推奨薬剤にトラゾドンを挙げている。トラゾドンは睡眠薬の適正使用・休薬ガイドラインでの不眠症の薬物療法において、せん妄や転倒リスクが報告されている BZD 系薬の使用を避ける場合に選択肢に挙がること、³¹⁾ 高齢者やせん妄リスク患者の不眠に使用されていること、^{21,26)} 原発性不眠症患者に対する効果が報告されていること³²⁾ 等があり、臨床において不眠に使用されるケースもあると思われる。しかし、トラゾドンの適応は「うつ病・うつ状態」であることから本取り組みにおいて適応外使用の問題について検討する必要がある。トラゾドンを使用する際は、使用目的、予想される効

果及び副作用、副作用が生じた場合の対応、他の治療薬を使用した場合の利点と欠点等を患者に十分に説明して使用の同意を得るとともに、トラゾドンが適応外使用であることと患者説明の重要性について処方医師にも情報提供する必要があると考えられる。

本研究の限界としては、スタンプ貼付の取り組み後、4ヵ月を超える長期にわたる有用性の評価ができていないことが挙げられる。BZD系薬の危険性に関する医師の認識は次第に薄れていく可能性や、新しい医師が配属されることでBZD系薬の指示・処方割合が再び高まることも考えられる。したがって、定期的にスタンプ貼付を実施することが必要だと考えられる。

本研究により、リエゾンチーム薬剤師がスタンプ形式を用いた取り組みを行うことでBZD系薬の指示・処方の回避に貢献できることが示唆された。なんらかの事情で推奨薬剤を提案できない場合には、リエゾン医師と協議することとしていたが、調査期間中に、そのようなケースはなかった。しかし、BZD系薬の変更を一律に推奨するのではなく、アレルギー・副作用歴、重複投与等の患者情報を確認して妥当性を検討した上で推奨することからも薬剤師による介入の意義があると考えられる。BZD系薬の指示・処方状況を確認し外科系病棟における再導入の必要性を検討すること、また、取り組み病棟の拡大を図ることがBZD系薬の指示・処方の更なる回避につながるものと考えられ、今後もしリエゾンチームで協働し、BZD系薬の適正使用を進めていきたい。

謝辞 本研究は飯塚病院臨床研究助成金制度の支援を受けて実施したものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Mizukami K., *Japanese Journal of Psychiatric Treatment*, **28**, 1005–1009 (2013).
- 2) Gaudreau J. D., Gagnon P., Roy M. A., Harel F., Tremblay A., *Psychosomatics*, **46**, 302–316 (2005).
- 3) Marcantonio E. R., Juarez G., Goldman L., Mangione C. M., Ludwig L. E., Lind L., Katz N., Cook E. F., Orav E. J., Lee T. H., *JAMA*, **272**, 1518–1522 (1994).
- 4) Shigeyama M., Taguchi M., Maeyama N., Yuhara H., Asado S., Nagata S., Kati T., Fujita K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 49–55 (2011).
- 5) Wagner A. K., Zhang F., Soumerai S. B., Walker A. M., Gurwitz J. H., Glynn R. J., Ross-Degnan D., *Arch. Intern. Med.*, **164**, 1567–1572 (2004).
- 6) Sorock G. S., Shimkin E. E., *Arch. Intern. Med.*, **148**, 2441–2444 (1988).
- 7) Hindmarch I., *Arch. Intern. Med.*, **63**, 1085–1094 (2009).
- 8) Toda K., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **16**, 867–878 (2013).
- 9) Uchimura N., *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, **9**, 2003–2010 (2006).
- 10) The Japan Geriatrics Society, “Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly 2015,” Medical View Co., Ltd., Tokyo, 2016, pp. 22–31.
- 11) Tomita M., *Jpn. J. Clin. Med.*, **68**, 1516–1520 (2010).
- 12) Griffiths R. R., Weerts E. M., *Psychopharmacology*, **134**, 1–37 (1997).
- 13) Westra H. A., Stewart S. H., *Curr. Pharm. Des.*, **8**, 59–74 (2002).
- 14) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Dependence associated with benzodiazepine receptor agonists: (<http://www.pmda.go.jp/files/000217046.pdf>), cited 19 November, 2018.
- 15) Kashyap M., D’Cruz S., Sachdev A., Tiwari P., *Int. J. Risk Saf. Med.*, **27**, 209–217 (2015).
- 16) Iga R., Degawa E., Fukushima T., Watanabe K., Kasahara M., Ohira Y., Hayashi H., Tsumi S., Miura M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **50**, 1235–1239 (2014).
- 17) Sakata H., Maeda T., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **41**, 1261–1265 (2005).
- 18) Takahashi Y., *The Pharmaceuticals Monthly*, **58**, 1927–1930 (2016).
- 19) Hatta K., Kishi Y., Wada K., Takeuchi T., Odawara T., Usui C., Nakamura H., DELIRIA-J Group, *JAMA Psychiatry*, **71**, 397–403 (2014).
- 20) Hatta K., Kishi Y., Wada K., Takeuchi T., Ito

- S., Kurata A., Murakami K., Sugita M., Usui C., Nakamura H., DELIRIA-J Group, *J. Clin. Psychiatry*, **78**, e970–e979 (2017).
- 21) Inoue S., *The Pharmaceuticals Monthly*, **60**, 1648–1653 (2018).
- 22) Saravay S. M., Lavin M., *Psychosomatics*, **35**, 233–252 (1994).
- 23) Miyakoshi K., Takahashi S., Muranaga S., Suzuki M., Natsume T., *M. B. Med. Reha.*, **221**, 1–7 (2018).
- 24) Franco K., Litaker D., Locala J., Bronson D., *Psychosomatics*, **42**, 68–73 (2001).
- 25) Hayashi Y., *THE BONE*, **23**, 181–184 (2009).
- 26) Kikkawa A., Wada K., *The Pharmaceuticals Monthly*, **58**, 3439–3444 (2016).
- 27) Landi F., Onder G., Cesari M., Barillaro C., Russo A., Bernabei R., Silver Network Home Care Study Group, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **60**, 622–626 (2005).
- 28) Lipowski Z. J., *JAMA*, **258**, 1789–1792 (1987).
- 29) Rao S. S., *Am. Fam. Physician.*, **72**, 81–88 (2005).
- 30) Woolf A. D., Akesson K., *BMJ*, **327**, 89–95 (2003).
- 31) Japanese Society of Sleep Research, “Clinical Practice Guideline for Appropriate Use and Cessation of Drug on Hypnotics.”: <http://www.jsr.jp/data/pdf/suiminyaku-guideline.pdf>, cited 14 May, 2019.
- 32) Roth A. J., McCall W. V., Liguori A., *J. Sleep Res.*, **20**, 552–558 (2011).