

## 症例報告

# ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 服用患者に対して置換法を併用しながら、 レンボレキサント・トラゾドンへの変更に成功した 1 症例

野島一真<sup>1</sup>, 戸梶孝枝<sup>1</sup>, 山本盛雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>高知県立あき総合病院薬剤科, <sup>2</sup>高知県立あき総合病院外科

## A Case of Successful Conversion to Lemborexant and Trazodone while Being Used as a Substitution Method for a Patient Taking Benzodiazepine and Nonbenzodiazepine Sleeping Pills

Kazumasa Nojima<sup>1</sup>, Takae Tokaji<sup>1</sup> and Morio Yamamoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hospital Pharmacy, Kochi Prefectural Aki General Hospital,

<sup>2</sup>Department of surgery, Kochi Prefectural Aki General Hospital

Received, July 28, 2023; Accepted, April 5, 2024

### Abstract

Adverse effects of benzodiazepines and nonbenzodiazepines include tolerance due to physical dependence, muscle relaxant effect, lightheadedness, and falls, which are particularly serious problems in the elderly. The conventional methods of discontinuation of these sleeping pills have been the tapering method, the every-other-day method, and the substitution method. However, there are few reports on the efficacy and safety of the substitution method in the elderly. Lemborexant, an orexin receptor antagonist, has attracted much attention because of the lack of adverse effects reported with benzodiazepines and nonbenzodiazepines. Trazodone has also been reported to reduce the frequency of awakenings and withdrawal symptoms. In the present study, we have conducted an outpatient analysis of an elderly patient on long-term benzodiazepine and nonbenzodiazepine sleeping pills who had been experiencing side effects such as periodic lightheadedness and carryover to the next day, and the patient was anxious about the side effects. Not only the conventional tapering method and the every-other-day method, but also the substitution method could be used without any side effects such as withdrawal symptoms and insomnia. The results also suggest that lemborexant and trazodone can be substitutes for benzodiazepines and nonbenzodiazepines without lowering sleep quality.

**Key words:** benzodiazepine sleeping pills, nonbenzodiazepine sleeping pills, substitution method, lemborexant, trazodone

### 緒 言

不眠症は臨床場面で最もよく遭遇する疾患の一つであり、睡眠衛生指導などを行っても、不眠症状が残存している場合に薬物療法の選択がなされる。薬物療法として使用されるベンゾジアゼピン系睡眠薬には、筋弛緩作用によるふらつきや転倒、前向き健忘、持ち越し効果による翌日の精神作業能力の低下、身体依存による耐性や離脱症状などの報告があり、高齢者では特に転倒や骨折が大きな問題<sup>1)</sup>となっている。また、身体依存や退薬症候などの問題が生じている場合の漸減中止に関しては、個々の患者の状況にあった治療計画を選択することが望

ましいとされている。漸減中止の方法としては、漸減法や隔日法や置換法が従来から用いられており、複数のベンゾジアゼピン系睡眠薬を服用している場合において、単剤化していくことは有効な方法として推奨されている<sup>2)</sup>。実際の臨床では、これらの方法を組み合わせながら減薬していくことが多く、漸減法や隔日法が一般的に用いられており、置換法については、あまり用いられていない。しかし、置換法については、ベンゾジアゼピン系薬物の中毒患者に半減期の長いジアゼパムへ置換してから漸減していく方法が有用で実行可能であるという報告<sup>3)</sup>より、ジアゼパム置換も有効な方法であることが示唆されている。

また、新規薬剤としてオレキシン受容体拮抗薬があるが、従来のベンゾジアゼピン系睡眠薬と比較して、依存や転倒・転落リスクの上昇は報告<sup>4)</sup>されていない。

今回、我々は高齢者で、ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を長期服用中の患者において、ジアゼパム換算を用いてジアゼパム置換を行い、睡眠の質の評価として、不眠の自己評価尺度で高い信頼性と妥当性が検証されており、4点以上で不眠の疑いありとされるアテネ不眠尺度<sup>5)</sup>と、睡眠障害の評価として6点以上は睡眠不良とされるピッツバーグ睡眠質問票<sup>6)</sup>を用いて評価を行いながら、レンボレキサントとトラゾドンへと変更を行えた症例を経験したので報告する。

### 倫理的配慮

本報告は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドランス」(厚生労働省)および「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指針」(外科関連学会協議会)に従い、個人情報保護に十分に配慮して行った。また高知県立あき総合病院の倫理委員会の承認(承認番号:2022-6)を得たものである。

### 症例報告

#### 1. 症例

【患者】80歳、女性、153cm、47kg

【既往歴】逆流性食道炎、高コレステロール血症

【内服薬】エスタゾラム錠1mg(1日1回 1回1錠 眠前)

ゾルピデム酒石酸塩錠10mg(1日1回 1回1錠 眠前)

酸化マグネシウム錠330mg(1日3回 1回1錠 毎食後)

ジラゼパム塩酸塩錠100mg(1日3回 1回1錠 毎食後)

ロサルタンカリウム錠25mg(1日1回 1回4錠 朝食後)

シルニジピン錠10mg(1日1回 1回2錠 朝食後)

テガフル・ウラシル配合顆粒200mg(1日1回 1回1包 起床時)

テガフル・ウラシル配合顆粒100mg(1日2回 1回1包 14時, 22時)

ホリナート錠25mg(1日3回 1回1錠 起床時, 14時, 22時)

【嗜好歴】飲酒, 喫煙なし

【副作用, アレルギー歴】ラムシルマブでインフュージョンリアクションあり

【現病歴】下行結腸がん, 不眠症

#### 2. 経過

X-4年7月に左半結腸切除 + D2 郭清術 pStage II

神経浸潤・tub2・剥離面と思われる部分に露出。術後補助化学療法をせず経過観察。

X-3年7月 CTにて腹膜播種(骨盤部)の指摘あり。

本症例は、X-4年7月に左半結腸切除 + D2 郭清術を行った。その後、X-3年7月に腹膜播種の指摘があり、それ以降は外来化学療法を実施しており、外来で通院されていた。

X年7月に、現在服用している睡眠薬で、定期的なふらつきや翌日の持ち越しなどの副作用に不安を感じていると相談された。専門医に紹介することや専門的なチームの介入を提案したが、主治医と薬剤師で対応してほしいという要望があった。主治医と協議して、最初は漸減法による中止を提案したが、患者は睡眠薬がなくなることに対する不安があるとのことで、睡眠薬の変更を行うこととした。睡眠薬はX-4年以前から他院で処方されており、開始された時期は不明であるが、少なくとも5年以上は服用されていた。また、患者からの聞き取りによると、飲酒をはじめとする夜間睡眠に影響のある嗜好品はとっていないことや、日中も活動しており、昼夜逆転の問題もないことがわかった。就寝時間についても、現在の睡眠薬を服用して22時頃に床について30分ほどで就寝できており、夜間の排泄行動などで中途覚醒はあるものの、6時間前後は睡眠できているということであり、睡眠薬を変更して同程度の睡眠を希望されていた。患者は、副作用については不安があるものの、長期に服用しており、依存形成が疑われたため、通常は漸減法が一般的ではあるが、薬剤の作用時間によっては離脱症状を自覚しやすく<sup>7)</sup>、中止が困難となることが予想された。そこで、離脱症状の自覚について緩和させる目的で、より半減期の長い睡眠薬に置換することとした。

処方としては、エスタゾラム錠1mg(1日1回 1回1錠 眠前)とゾルピデム酒石酸塩錠10mg(1日1回 1回1錠 眠前)を服用していた。介入時のアテネ不眠尺度は2点であり、ピッツバーグ睡眠質問票の合計点は7点であった。エスタゾラム錠1mgとゾルピデム酒石酸塩錠10mgの漸減中止については、主治医と協議してInada et al.の報告<sup>8)</sup>を参考にしてジアゼパムへと換算(ジアゼパム錠5mg = エスタゾラム錠2mg, ジアゼパム錠5mg = ゾルピデム酒石酸塩錠10mg)して、置換を行い、漸減していくこととした。また漸減速度についてはアシュトンマニュアル<sup>9)</sup>を参考にして、ジアゼパム錠で1mg/週以下の速度を目安とすることとした。また睡眠薬の副作用についての不安があることから、変更する睡眠薬として、レンボレキサント錠とトラゾドン塩酸塩錠へ切り替えることとした。オレキシン受容体拮抗薬のレンボレキサントに関しては、他の睡眠薬と比較した有効性と安全性の報告<sup>10)</sup>から、レンボレキサント

錠 5mg から開始とした。また以前は中途覚醒が問題となっており、半減期が長いエスタゾラム錠 1mg が処方されている経緯を考慮して、覚醒回数の減少や離脱症状を軽減し、中止に貢献した報告<sup>11,12)</sup> より、トラゾドン塩酸塩錠を加えることとした。これで効果不十分の場合にはレンボレキサント錠 10mg へ増量することを検討することとした。患者と主治医には、ジアゼパム置換を行い減量していくことと、レンボレキサント錠 5mg と中途覚醒が以前は問題となっていたため、適応は異なるが、トラゾドン塩酸塩錠 50mg への切り替えと、外来面談時にアテネ不眠尺度とピッツバーグ睡眠質問票の聞き取りを行うことを説明して、了承された。

はじめに、エスタゾラム錠 1mg から置換と漸減中止を行うこととした。エスタゾラム錠 1mg 1錠からジアゼパム錠 2mg 1錠へと置換した。この日を day 1 として、day 29 からジアゼパム錠 2mg を中止して、レンボレキサント錠 5mg とトラゾドン塩酸塩錠 50mg を追加した。当初は、ジアゼパム錠で 1mg/週以下の速度を目安に減量する予定<sup>9)</sup> であったが、外来での頻回の通院は困難とのことで、患者の負担に応じて減量ペースは臨機応変に変える<sup>13)</sup> こととした。ただし、従来の計画より早いペースでの減量となるため、睡眠に問題があれば連絡をしてもらうように説明して、その時はエスタゾラム錠 1mg 1錠を処方してもらうこととした。この時の、外来面談時のアテネ不眠尺度は 4 点で、ピッツバーグ睡眠質問票の合計点は 10 点と悪化が見られたが、患者自身は、以前にあった夜間に覚醒して歩行する時のふらつきなどもなく、計画通り漸減中止を希望された。day 50

にはアテネ不眠尺度 1 点と改善が見られた。しかし、ピッツバーグ睡眠質問票の合計点は 10 点と変わっていなかった。患者自身から聞き取りを行うと、以前と同じくらい寝つきが良く、中途覚醒についても夜間の排泄行動によるものであった。また、レンボレキサント錠 5mg とトラゾドン塩酸塩錠 50mg への変更後の副作用の発現もなく、睡眠に関しては問題ないという認識であった。day 50 から、ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg をジアゼパム錠 5mg へ置換した。day 72 からは、ジアゼパム錠 2mg へと減量して経過観察とした。この時も、睡眠に問題があれば連絡をしてもらうように説明して、その時はゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 1錠を処方してもらうこととした。この間のアテネ不眠尺度に関しては、day 71 に悪化が見られたが、ピッツバーグ睡眠質問票の合計点に悪化は見られなかった。この時の患者への聞き取りでは、睡眠薬の副作用に対する不安もなく、翌日の持ち越しなども見られておらず、日中の活動性に支障はなかった。その後に、ジアゼパム錠 2mg を中止して、レンボレキサント錠 5mg とトラゾドン塩酸塩錠 50mg で経過観察とした。その後は、アテネ不眠尺度とピッツバーグ睡眠質問票の合計点に悪化は見られず、睡眠薬の変更や追加を行うことなく経過していった。患者への聞き取りにおいても、現在の睡眠薬で問題ないことと、中途覚醒については夜間の排泄行動であり、覚醒後もすぐに寝られるなどの発言があった。アテネ不眠尺度とピッツバーグ睡眠質問票の推移については図 1 に、各睡眠薬の漸減中止と開始については図 2 に示す。

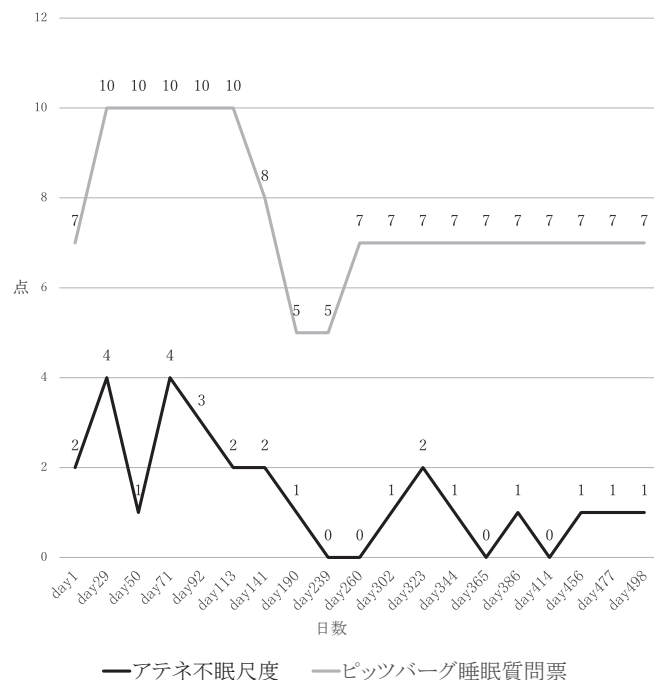


図 1 アテネ不眠尺度とピッツバーグ睡眠質問票のスコアの経時的推移

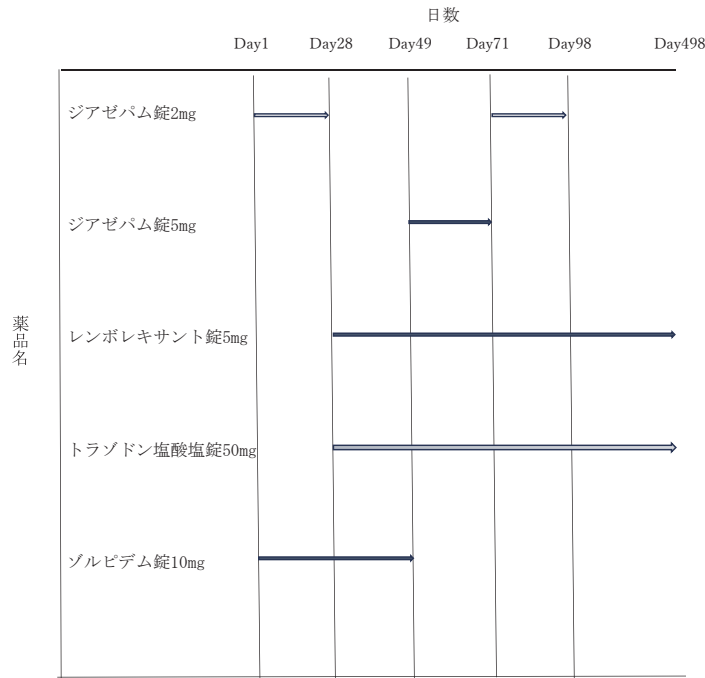


図2 各睡眠薬の漸減中止と開始

## 考 察

本症例は患者の訴えとして、定期的にふらつきや翌日への持ち越しが見られており、服用期間が長くなっていることにより影響を受けていることが疑われた症例である。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の副作用は用量依存性に生じ、高用量使用で発現しやすいことが示唆されている<sup>14)</sup>。また、依存形成のリスクに関しても、長期間の使用や多剤・高用量で使用した場合に増大することが指摘されている<sup>15)</sup>。これらの問題点より、薬剤の忍容性の低い高齢者での使用や長期・高用量使用においては、注意が必要とされている。本症例は長期使用例であり、注意が必要な症例であった。

睡眠薬の減量と中止を考慮する際には、アテネ不眠尺度が正常範囲に達していることなどが検討されており、これを参考とした<sup>16)</sup>。本症例では夜間の不眠症状と日中の機能障害がなく、漸減中止からの変更が可能であると、主治医と協議して判断した。しかし、ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の中止や変薬には経験的な方法が用いられており、それぞれの減薬法のエビデンスを評価した研究は少ないのが現実である。特に置換法においては、高齢者での有効性と安全性の報告は少ないが、半減期の長いジアゼパムに代替してから漸減中止の方が急に中断するより問題が少なかったとする報告<sup>3,17)</sup>がある。しかし、高齢者において向精神薬は脂溶性のため、消失半減期の延長や薬物の作用が遷延することなどが問題となる。一方で、加齢に伴うジアゼパムの

半減期の延長については初期分布量の増加によるもので、クリアランスについては年齢による変化はなかったという報告<sup>18)</sup>もある。本症例においては肝疾患もなく、投与されるジアゼパムも短期間の投与であることを考慮して、ジアゼパムの蓄積性が問題となることはないと判断した。したがって、ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を長期服用している患者で依存形成が疑われる場合の漸減中止には有益性が勝ると判断して、ジアゼパム置換による置換法を行うこととした。

また、変更薬剤としては、レンボレキサントとトラゾドン提案した。理由としては、レンボレキサントにおいては海外第Ⅲ相試験においてもプラセボおよびゾルピデム徐放性剤と比較して、有意に睡眠潜時が短縮しており、中途覚醒時間においてはプラセボと比較して有意に改善している<sup>19,20)</sup>。また、トラゾドンにおいては覚醒回数<sup>11)</sup>の減少や離脱症状を軽減し<sup>12)</sup>、徐波睡眠を増やすことで総睡眠時間を延長することが報告されている<sup>21)</sup>。また、本症例はがん患者でもあり、がん特有の要因がうつ病や不眠症に顕著な影響を与えるという報告<sup>22)</sup>から、効果の面から利益をもたらす可能性が高いと考えられた。しかし、催眠鎮静系抗うつ薬を用いる場合には持ち越し効果などの副作用に注意が必要とされている<sup>23)</sup>。day 29のエスタゾラム錠1mgをジアゼパム錠2mgに置換してから、レンボレキサント錠5mgとトラゾドン塩酸塩錠50mgへと変更した時には、アテネ不眠尺度は4点とピッツバーグ睡眠質問票の合計点は10点と悪化が見られた。このことから、置換法からの薬剤変更のタイミングにおいては、睡眠の質が悪化する可能性があ

り、注意深く観察する必要があると思われる。また day 71 のレンボレキサント錠 5mg とトラゾドン塩酸塩錠 50mg となった時には、アテネ不眠尺度が 4 点でピッツバーグ睡眠質問票の合計点は 10 点となっていたが、それ以降、アテネ不眠尺度は下がっていき day 498 には 1 点となっていた。また、ピッツバーグ睡眠質問票の合計点も day 71 の 10 点からは上昇することなく、day 239 には 7 点となって、それ以降は day 498 まで 7 点のままであった。このことから、レンボレキサント錠 5mg とトラゾドン塩酸塩錠 50mg への変更後に、少し悪化が見られる時期はあるものの、それ以降の服用時期においては減量開始時と変わらない評価となっている。これらのことから、レンボレキサント錠 5mg とトラゾドン塩酸塩錠 50mg がベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の代替薬としても問題ないことが示唆された。本症例では減量開始時のアテネ不眠尺度は 2 点であり、ピッツバーグ睡眠質問票の合計点は 7 点と、現在の睡眠に満足しており、不眠による日常生活への影響は見られていなかったことがあげられる。ジアゼパムに関しては、半減期の長短での離脱症状や再発を見た報告<sup>24)</sup>を参考とした。しかしながら、この報告から、本症例の 7.5mg に相当するジアゼパム換算では離脱症状は見られないという結論は得られていないが、本症例では離脱症状は見られず、患者自身の睡眠に対する自己評価を大きく損ねることなく、変更ができた。しかし、本症例において、転倒は見られなかったが、ゾルピデムは  $\alpha 1$  選択性が高く、筋弛緩作用が弱い可能性があるため、ジアゼパムに置換するにあたり、転倒リスクの増加に注意が必要である。なお、ジアゼパムに置換するにあたり、ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の転倒リスクは同程度と報告<sup>25)</sup>されている。

高齢者においては、加齢に伴う変化により不眠が問題となり、薬物療法としてベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が処方されていることが多いが、その漸減中止や変薬に関する報告は少ない。しかも、依存形成には個体差があるとされているが、身体依存の形成には時間経過が関与することが示唆されており<sup>24)</sup>、ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を長期服用している患者では中止が困難となることも少なくない。本症例のように、漸減法や隔日法の選択ができず、置換法を考慮する場合に、患者が離脱症状を発現しないように工夫することは重要な課題である。ジアゼパムでは、短期間の服用においては離脱症状の発現の頻度が低いことが示唆<sup>26)</sup>されている。

高齢者においてベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬を長期服用することで依存症が問題となる場合がある。しかし、減量を開始する際に本症例のように睡眠状態が良好であり、ジアゼパムに対する忍容性が

ある場合、ジアゼパムへの置換が短期間であれば離脱症状などの副作用を生じることなく中止できることが示唆された。しかし、高齢者における置換法についてはさらなる症例の蓄積が必要と思われる。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Davies SJ, Rudoler D, de Oliveira C, Huang A, Kurdyak P, Iaboni A, Comparative safety of chronic versus intermittent benzodiazepine prescribing in older adults: a population-based cohort study, *J Psychopharmacol*, 2022, 36, 460-469.
- 2) Soyka M, Treatment of benzodiazepine dependence, *N Engl J Med*, 2017, 376, 1147-1157.
- 3) Fernandes M, Neves I, Oliveira J, Santos O, Aguiar P, Atalaya P, et al., Discontinuation of chronic benzodiazepine use in primary care: a nonrandomized intervention, *Fam Pract*, 2022, 39, 241-248.
- 4) Torii H, Ando M, Tomita H, Kobaru T, Tanaka M, Fujimoto K, et al., Association of hypnotic drug use with fall incidents in hospitalized elderly patients: a case-crossover study, *Biol Pharm Bull*, 2020, 43, 925-931.
- 5) Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ, Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria, *J Psychosom Res*, 2000, 48, 555-560.
- 6) Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, et al., Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects, *Psychiatry Res*, 2000, 97, 165-172.
- 7) Rickels K, Case WG, Schweizer EE, Swenson C, Fridman RB, Low-dose dependence in chronic benzodiazepine users: a preliminary report on 119 patients, *Psychopharmacol Bull*, 1986, 22, 407-415.
- 8) Inada T, Inagaki A, Psychotropic dose equivalence in Japan, *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69, 440-447.
- 9) Ashton H, The diagnosis and management of benzodiazepine dependence, *Curr Opin Psychiatry*, 2005, 18, 249-255.
- 10) McElroy H, O'Leary B, Adena M, Campbell R, Monfared AAT, Meier G, Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis, *J Manag Care Spec Pharm*, 2021, 27, 1296-1308.
- 11) Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, Meng HQ, Chen MY, Kuang L, et al., Trazodone for the treatment of insomnia, a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *Sleep Med*, 2018, 45, 25-32.
- 12) Rickels K, Schweizer E, Garcia España F, Case G, DeMartini N, Greenblatt D, Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy, effects on withdrawal symptoms and taper outcome, *Psychopharmacology (Berl)*, 1999, 141, 1-5.
- 13) Balon R, Starcevic V, Role of benzodiazepines in anxiety disorders, *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191, 367-388.
- 14) Lader M, Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77, 295-301.
- 15) Murakoshi A, Takaesu Y, Komada Y, Ishikawa J, Inoue Y,

- Prevalence and associated factors of hypnotics dependence among Japanese outpatients with psychiatric disorders, *Psychiatry Res*, 2015, 230, 958–963.
- 16) Okajima I, Nakajima S, Kobayashi M, Inoue Y, Development and validation of the Japanese version of the Athens Insomnia Scale, *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67, 420–425.
  - 17) Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K, Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines, *N Engl J Med*, 1986, 315, 854–859.
  - 18) Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wilkinson GR, The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man, *J Clin Invest*, 1975, 55, 347–359.
  - 19) Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al., Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder, a phase 3 randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA Netw Open*, 2020, 3, e206497] [published correction appears in *JAMA Netw Open*, 2021, 4, e2127643], *JAMA Netw Open*, 2019, 2, e1918254.
  - 20) Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, et al., Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2, *Sleep*, 2020, 43, zsaal123.
  - 21) Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Louzada FM, Nóbrega OT, Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study, *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22, 1565–1574.
  - 22) Irwin MR, Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes, *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15, 404.
  - 23) 厚生労働科学研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ：睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン, (<https://www.jssr.jp/files/guideline/suiminyaku-guideline.pdf>), cited 13 February, 2024.
  - 24) Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ, Long-term therapeutic use of benzodiazepines, I, Effects of abrupt discontinuation [published correction appears in *Arch Gen Psychiatry* 1991, 51], *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47, 899–907.
  - 25) Masudo C, Ogawa Y, Yamashita N, Mihara K, Association between elimination half-life of benzodiazepines and falls in the elderly: a meta-analysis of observational studies, *Yakugaku Zasshi*, 2019, 139, 113–122.
  - 26) Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A, Long-term diazepam therapy and clinical outcome, *JAMA*, 1983, 250, 767–771.