

## 再審査結果及び使用上の注意改訂のお知らせ

向精神薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品

入眠剤

日本薬局方

ゾルピデム酒石酸塩錠

**マイスリー<sup>®</sup>錠5mg**

**マイスリー<sup>®</sup>錠10mg**

注意－習慣性あり

注意－医師等の処方箋により使用すること

2016年7月

アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、再審査の結果が公示されました。また、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、併せてお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### I. 再審査結果

#### 【概要】

マイスリー錠5mg・10mgは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされ、平成28年3月25日付薬生審査発0325第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知にて再審査結果が公示されました。これに基づく「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はありません。

#### 【経緯】

マイスリー錠5mg・10mgは、2000年9月に承認を取得し、10年間の再審査期間を経て、2010年12月に再審査申請を行いました。なお、本剤の「効能・効果」及び「用法・用量」を以下に示しておりますので、ご参照ください。

効能・効果	不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）
用法・用量	通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

次頁以降に「使用上の注意」の改訂について記載しています。

10～11頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

## II. 「使用上の注意」の改訂

### 【改訂の概要】（自主改訂）

1. 「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」に市販後の調査等の結果を追記するとともに、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項の副作用発現頻度にも反映しました。
2. 「小児等への投与」の項の小児における使用経験を「ない」から「少ない」に変更しました。

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更）	改訂前（点線部削除）
<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの臨床試験では、<u>1,102例（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む）中、副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は190例（17.2%）に報告され、主な副作用は、ふらつき44例（4.0%）、眠気38例（3.4%）、頭痛31例（2.8%）、倦怠感31例（2.8%）、残眠感29例（2.6%）、悪心23例（2.1%）等であった。</u></p> <p>臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇1.5%（12/778）、<u>γ-GTP上昇1.1%（8/702）、AST（GOT）上昇1.0%（8/777）、LDH上昇1.0%（7/700）等であった。</u></p> <p>市販後の調査等では、<u>4,485例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、230例（5.1%）に報告され、主な副作用は、眠気21例（0.5%）、ふらつき18例（0.4%）、肝機能障害18例（0.4%）、ALT（GPT）上昇17例（0.4%）、γ-GTP上昇16例（0.4%）、AST（GOT）上昇12例（0.3%）、一過性前向き健忘10例（0.2%）、LDH上昇9例（0.2%）等であった。</u>（再審査結果通知：2016年3月）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) （省略：現行のとおり）</p> <p>2)精神症状、意識障害：せん妄（<u>0.1～5%未満<sup>注1)</sup></u>）、錯乱（0.1～5%未満）、夢遊症状（<u>0.1～5%未満<sup>注1)</sup></u>）、幻覚、興奮、脱抑制（各0.1%未満）、意識レベルの低下（<u>0.1%未満<sup>注1)</sup></u>）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>総症例1,102例（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む）中、副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は190例（17.2%）に<u>348件</u>報告され、主な副作用は、ふらつき44件（4.0%）、眠気38件（3.4%）、頭痛31件（2.8%）、倦怠感31件（2.8%）、残眠感29件（2.6%）、悪心23件（2.1%）等であった。</p> <p>臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇1.5%（12/778）、γ-GTP上昇1.1%（8/702）、AST（GOT）上昇1.0%（8/777）、LDH上昇1.0%（7/700）等であった。 <u>（承認時：2000年9月）</u></p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) （省略）</p> <p>2)精神症状、意識障害：せん妄（頻度不明）、錯乱（0.1～5%未満）、夢遊症状（頻度不明）、幻覚、興奮、脱抑制（各0.1%未満）、意識レベルの低下（頻度不明）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p>

改訂後（下線部改訂、波線部頻度変更）	改訂前																																
<p>3)一過性前向性健忘、もうろう状態：一過性前向性健忘（服薬後入眠までの出来事を覚えていない、途中覚醒時の出来事を覚えていない）（0.1～5%未満）、もうろう状態（0.1～5%未満<sup>注1)</sup>）があらわれることがあるので、服薬後は直ぐ就寝させ、睡眠中に起こさないように注意すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>4) (省略：現行のとおり)</p> <p>5)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害（0.1～5%未満<sup>注1)</sup>）、黄疸（頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。</p> <p><u>注1)市販後の調査等における頻度</u></p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="199 1048 778 1310"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚</td> <td>錯視、<u>しびれ感</u><sup>注3)</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>口渇、不快感</td> <td><u>転倒</u><sup>注2)</sup><sup>注3)</sup></td> <td>味覚異常</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center;">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)発現した場合には、投与を中止すること。  注2)転倒により高齢者が骨折する例が報告されている。  注3)市販後の調査等における頻度</p>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系	ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚	錯視、 <u>しびれ感</u> <sup>注3)</sup>		その他	口渇、不快感	<u>転倒</u> <sup>注2)</sup> <sup>注3)</sup>	味覚異常	(他の項 省略：現行のとおり)				<p>3)一過性前向性健忘、もうろう状態：一過性前向性健忘（服薬後入眠までの出来事を覚えていない、途中覚醒時の出来事を覚えていない）（0.1～5%未満）、もうろう状態（頻度不明）があらわれることがあるので、服薬後は直ぐ就寝させ、睡眠中に起こさないように注意すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>4) (省略)</p> <p>5)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="865 1048 1444 1310"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚</td> <td>錯視</td> <td>しびれ感</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>口渇、不快感</td> <td></td> <td>味覚異常、<u>転倒</u><sup>注2)</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align:center;">(他の項 省略)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)発現した場合には、投与を中止すること。  注2)転倒により高齢者が骨折する例が報告されている。</p>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系	ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚	錯視	しびれ感	その他	口渇、不快感		味覚異常、 <u>転倒</u> <sup>注2)</sup>	(他の項 省略)			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																														
精神神経系	ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚	錯視、 <u>しびれ感</u> <sup>注3)</sup>																															
その他	口渇、不快感	<u>転倒</u> <sup>注2)</sup> <sup>注3)</sup>	味覚異常																														
(他の項 省略：現行のとおり)																																	
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																														
精神神経系	ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚	錯視	しびれ感																														
その他	口渇、不快感		味覚異常、 <u>転倒</u> <sup>注2)</sup>																														
(他の項 省略)																																	
<p>7.小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が<u>少ない</u>。）</p>	<p>7.小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p>																																

## 【改訂理由】

1. 「副作用」の項の「副作用発生状況の概要」に市販後の調査等の結果を追記するとともに、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項の副作用発現頻度にも反映

マイスリー錠 5 mg・10mgの再審査結果が公示されたことから、「副作用発生状況の概要」に再審査期間に実施した市販後の調査等の結果を追記しました。また、発現頻度は例数で算出していることから、承認時までの主な副作用の件数表示を例数表示に記載整備しました。

市販後に「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に追記した副作用で、市販後の調査等において発現頻度が算出できた副作用については頻度を変更しました。また、今回変更した発現頻度は市販後の調査等の結果に基づいていることがわかるように注釈を追記しました。

なお、新たに追記した副作用はありません。

承認時までの臨床試験及び市販後の調査等で認められた副作用については、5～9頁の副作用一覧をご参照ください。

2. 「小児等への投与」の項の小児における使用経験を「ない」から「少ない」に変更

再審査期間に実施した製造販売後臨床試験において、小児（12歳以上）への使用例が報告されたことから、記載を変更しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.251 (2016年7月発行予定)」に掲載されます。

PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ－Astellas Medical Net」(<https://amn.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

## 副作用一覧

	承認時までの臨床試験	市販後の調査等
調査症例数	1,102	4,485
副作用の発現症例数	217	230
副作用の発現件数	408	348
副作用の発現症例率 (%)	19.69	5.12

添付文書用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数 (発現率%)	
		承認時までの臨床試験	市販後の調査等
<b>感染症および寄生虫症</b>			
	膀胱炎	0	1 (0.02)
	ウイルス性脳炎	0	1 (0.02)
	鼻咽頭炎	1 (0.09)	0
	肺炎	0	1 (0.02)
<b>血液およびリンパ系障害</b>			
	貧血	0	3 (0.06)
<b>代謝および栄養障害</b>			
食欲不振	食欲減退	3 (0.27)	2 (0.04)
	高カリウム血症	0	1 (0.02)
	高尿酸血症	0	1 (0.02)
	低アルブミン血症	0	1 (0.02)
	低ナトリウム血症	0	1 (0.02)
	低蛋白血症	0	2 (0.04)
<b>精神障害</b>			
もうろう状態	意識変容状態	0	1 (0.02)
	酩酊感	1 (0.09)	0
	過食	0	1 (0.02)
	徘徊癖	0	1 (0.02)
	異常行動	0	2 (0.04)
悪夢	異常な夢	1 (0.09)	0
	悪夢	1 (0.09)	3 (0.06)
気分高揚	情動障害	2 (0.18)	1 (0.02)
興奮	激越	1 (0.09)	0
幻覚	幻覚	1 (0.09)	1 (0.02)
	幻視	0	1 (0.02)
錯視	錯覚	1 (0.09)	1 (0.02)
錯乱	錯乱状態	2 (0.18)	0
脱抑制	脱抑制	1 (0.09)	0
不安	不安	5 (0.45)	0
夢遊症状	過食	0	1 (0.02)
	徘徊癖	0	1 (0.02)
	夢遊症	0	1 (0.02)
	異常行動	0	2 (0.04)

添付文書用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数 (発現率%)	
		承認時までの臨床試験	市販後の調査等
せん妄	譫妄	0	5 (0.11)
	無感情	1 (0.09)	0
	妄想	0	1 (0.02)
	うつ病	0	3 (0.06)
	不眠症	0	2 (0.04)
	言葉もれ	1 (0.09)	0
	躁病	0	1 (0.02)
	パニック障害	0	1 (0.02)
	一過性精神病	0	1 (0.02)
神経系障害			
ふらつき	浮動性めまい	44 (3.99)	18 (0.40)
	転倒	0	1 (0.02)
	筋挫傷	0	1 (0.02)
めまい	浮動性めまい	11 (0.99)	5 (0.11)
	体位性めまい	1 (0.09)	0
意識レベルの低下	意識レベルの低下	0	1 (0.02)
意識障害	注意力障害	1 (0.09)	0
	過眠症	0	4 (0.08)
	落ち着きのなさ	0	4 (0.08)
	昏迷	1 (0.09)	0
一過性前向性健忘	健忘	0	7 (0.15)
	記憶障害	12 (1.08)	4 (0.08)
残眠感	傾眠	29 (2.63)	4 (0.08)
頭重感	頭部不快感	3 (0.27)	1 (0.02)
	頭痛	19 (1.72)	7 (0.15)
頭痛	頭痛	31 (2.81)	4 (0.08)
	緊張性頭痛	0	1 (0.02)
	血管性頭痛	0	1 (0.02)
味覚異常	味覚異常	7 (0.63)	0
眠気	過眠症	0	4 (0.08)
	傾眠	38 (3.44)	17 (0.37)
しびれ感	感覚鈍麻	0	1 (0.02)
	味覚消失	0	1 (0.02)
	運動失調	0	1 (0.02)
	自律神経失調	0	1 (0.02)
	脳梗塞	0	1 (0.02)
	異常感覚	1 (0.09)	0
	構語障害	0	1 (0.02)
	構音障害	1 (0.09)	0
	蟻走感	0	1 (0.02)
	味覚減退	1 (0.09)	0
	精神的機能障害	1 (0.09)	0

添付文書用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数 (発現率%)	
		承認時までの臨床試験	市販後の調査等
	精神運動亢進	0	1 (0.02)
	逆行性健忘	0	1 (0.02)
	鎮静	0	5 (0.11)
	振戦	2 (0.18)	0
	三叉神経痛	0	1 (0.02)
眼障害			
複視	複視	2 (0.18)	0
	眼の異常感	1 (0.09)	0
	高眼圧症	0	1 (0.02)
耳および迷路障害			
	耳鳴	1 (0.09)	0
	突発難聴	0	1 (0.02)
心臓障害			
動悸	動悸	2 (0.18)	1 (0.02)
	不整脈	1 (0.09)	0
血管障害			
	高血圧	0	2 (0.04)
	低血圧	1 (0.09)	0
	ほてり	1 (0.09)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
	過換気	0	1 (0.02)
	いびき	1 (0.09)	0
胃腸障害			
悪心	悪心	23 (2.08)	6 (0.13)
下痢	下痢	1 (0.09)	0
腹痛	腹痛	3 (0.27)	1 (0.02)
	上腹部痛	3 (0.27)	2 (0.04)
嘔吐	嘔吐	5 (0.45)	2 (0.04)
口の錯感覚	口の錯感覚	2 (0.18)	0
	腹部不快感	1 (0.09)	3 (0.06)
	便秘	0	6 (0.13)
	下痢	1 (0.09)	0
	消化不良	0	2 (0.04)
	胃潰瘍	0	1 (0.02)
	胃腸障害	0	1 (0.02)
	舌炎	0	1 (0.02)
	逆流性食道炎	0	2 (0.04)
	口唇のひび割れ	1 (0.09)	0
	糞塊	0	1 (0.02)



添付文書用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数 (発現率%)	
		承認時までの臨床試験	市販後の調査等
肝胆道系障害			
肝機能障害	肝機能異常	0	11 (0.24)
	肝障害	0	7 (0.15)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒感	そう痒症	2 (0.18)	0
発疹	湿疹	0	2 (0.04)
	発疹	3 (0.27)	3 (0.06)
	多汗症	1 (0.09)	0
	顔面腫脹	1 (0.09)	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害			
下肢脱力感	筋力低下	2 (0.18)	1 (0.02)
	筋肉痛	1 (0.09)	0
	筋骨格硬直	2 (0.18)	0
腎および尿路障害			
蛋白尿	蛋白尿	0	1 (0.02)
	尿中蛋白陽性	1 (0.09)	4 (0.08)
	失禁	0	1 (0.02)
生殖系および乳房障害			
	閉経期症状	0	1 (0.02)
全身障害および投与局所様態			
倦怠感	無力症	0	1 (0.02)
	倦怠感	31 (2.81)	3 (0.06)
口渇	口渇	9 (0.81)	2 (0.04)
疲労	疲労	12 (1.08)	0
不快感	不快感	2 (0.18)	2 (0.04)
	無力症	1 (0.09)	1 (0.02)
	胸部不快感	1 (0.09)	0
	胸痛	0	1 (0.02)
	異常感	2 (0.18)	1 (0.02)
	宿酔	0	1 (0.02)
	易刺激性	1 (0.09)	1 (0.02)
	末梢性浮腫	0	1 (0.02)
臨床検査			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.72)	12 (0.26)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.08)	17 (0.37)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.72)	16 (0.35)
血中乳酸脱水素酵素増加	血中乳酸脱水素酵素増加	7 (0.63)	9 (0.20)
白血球数減少	白血球数減少	2 (0.18)	4 (0.08)
白血球数増加	白血球数増加	2 (0.18)	4 (0.08)
	抱合ビリルビン増加	0	2 (0.04)
	血中ビリルビン増加	1 (0.09)	7 (0.15)
	血中クロール減少	0	2 (0.04)
	血中クロール増加	0	1 (0.02)



添付文書用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数 (発現率%)	
		承認時までの臨床試験	市販後の調査等
	血中コレステロール増加	1 (0.09)	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.02)
	血中クレアチニン増加	0	4 (0.08)
	血中ブドウ糖増加	0	1 (0.02)
	血中カリウム減少	1 (0.09)	1 (0.02)
	血中カリウム増加	0	1 (0.02)
	血中ナトリウム減少	1 (0.09)	2 (0.04)
	血中尿素減少	0	2 (0.04)
	血中尿素増加	0	5 (0.11)
	好酸球数増加	2 (0.18)	1 (0.02)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.09)	3 (0.06)
	グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.02)
	ヘマトクリット減少	0	2 (0.04)
	ヘモグロビン減少	0	2 (0.04)
	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1 (0.09)	0
	リンパ球数減少	1 (0.09)	1 (0.02)
	単球数増加	1 (0.09)	0
	好中球数増加	1 (0.09)	1 (0.02)
	血小板数減少	1 (0.09)	1 (0.02)
	総蛋白減少	0	2 (0.04)
	総蛋白増加	0	1 (0.02)
	赤血球数減少	0	2 (0.04)
	赤血球数増加	1 (0.09)	0
	血小板数増加	0	4 (0.08)
	尿中ウロビリリン陽性	3 (0.27)	1 (0.02)
	血中アルカリホスファターゼ減少	0	1 (0.02)
	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.36)	6 (0.13)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>			
転倒	転倒	2 (0.18)	2 (0.04)
	骨折	0	1 (0.02)
	挫傷	0	1 (0.02)

MedDRA PT : ICH国際医薬用語集日本語版Ver13.0 基本語

○同一のMedDRA PTを再分類したもの

- 「PT：浮動性めまい」は添付文書用語「めまい」と「ふらつき」に振り分けました。
- 「PT：転倒」は添付文書用語「ふらつき」と「転倒」に振り分けました。
- 「PT：傾眠」は添付文書用語「眠気」と「残眠感」に振り分けました。
- 「PT：頭痛」は添付文書用語「頭痛」と「頭重感」に振り分けました。
- 「PT：下痢」は添付文書記載用語「下痢」と添付文書未記載の「軟便」に振り分けました。
- 「PT：無力症」は添付文書記載用語「倦怠感」と添付文書未記載の「無力症」に振り分けました。

○同一のMedDRA PTを複数の添付文書副作用に重複集計したもの

- 「PT：過食」は添付文書用語「もうろう状態」と「夢遊症状」に重複して集計しました。
- 「PT：徘徊癖」は添付文書用語「もうろう状態」と「夢遊症状」に重複して集計しました。
- 「PT：異常行動」は添付文書用語「もうろう状態」と「夢遊症状」に重複して集計しました。
- 「PT：過眠症」は添付文書用語「意識障害」と「眠気」に重複して集計しました。

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

**【警告】**

本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等)があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な肝障害のある患者〔代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (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おそれがある。〕
- (4)急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕

**【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**

肺性心、肺気腫、気管支喘息及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場合〔呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

本剤の投与は、不眠症の原疾患を確定してから行うこと。なお、統合失調症あるいは躁うつ病に伴う不眠症には本剤の有効性は期待できない。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

- (1)本剤に対する反応には個人差があり、また、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等)は用量依存的にあらわれるので、本剤を投与する場合には少量(1回5mg)から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に投与すること。ただし、10mgを超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。
- (2)本剤を投与する場合、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、患者が起床して活動を開始するまでに十分な睡眠時間がとれなかった場合、又は睡眠途中において一時的に起床して仕事等を行った場合などにおいて健忘があらわれたとの報告があるので、薬効が消失する前に活動を開始する可能性があるときは服用させないこと。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1)衰弱患者〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。〕
- (2)高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (3)心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕
- (4)肝障害のある患者〔「禁忌」及び「薬物動態」の項参照〕
- (5)腎障害のある患者〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕

(6)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1)本剤の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、症状などの異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。
- (2)本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中度・反射運動能力などの低下が起こることがあるので、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こと。

**3. 相互作用**

本剤は、主として肝薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C9、CYP1A2で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤	呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。	相加的に呼吸が抑制される可能性がある。
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 等	相互に中枢神経抑制作用が増強することがあるので、慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール(飲酒)	精神機能・知覚・運動機能等の低下が増強することがあるので、できるだけ飲酒を控えさせること。	アルコールはGABA受容体に作用すること等により中枢神経抑制作用を示すため、併用により相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。
リファンピシム	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

**4. 副作用**

承認時までの臨床試験では、1,102例(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む)中、副作用(臨床検査値の異常変動を除く)は190例(17.2%)に報告され、主な副作用は、ふらつき44例(4.0%)、眠気38例(3.4%)、頭痛31例(2.8%)、倦怠感31例(2.8%)、残眠感29例(2.6%)、悪心23例(2.1%)等であった。

臨床検査値の異常変動は、ALT(GPT)上昇1.5%(12/778)、 $\gamma$ -GTP上昇1.1%(8/702)、AST(GOT)上昇1.0%(8/777)、LDH上昇1.0%(7/700)等であった。

市販後の調査等では、4,485例中、副作用(臨床検査値の異常変動を含む)は、230例(5.1%)に報告され、主な副作用は、眠気21例(0.5%)、ふらつき18例(0.4%)、肝機能障害18例(0.4%)、ALT(GPT)上昇17例(0.4%)、 $\gamma$ -GTP上昇16例(0.4%)、AST(GOT)上昇12例(0.3%)、一過性前向き健忘10例(0.2%)、LDH上昇9例(0.2%)等であった。

(再審査結果通知:2016年3月)

**(1) 重大な副作用**

- 1) 依存性、離脱症状:連用により薬物依存(頻度不明)を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、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、反跳性不眠、いらいら感等の離脱症状(0.1~5%未満)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

## 改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

に減量するなど慎重に行うこと。

- 2) 精神症状、意識障害：せん妄 (0.1～5%未満<sup>注1)</sup>)、錯乱 (0.1～5%未満)、夢遊症状 (0.1～5%未満<sup>注1)</sup>)、幻覚、興奮、脱抑制 (各0.1%未満)、意識レベルの低下 (0.1%未満<sup>注1)</sup>) 等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 3) 一過性前向き健忘、もうろう状態：一過性前向き健忘 (服薬後入眠までの出来事を覚えていない、途中覚醒時の出来事を覚えていない) (0.1～5%未満)、もうろう状態 (0.1～5%未満<sup>注1)</sup>) があらわれることがあるので、服薬後は直ぐ就寝させ、睡眠中に起こさないように注意すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 4) 呼吸抑制：呼吸抑制 (頻度不明) があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、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こと。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害 (0.1～5%未満<sup>注1)</sup>)、黄疸 (頻度不明) 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し、適切な処置を行うこと。

注1) 市販後の調査等における頻度

### (2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚	錯視、しびれ感 <sup>注3)</sup>	
血液	白血球増多、白血球減少		
肝臓	ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH上昇		
腎臓	蛋白尿		
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	下痢	口の錯感覚
循環器	動悸		
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、そう痒感		
骨格筋	倦怠感、疲労、下肢脱力感		
眼	複視		視力障害、霧視
その他	口渇、不快感	転倒 <sup>注2) 注3)</sup>	味覚異常

注1) 発現した場合には、投与を中止すること。

注2) 転倒により高齢者が骨折する例が報告されている。

注3) 市販後の調査等における頻度

### 5. 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5mg) から投与を開始し、1回10mgを超えないこと。(「薬物動態」の項参照)

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊婦又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こと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれることがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。]

(2) 授乳婦：授乳中の婦人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。[母乳中へ移行することが報告されており、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

### 8. 過量投与

症状：本剤単独の過量投与では、傾眠から昏睡までの意識障害が報告されているが、さらに中枢神経抑制症状、血圧低下、呼吸抑制、無呼吸等の重度な症状があらわれるおそれがある。

処置：呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤) を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意 (禁忌、慎重投与、相互作用等) を必ず読むこと。なお、本剤は血液透析では除去されない。

### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

### 10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤) を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静、抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

製造販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携  
**サノフィ株式会社**  
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携  
**SANOFI** 