

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[®]錠5mg

マイスリー[®]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

2017年3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、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、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。

【改訂概要】

1. 「重要な基本的注意」の項に「連用により薬物依存を生じること」、「漫然とした継続投与による長期使用を避けること」及び「本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること」を追記しました。(薬生安通知)
また、参照先(「重大な副作用」の項)を追記しました。(自主改訂)
2. 「重大な副作用」の項の「依存性、離脱症状」に関する記載に「用量及び使用期間に注意する」旨を追記しました。(薬生安通知)

次頁に改訂内容があります。

5～6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。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)<u>連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。（「重大な副作用」の項参照）</u></p> <p>(2) （省略：現行のとおり）</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)<u>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。</u></p> <p>(2) （省略）</p>
<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>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、<u>用量及び使用期間に注意し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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</u></p> <p>2)～5) （省略：現行のとおり）</p>	<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>2)～5) （省略）</p>

【改訂理由】

1. 「重要な基本的注意」の項

依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起することとしました。

2. 「重大な副作用」の項

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期投与により依存が生じることがあり、長期投与の要因として高用量投与等があるため、用量及び使用期間に注意して慎重に投与していただくよう注意喚起することとしました。

本剤で報告されている「薬物依存」の症例の概要を3～4頁に示します。

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.258 (2017年4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。

薬物依存 症例の概要

患者		副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置	
女 ・ 40代	不眠症 (潰瘍性大腸炎、不安、しびれ、大腸手術、腸瘻造設)	5mg +5mg頓服 約43日間 ↓ (約12日間 休薬) ↓ 10mg 80日間 ↓ 5mg 約15日間 ↓ (約57日間 休薬) ↓ 10mg 1日間	<p style="text-align: center;">睡眠薬依存症</p> <p>投与約5年半前 大腸亜全摘術、回腸人工肛門施行。その合併症で不調が生じたことと自覚し、以後医療処置や医薬品について過度の不安を示すようになった。</p> <p>投与118日前 A院内科にて、不眠に対してゾピクロン 7.5mg/日投与開始。</p> <p>投与約2日前 数日しか効果の実感を持たず、ゾピクロン投与中止。</p> <p>投与開始日 B院精神科にて、不眠に対して本剤 5mg/日投与開始。</p> <p>日付不明 本剤 5mg/日を頓用で追加。</p> <p>投与13日目 不眠に対してロルメタゼパム 1mg/日投与開始。</p> <p>投与27日目 不安に対してジアゼパム 2mg/日投与開始。</p> <p>投与約43日目 睡眠薬の内服で不眠が改善したものの「睡眠薬に頼りたくない、やめたい」との思いから、全ての向精神薬（本剤、ロルメタゼパム、ジアゼパム）を自己中断。</p> <p>投与約50日目 1週間程内服を中止できたが、不眠は内服開始前よりも悪化し（反跳現象）、頭痛、羞明、気分不快といった退薬症候も一過性に出現。中止前の内服薬を再開（ロルメタゼパム、ジアゼパム）したが、2～3時間程度しか眠れず、以前ほど不眠が改善しなかった。</p> <p>投与55日目 効果不十分のため、本剤 10mg/日追加。 (本剤再開)</p> <p>投与83日目 エチゾラム 0.5mg頓用投与開始。</p> <p>投与104日目 ジアゼパム 2mg頓用として追加。</p> <p>投与105日目 トリアゾラム 0.25mg頓用で投与開始。</p> <p>日付不明 エチゾラム投与中止。</p> <p>投与約4ヵ月目 トリアゾラム投与中止。</p> <p>不眠時の頓用薬などを自己調整により、医師の指示量よりも多い量で使用するようになった。それでも不眠の改善が得られなかった。</p> <p>日付不明 エチゾラム 3mg頓用で投与再開。</p> <p>投与約4ヵ月半目 C院精神科初診時現症：意識は清明。一見落ち着いた態度であったが、睡眠薬の使用への後悔を述べて突然涙することがあるなど、不安が強かった。患者の申告による受診直前の平均睡眠時間は2時間程度で、時に全く眠れない日もあった。病歴・問診から精神依存、耐性、離脱症状、睡眠薬の中止や制限の不成功が明らかであり、睡眠薬依存症と診断した。不眠については、症状の経過や病前性格から神経症性不眠と判断した。クロルプロマジン塩酸塩 12.5mg/日を併用しながら、睡眠薬を漸減（本剤 5mg/日）したところ、睡眠薬の減量は可能であったが、中止することはできなかった。</p>	軽快

			<p>投与約5ヵ月目 (本剤休業) 以後クロルプロマジン塩酸塩を 25-37.5mg/日に漸増し、本剤、ロルメタゼパムを順次漸減中止したが、漸減期間に退薬症候の出現はなかった。</p> <p>投与208日目 (本剤再開・中止) 睡眠薬の中止を試みた時に不眠が再燃し、不眠時薬として本剤 10mg/日を再度使用したが、特別な副作用はなかった。</p> <p>中止約29日後 睡眠薬依存症は軽快。最終的にジアゼパム 5mg/日、クロルプロマジン塩酸塩 37.5mg/日、フルニトラゼパム 1.5mg/日にて7時間程度の安定した睡眠が得られた。</p>	
<p>併用薬：ゾピクロン、ロルメタゼパム、ジアゼパム、エチゾラム、トリアゾラム、クロルプロマジン塩酸塩、酪酸菌配合剤</p>				

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)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (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 _A 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	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)、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。

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%)、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。

(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、用量及び使用期間に注意し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

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

(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^{注1)})、錯乱 (0.1～5%未満)、夢遊症状 (0.1～5%未満^{注1)})、幻覚、興奮、脱抑制 (各0.1%未満)、意識レベルの低下 (0.1%未満^{注1)}) 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^{注1)}) 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)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害 (0.1～5%未満^{注1)})、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 ^{注2)}	振戦
血液	白血球増多、白血球減少		
肝臓	ALT (GPT) 上昇、 γ -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、食欲亢進
循環器	動悸		
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感		
骨格筋	倦怠感、疲労、下肢脱力感		筋痙攣
眼	複視		視力障害、霧視
その他	口渇、不快感	転倒 ^{注2) 注3)}	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) 市販後の調査等における頻度

注3) 転倒により高齢者が骨折する例が報告されている。

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。

お問い合わせ先：
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
医療関係者様用 フリーダイヤル 0120-189-371

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 