

使用上の注意改訂のお知らせ

習慣性医薬品、処方せん医薬品

睡眠障害改善剤

アモバン[®]錠 7.5

アモバン[®]錠 10

ゾピクロン製剤

製造販売元：
サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

販売元：
日医工株式会社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 2 1

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいませようお願い申し上げます。

<改訂内容> (..... : 自主改訂)

改訂後	現行																																			
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 本剤の成分または<u>エスゾピクロン</u>に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 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。]</p> <p>3. 急性狭隅角緑内障の患者 [眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。]</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 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。]</p> <p>3. 急性狭隅角緑内障の患者 [眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。]</p>																																			
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)、2) (現行どおり)</p> <p>3) <u>肝機能障害</u> (頻度不明) …<u>AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP</u>の上昇等を伴う肝機能障害、<u>黄疸</u>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、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) ~ 6) (現行どおり)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)、2) (略)</p> <p>3) <u>肝機能障害</u> (頻度不明) …<u>黄疸、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇</u>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、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) ~ 6) (略)</p>																																			
<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用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こと。</p>	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用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こと。</p>																																			
<table><thead><tr><th></th><th>頻度不明</th><th>1%以上</th><th>0.1~1% 未満</th><th>0.1%未満</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="5">(現行どおり)</td></tr><tr><td>骨格筋</td><td></td><td></td><td>倦怠感</td><td>脱力感等の筋緊張低下症状</td></tr><tr><td>その他</td><td>転倒</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>		頻度不明	1%以上	0.1~1% 未満	0.1%未満	(現行どおり)					骨格筋			倦怠感	脱力感等の筋緊張低下症状	その他	転倒				<table><thead><tr><th></th><th>頻度不明</th><th>1%以上</th><th>0.1~1% 未満</th><th>0.1%未満</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="5">(略)</td></tr><tr><td>骨格筋</td><td></td><td></td><td>倦怠感</td><td>脱力感等の筋緊張低下症状</td></tr></tbody></table>		頻度不明	1%以上	0.1~1% 未満	0.1%未満	(略)					骨格筋			倦怠感	脱力感等の筋緊張低下症状
	頻度不明	1%以上	0.1~1% 未満	0.1%未満																																
(現行どおり)																																				
骨格筋			倦怠感	脱力感等の筋緊張低下症状																																
その他	転倒																																			
	頻度不明	1%以上	0.1~1% 未満	0.1%未満																																
(略)																																				
骨格筋			倦怠感	脱力感等の筋緊張低下症状																																

改訂後	現行
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及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。[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。<u>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。</u>]</p> <p>(2) (現行どおり)</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及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。[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) (略)</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>症状： 本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、<u>メトヘモグロビン血症</u>、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化する可能性があり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。</p> <p>処置： (現行どおり)</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>症状： 本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化する可能性があり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。</p> <p>処置： (略)</p>

* 改訂内容につきましては DSU No.208 に掲載の予定です。

<改訂理由>

1. 「禁忌」の項 (自主改訂) 「エソゾピクロン」の追記

本剤の光学異性体である「エソゾピクロン (販売名：ルネスタ錠 1mg、2mg、3mg)」が 2012 年 1 月に承認されたことに伴い、「エソゾピクロン」を追記致しました。

2. 「副作用 (重大な副作用)」の項 (自主改訂) 「肝機能障害」の記載整備

「肝機能障害」について、記載整備を行いました。

3. 「副作用 (その他の副作用)」の項 (自主改訂) 「転倒」の追記

市販後に本剤と因果関係が否定できない「転倒」が集積されたため、企業中核データシート (Company Core Data Sheet : CCDS) ★に追記されました。これを受けて、国内においても「使用上の注意」に追記し、注意喚起を行うことと致しました。

4. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項 (自主改訂)

企業中核データシート (Company Core Data Sheet : CCDS) ★に、「妊娠後期に睡眠鎮静剤を服用していた患者において、新生児に身体的依存症状 (離脱症状を含む) を起こす可能性がある」ことが追記されました。これを受けて、国内において「使用上の注意」に追記し、注意喚起を行うことと致しました。

5. 「過量投与」の項 (自主改訂) 「メトヘモグロビン血症」の追記

市販後に本剤と因果関係が否定できない本剤の過量投与時における「メトヘモグロビン血症」が集積されたため、企業中核データシート (Company Core Data Sheet : CCDS) ★に追記されました。これを受けて、国内においても「使用上の注意」に追記し、注意喚起を行うことと致しました。

★：企業中核データシート (CCDS)

医薬品市販承認取得者 (MAH : Marketing Authorization Holder) によって作成される製品情報文書で、安全性情報に加えて、適応症、用法・用量、薬理学および製品に関するその他の情報が含まれています。

<改訂後の「使用上の注意」全文>

【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. 本剤の成分またはエスゾピクロン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〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
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等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤を投与する場合、反応に個人差があるため少量（高齢者では1回 3.75mg）から投与を開始すること。また、肝障害のある患者では 3.75mg から投与を開始することが望ましい。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) 不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等を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〔「5. 高齢者への投与」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、腎障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5) 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) 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よう注意すること。

3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4、一部 CYP2C8 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
筋弛緩薬（スキサメトニウム塩化物水和物、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） 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）	これらの作用が増強されることがあるので、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。	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。
アルコール（飲酒）	相互に作用を増強することがある。	飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。
麻酔時	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。	本剤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。
薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導する薬剤（リファンピシン等）	本剤の作用を減弱させることがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、効果の減弱を来すことがある。
薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール等）	本剤の作用を増強させることがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。

4. 副作用

総症例 11,677 例中、831 例（7.12%）、1,026 件に副作用が認められた。主な副作用は、にがみ 488 件（4.18%）、ふらつき 104 件（0.89%）、眠気 60 件（0.51%）、口渇 56 件（0.48%）、倦怠感 48 件（0.41%）、頭重 26 件（0.22%）、頭痛 22 件（0.19%）、嘔気 22 件（0.19%）、不快感 15 件（0.13%）、めまい 14 件（0.12%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

- 1) 依存性（0.1%未満）…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、慎重に投与すること。また、投与の中止により、振戦、痙攣発作、不眠等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こと。

- 2) 呼吸抑制 (0.1%未満) …呼吸抑制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、換気を図るなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害 (頻度不明) …AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 精神症状、意識障害 (頻度不明) …幻覚、せん妄、錯乱、夢遊症状、悪夢、易刺激性、攻撃性、異常行動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、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) 一過性前向性健忘、もうろう状態 (0.1%未満) …一過性前向性健忘 (中途覚醒時の出来事をおぼえていない等)、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。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。
- 6) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) …アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用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こと。

	頻度不明	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系			ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等	
肝臓			AST (GOT) の上昇、ALT (GPT) の上昇、Al-P の上昇	
腎臓			蛋白尿	BUN の上昇
血液			白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少	血小板減少
消化器	消化不良	口中の にがみ	口渇、嘔気	食欲不振、口内不快感、胃部不快感等
過敏症 ^{注)}	そう痒症			発疹
骨格筋			倦怠感	脱力感等の筋緊張低下症状
その他	転倒			

注) 発現した場合には、投与を中止すること。

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 3.75mg) から投与を開始すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及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。[妊娠中及び授乳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。]

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。

8. 過量投与

症状：

本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、メトヘモグロビン血症、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化する可能性があり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。

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、血液透析による除去は有効ではない。

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

- (1) 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。
- (2) 臨床用量の約 800 倍 (100mg/kg/日) をマウス、ラットに 2 年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。

----- : 自主改訂