

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

【使用上の注意】改訂のお知らせ

2010年9月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

睡眠導入剤

向精神薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方せん医薬品^{注2)}

レンドルミン[®]錠 0.25mg

Lendormin[®]Tablets 0.25mg

睡眠導入剤（プロチゾラム口腔内崩壊錠）

向精神薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方せん医薬品^{注2)}

レンドルミン[®]D錠 0.25mg

Lendormin[®]D Tablets 0.25mg

（プロチゾラム製剤）

®=登録商標

注1) 注意—習慣性あり

注2) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は、弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成22年9月28日)および自主改訂により、レンドルミン[®]錠 0.25mg およびレンドルミン[®]D錠 0.25mg の添付文書の【使用上の注意】を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しまして遵守して頂きますようお願い申し上げます。

謹言

改訂内容（.....部 追加・変更、.....部 削除）

レンドルミン[®]錠 0.25mg ・ レンドルミン[®]D錠 0.25mg

改 訂 後				改 訂 前			
4. 副作用				4. 副作用			
(3) その他の副作用				(3) その他の副作用			
(中略：現行のとおり)				(中略)			
	0.1～5% 未満	0.1%未満	頻度不明		0.1～5% 未満	0.1%未満	頻度不明
依存性 ^{注1)}			不眠、不安等の離脱症状	依存性 ^{注1)}			不眠、不安等の禁断症状
(中略：現行のとおり)				(中略)			
骨格筋	だるさ、 倦怠感	下肢痙攣		骨格筋	だるさ、 倦怠感	下肢痙攣	
その他		発熱、貧血	尿失禁、味覚異常	その他		発熱、貧血	尿失禁
注 1)大量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、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安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。 (以下略：現行のとおり)				注 1)大量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、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安等の禁断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。 (以下略)			

p. 4～5 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。

レンドルミン[®]錠 0.25mg

改 訂 後	改 訂 前
<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には、投与しないことが望ましい。 [妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]</p> <p>1) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。</p> <p>2) <u>ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。</u></p> <p>3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、<u>ベンゾジアゼピン系薬剤</u>で報告されている。</p> <p>(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。 [授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]</p> <p>1) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。</p> <p>2) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、<u>ベンゾジアゼピン系薬剤</u>(ジアゼパム)で報告されている。</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には、投与しないことが望ましい。 [妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]</p> <p>ア. 妊娠中にベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。</p> <p>イ. 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことが<u>ベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム、ニトラゼパム)</u>で報告されている。</p> <p>ウ. 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(<u>神経過敏、振戦、過緊張等</u>)があらわれることが<u>ベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)</u>で報告されている。</p> <p>(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。 [授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]</p> <p>ア. 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。</p> <p>イ. ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、<u>ベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)</u>で報告されている。</p>

レンドルミン[®]D錠 0.25mg

改 訂 後	改 訂 前
<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には、投与しないことが望ましい。 [妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]</p> <p>1) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。</p> <p>2) <u>ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。</u></p> <p>3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、<u>ベンゾジアゼピン系薬剤</u>で報告されている。</p> <p>(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。 [授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]</p> <p>1) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。</p> <p>2) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、<u>ベンゾジアゼピン系薬剤</u>(ジアゼパム)で報告されている。</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には、投与しないことが望ましい。 [妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]</p> <p>1) 妊娠中にベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。</p> <p>2) 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことが<u>ベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム、ニトラゼパム)</u>で報告されている。</p> <p>3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(<u>神経過敏、振戦、過緊張等</u>)があらわれることが<u>ベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)</u>で報告されている。</p> <p>(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。 [授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]</p> <p>1) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。</p> <p>2) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、<u>ベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)</u>で報告されている。</p>

改訂理由

【その他の副作用】

「味覚異常」：症例が集積されたため、副作用として追記致しました。

「離脱症状」：[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の改訂に伴い、用語を統一しました。

(いずれも自主改訂)

【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】

ベンゾジアゼピン系薬剤全体で、新生児の離脱症状等の報告があることから、他のベンゾジアゼピン系薬剤と記載を統一しました。(厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

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 医薬品安全対策情報 No.193 (2010年10月中旬発送予定)」に掲載されます。

レンドルミン®錠 0.25mg レンドルミン®D錠 0.25mg

改訂後の【使用上の注意】（ 部 変更）

*2010年9月改訂

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)急性狭隅角緑内障のある患者
[眼内圧を上昇させるおそれがある。]
- (2)重症筋無力症の患者
[重症筋無力症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すおそれがある。]
[重大な副作用]の項参照

【効能・効果】

不眠症、麻酔前投薬

【用法・用量】

本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。

・不眠症

1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

・麻酔前投薬

手術前夜：1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

麻酔前：1回プロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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こと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
- (2)高齢者
[高齢者への投与]の項参照
- (3)心障害、肝障害、腎障害のある患者
[心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延するおそれがある。]
- (4)脳に器質的障害のある患者
[本剤の作用が増強するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)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、自動車の運転等の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。
- (2)(レンドルミン®D錠0.25mg)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4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
アルコール (飲酒)	鎮静作用が増強されるおそれがあるので、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。	本剤とアルコールを併用するとクリアランスの低下及び排泄半減期の延長がみられている。
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	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
イトラコナゾール ミコナゾール シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強及び作用時間の延長が起こるおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が、これらの薬剤で阻害される。
モノアミン酸化酵素阻害剤	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

レンドルミン錠(普通錠)について、臨床試験及び再審査終了時の調査症例数6,548例中、副作用が報告されたのは256例(3.91%)であった。主な副作用は、残眠感・眠気144件(2.20%)、ふらつき66件(1.01%)、頭重感50件(0.76%)、だるさ48件(0.73%)、めまい25件(0.38%)、頭痛8件(0.12%)、倦怠感7件(0.11%)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

(1)重大な副作用

1)肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)一過性前向性健忘、もうろう状態(頻度不明)：一過性前向性健忘、また、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、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行う、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。

(2)重大な副作用(類薬)

呼吸抑制(頻度不明)：ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、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。

(3)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
* 依存性 ^(注1)			不眠、不安等の離脱症状
精神神経系	残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、めまい、頭痛	不穏 ^(注2) 、興奮 ^(注2) 、気分不快、立ちくらみ、いらいら感	せん妄、振戦、幻覚
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの上昇	
循環器		軽度の脈拍数増加	
消化器		嘔気、悪心、口渇、食欲不振	下痢
過敏症 ^(注3)		発疹	紅斑
骨格筋	だるさ、倦怠感	下肢痙攣	
* その他		発熱、貧血	尿失禁、味覚異常

*注1)大量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、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安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。

注2)統合失調症等の精神障害者に投与すると不穏及び興奮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、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

注3)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

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
[高齢者では運動失調等の副作用が発現しやすい。]

*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には、投与しないことが望ましい。

[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]

1)妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。

2)ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、

チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(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。

[授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]

1) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

2) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されている。

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

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。

9. 適用上の注意

(1) 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、更には穿孔をお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。)

(2) 服用時(レンドルミン®D錠0.25mg)

1) 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより、崩壊後唾液のみで服用可能である。

2) 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

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) ラットの雄で臨床用量の約40,000倍(200mg/kg/日)を2年間投与した試験において、甲状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。

日本ベ-リンガー-インゲルハム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号