

使用上の注意改訂のお知らせ

2022年7月

ファイザー株式会社

睡眠導入剤
トリアゾラム錠

ハルシオン® 0.125mg錠
ハルシオン® 0.25mg錠

Halcion® Tablets 0.125mg

Halcion® Tablets 0.25mg

向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品（注意 - 習慣性あり）
処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により、標記製品の電子化された添付文書の「使用上の注意」を改訂いたしますのでご案内申し上げます。

また、併せて自主改訂いたします。

今後のご使用に際しましては、以下の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、今回の改訂に併せ、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和3年6月11日付薬生発0611第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成29年6月8日付（令和2年8月31日一部改正）薬生安発0608第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に則り、新記載要領に基づく電子化された添付文書への改訂を行いました。

【改訂内容】

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1. ~2.3 省略</p> <p>2.4 次の薬剤を投与中の患者：イトラコナゾール、<u>ポサコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、リトナビル、ロビナビル・リトナビル）、ニルマトレルビル・リトナビル、コビスタット含有製剤、エファビレンツ</u> [10.1 参照]</p> <p>2.5 <u>本剤により睡眠随伴症状（夢遊症状等）として異常行動を発現したことがある患者</u> [重篤な自傷・他傷行為、事故等に至る睡眠随伴症状を発現するおそれがある。]</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. ~3. 省略</p> <p>4. 次の薬剤を投与中の患者：イトラコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤（<u>インジナビル、リトナビル等</u>）、エファビレンツ、<u>テラプレビル</u> [「相互作用」の項参照]</p>

改訂後(下線部は改訂箇所)

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール (イトリゾール) ボサコナゾール (ノクサフィル) フルコナゾール (ジフルカン) ホスフルコナゾール (プロジフ) ポリコナゾール (ブイフェンド) ミコナゾール (フロリード) [2.4 参照]	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。	本剤とこれらの薬剤の代謝酵素が同じ (CYP3A4) であるため、本剤の代謝が阻害される。
HIV プロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ) ダルナビル エタノール付加物 (ブリジスタ) ホスアンブレナビルカルシウム水和物 (レクシヴァ) リトナビル (ノービア) ロビナビル・リトナビル (カレトラ) [2.4 参照]		
ニルマトレルビル・リトナビル (バキロビッド) [2.4 参照]		
コピシスタット含有製剤 (ゲンボイヤ、シムツォーザ、スタリビルド、プレジコビックス) [2.4 参照]		
エファビレンツ (ストックリン) [2.4 参照]		

10.2 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
省略		
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等	本剤の作用が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。
グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤のバイオアベイラビリティが増加する。
省略		

改訂前(波線部は削除箇所)

【使用上の注意】

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。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール (イトリゾール) フルコナゾール (ジフルカン) ホスフルコナゾール (プロジフ) ポリコナゾール (ブイフェンド) ミコナゾール (フロリード) HIV プロテアーゼ阻害剤 インジナビル (クリキシバン) リトナビル (ノービア) 等 エファビレンツ (ストックリン) テラプレビル (テラビック)	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。	本剤とこれらの薬剤の代謝酵素が同じ (CYP3A4) であるため、本剤の代謝が阻害される。

(2) 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
省略		
リファンピシン	本剤の作用が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。
省略		

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 省略</p> <p>11.1.2 精神症状（頻度不明） 刺激興奮、錯乱、攻撃性、幻覚、妄想、激越等があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 省略</p> <p>11.1.4 一過性前向き健忘（0.12%）、もうろう状態（0.05%）、<u>睡眠随伴症状（夢遊症状等）</u>（頻度不明） 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、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。 [1.、7.1、7.2 参照]</p> <p>11.1.5～11.1.6 省略</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 省略</p> <p>2) <u>精神症状（頻度不明）</u>：刺激興奮、錯乱、攻撃性、<u>夢遊症状</u>、幻覚、妄想、激越等の精神症状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>3) 省略</p> <p>4) 一過性前向き健忘（0.12%）、もうろう状態（0.05%）：一過性前向き健忘（中途覚醒時の出来事をおぼえていない等）、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>5)～6) 省略</p>

【改訂理由】

1.厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂

「2.禁忌」「11.1 重大な副作用」の項

睡眠随伴症状（夢遊症状等）

米国 FDA にて、非ベンゾジアゼピン系薬剤について（1）複雑な睡眠行動既往患者への使用は禁忌とする、（2）複雑な睡眠行動により死亡を含む重篤な傷害を負う又は負わせる危険がある旨を注意喚起するという措置がとられたことから、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）において「不眠症」の効能・効果を有する超短時間型ベンゾジアゼピン受容体作用薬を調査対象とした本邦における添付文書改訂の必要性が検討されました。

睡眠随伴症状の薬理的発現メカニズムに関する公表文献及び国内症例の集積状況等を踏まえ、以下の点を考慮し、専門委員の意見も聴取した結果、使用上の注意を改訂することが適切と判断されました。

- ・薬剤による睡眠随伴症状の既往歴のある患者では再発の危険性は排除できず、二次的に発現し得る重篤な自傷・他傷、事故の可能性は予測困難であり、また副作用発現時に意識がない又は意図的制御が及ばないと考えられる。
- ・薬剤の減量や発生時の制御に確実性はなく、現状被疑薬の中止が睡眠随伴症状再発の可能性を回避できる最善策とされている。
- ・睡眠随伴症状関連の国内症例が集積している。
- ・半減期等の薬理特性より睡眠随伴症状を発現しやすいとの報告がある。

「2.禁忌」「10.1 併用禁忌」の項

ボサコナゾール

本剤の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）が改訂され、強い CYP3A 阻害剤との併用が禁忌であることが明記されましたので、CCDS との整合性に基づき、「2.禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に強い CYP3A 阻害剤と考えられる「ボサコナゾール」を追加する旨を PMDA に相談いたしました。

In vivo 試験より得られたパラメータによるモデルを用いた予測により、トリアゾラムとボサ

コナゾールを併用した場合において、トリアゾラムの血漿中曝露量が、安全性の懸念が生じる程度以上の曝露量まで増加するとの推定結果が得られ、リスクがベネフィットを上回ると考えられることから、専門委員の意見も聴取した結果、使用上の注意を改訂することが適切と判断されました。

2.自主改訂

「2.禁忌」「10.1 併用禁忌」の項

アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物、ホスアンブレナビルカルシウム水和物、ロピナビル・リトナビル、コピシスタット含有製剤

CCDS が改訂され、強い CYP3A 阻害剤との併用が禁忌であることが明記されたので、「2.禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項にこれらの強い CYP3A 阻害剤を追記いたしました。

ニルマトレルビル・リトナビル

弊社製品のニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッドパック）の「2.禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、「トリアゾラム」を記載いたしましたので、本剤の「2.禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に「ニルマトレルビル・リトナビル」を追記いたしました。

インジナビル、テラプレビル

「禁忌」及び「併用禁忌」の項に記載しておりました「インジナビル」及び「テラプレビル」は、本邦での販売が中止されたことから削除いたしました。

「10.2 併用注意」の項

強い CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等）

現在「併用注意」の項に、併用により本剤の代謝が促進され、本剤の作用が低下するおそれがある薬剤として「リファンピシン」を記載しておりますが、リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験の結果を踏まえ、本剤の CCDS に強い CYP3A 誘導剤との併用に関する注意喚起が追記されました。CCDS との整合性に基づき、「10.2 併用注意」の項に「強い CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等）」を記載いたしました。

グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースとの臨床薬物相互作用試験の結果²⁾、本剤のバイオアベイラビリティが増加したことから、本剤の CCDS にグレープフルーツジュースとの併用に関する注意喚起が追記されました。CCDS との整合性に基づき、「10.2 併用注意」の項に「グレープフルーツジュース」を追記いたしました。

引用文献 1) Villikka, K. et al.: Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1997; 61(1): 8-14

2) Lilja, JJ. et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56(5): 411-415

CCDS：各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書です。安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれています。なお、世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂されます。

《改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.310（2022年8月）に掲載される予定です。》

お問い合わせ先：ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル：0120-664-467

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7 新宿文化クイントビル

PMDA ウェブサイト「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新の電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。
また、ファイザー株式会社の医療関係者向けウェブサイト「ファイザーメディカルインフォメーション」（<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>）に製品情報を掲載しております。なお、以下の GS1 バーコードを「添文ナビ」で読み取ることで、もしくは以下の PMDA ウェブサイトより本製品の最新の電子化された添付文書等をご覧いただけます。

ハルシオン 0.125mg 錠／0.25mg 錠



PMDA ウェブサイト トリアゾラム：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1124007>

