



日本標準商品分類番号

871129

2022年4月改訂(第32版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

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****Myslee[®] Tablets 5mg・10mg**

剤形	フィルムコーティング錠(片面割線入)
製剤の規制区分	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)
規格・含量	マイスリー錠 5mg : 1錠中に日局 ゾルピデム酒石酸塩 5mg を含有する。 マイスリー錠 10mg : 1錠中に日局 ゾルピデム酒石酸塩 10mg を含有する。
一般名	和名：ゾルピデム酒石酸塩 (JAN) 洋名：Zolpidem Tartrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2000年 9月 22日 薬価基準収載年月日：2000年 11月 17日 発売年月日：2000年 12月 13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社 販売提携：サノフィ株式会社 提携：SANOFI 
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、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> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移・測定法.....	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	16
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収.....	18
1. 販売名.....	2	4. 分布.....	18
2. 一般名.....	2	5. 代謝.....	20
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 排泄.....	21
4. 分子式及び分子量.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	21
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 透析等による除去率.....	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
7. CAS登録番号.....	2	1. 警告内容とその理由.....	22
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	22
1. 物理化学的性質.....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	23
3. 有効成分の確認試験法.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	23
4. 有効成分の定量法.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	23
IV. 製剤に関する項目	4	7. 相互作用.....	23
1. 剤形.....	4	8. 副作用.....	25
2. 製剤の組成.....	4	9. 高齢者への投与.....	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	31
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	11. 小児等への投与.....	31
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	31
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	5	13. 過量投与.....	31
7. 溶出性.....	5	14. 適用上の注意.....	31
8. 生物学的試験法.....	6	15. その他の注意.....	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	6	16. その他.....	31
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	6	IX. 非臨床試験に関する項目	32
11. 力価.....	6	1. 薬理試験.....	32
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	2. 毒性試験.....	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	6	X. 管理的事項に関する項目	35
14. その他.....	6	1. 規制区分.....	35
V. 治療に関する項目	7	2. 有効期間又は使用期限.....	35
1. 効能又は効果.....	7	3. 貯法・保存条件.....	35
2. 用法及び用量.....	7	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	35
3. 臨床成績.....	8	5. 承認条件等.....	35
VI. 薬効薬理に関する項目	12	6. 包装.....	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	12	7. 容器の材質.....	35
2. 薬理作用.....	12	8. 同一成分・同効薬.....	35

目次

9.	国際誕生年月日	36
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	36
11.	薬価基準収載年月日	36
12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	36
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
14.	再審査期間	36
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16.	各種コード	36
17.	保険給付上の注意	36
X I .	文献	37
1.	引用文献	37
2.	その他の参考文献	38
X II .	参考資料	39
1.	主な外国での発売状況	39
2.	海外における臨床支援情報	40
X III .	備考	43
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2.	その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

中枢神経系にはベンゾジアゼピン(以下、BZD と略す)に高い親和性を示す部位が存在し、BZD 受容体と命名された。しかし、その後の研究で BZD 受容体には、BZD 以外の構造を持つ化合物の中にも高い親和性を示すものもあることが判明したため、“BZD”と化学構造で規定する名称は好ましくないとして、1988 年 Langer and Arbilla は、オメガ(ω)受容体に改称することを提唱した。

中枢の ω 受容体には 2 つのサブタイプが存在し、それぞれ ω_1 、 ω_2 受容体と呼ばれる。 ω_1 、 ω_2 受容体の脳内分布は異なり、 ω_1 受容体が小脳、嗅球、淡蒼球、大脳皮質第 4 層等に多いのに対して、 ω_2 受容体は筋緊張に関与する脊髄や記憶に関与する海馬に多く、したがって関与する生理的機能も異なるとされている。BZD 系睡眠薬は一般に ω_1 、 ω_2 受容体に対する選択性が低いため、催眠鎮静作用、抗痙攣作用、抗不安作用及び筋弛緩作用の間の分離が悪いと考えられ、 ω_1 ないし ω_2 受容体に選択的な親和性を有する化合物は、これら作用の間の分離ができる可能性が考えられ、 ω 受容体サブタイプに選択的に作用する薬剤の開発が待たれていた。

フランスの Synthelabo 社(現 Sanofi)では、 ω 受容体のサブタイプに選択的に作用する薬剤を開発するために、BZD 構造とは異なるイミダゾピリジンプロトタイプとして 1979 年より研究を開始し、1980 年ゾルピデムを発見した。ゾルピデムは ω_1 に特異性が高く、動物実験で選択的な催眠鎮静作用を示すことから、催眠鎮静剤として、BZD 系睡眠薬の欠点が改良される可能性が示唆され、1982 年より臨床試験が開始された。その結果、BZD 系睡眠薬とは異なる特徴及び有用性が確認され、フランスでは 1987 年 6 月に承認された。

我が国では、1987 年 5 月より開発が始められ、不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)に対する有用性が認められ、2000 年 9 月承認を取得した。

その後、平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号「我が国における一般的名称の変更について(その 1)」に基づき、一般的名称を酒石酸ゾルピデムから、「ゾルピデム酒石酸塩」に変更した。

2011 年 4 月に、ゾルピデム酒石酸塩錠として第 16 改正日本薬局方(2011)より収載された。

2015 年 6 月現在、フランス、米国をはじめ 100 ヶ国以上で承認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)ゾルピデムは非ベンゾジアゼピン構造を有し、 ω_1 受容体に選択的に作用する。

(「II. 3. 構造式又は示性式」及び「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)速効性の超短時間型睡眠薬である。

(「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照)

(3)選択的な催眠鎮静作用を有し、しかも生理的睡眠パターンに近い睡眠をもたらす。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(4)入眠障害、熟眠障害のみならず、作用持続時間が短いにもかかわらず途中覚醒、早朝覚醒にも効果を示し、翌朝までの持ち越し効果が少ない。また、反復投与しても耐薬性、依存性が形成されにくく、増量なしで長期間安定した作用を示す。

(「V. 3. 臨床成績」の項参照)

(5)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)

重大な副作用として、依存性、離脱症状、精神症状、意識障害、一過性前向き健忘、もうろう状態、呼吸抑制、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マイスリー錠 5mg、マイスリー錠 10mg

(2) 洋名

Myslee Tablets 5mg・10mg

(3) 名称の由来

MY SLEEP の下線部をとって Myslee と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ゾルピデム酒石酸塩 (JAN)

(2) 洋名（命名法）

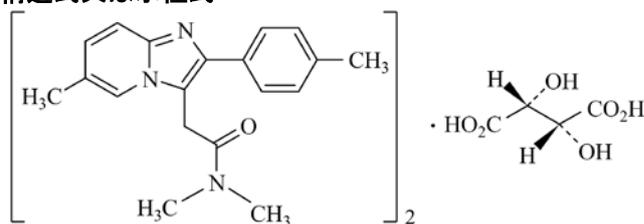
Zolpidem Tartrate (JAN)

Zolpidem (INN)

(3) ステム

ゾルピデム誘導体、催眠鎮静剤：-pidem

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：(C₁₉H₂₁N₃O)₂・C₄H₆O₆

分子量：764.87

5. 化学名（命名法）

N,N,6-Trimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-acetamide hemi-(2*R*,3*R*)-tartrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FK199

7. CAS 登録番号

99294-93-6[zolpidem tartrate]

82626-48-0[zolpidem]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。光によって徐々に黄色となる。

(2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、*N, N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)又は無水酢酸に溶けにくい。

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

溶解度(37℃)：pH1.2：10mg/mL 以上、pH4.0：10mg/mL 以上、pH6.8：4.7mg/mL 以上、水：8.9mg/mL

(3) 吸湿性

本品は各相対湿度に応じて水分量の増加を認め、臨界湿度は約 90%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 190℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：2.84(カルボキシル基)、pKa₂：3.96(カルボキシル基)、pKa₃：6.35(イミダゾール基)

(6) 分配係数

1-オクタノール/水系

pH	水	1	3	5	7	9
分配係数	1.18	0.39	0.52	4.61	309	377

(7) その他の主な示性値

pH：4.7～4.8(飽和水溶液)

吸光度：(0.1mol/L 塩酸試液、1→100000)

$E_{1cm}^{1\%}$ (237nm)：680～695

$E_{1cm}^{1\%}$ (294nm)：378～387

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：約+1.8°(1g、*N, N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	ポリエチレン袋 /スチール缶	36 箇月	水分がわずかに増加、その他の試験項目はほとんど変化なし
苛 酷 試 験	温度	50℃	ポリエチレン袋 /スチール缶	3 箇月	ほとんど変化なし
	湿度	30℃、75% RH	開放容器 (ガラス瓶)	3 箇月	水分がわずかに増加し赤外吸収スペクトルが変化した。その他の試験項目はほとんど変化なし
	光	室内散光下 (1000lx)	開放容器 (ガラスシャーレ)	40 日	水分がわずかに増加し外観がわずかに黄色味を帯びた。その他の試験項目はほとんど変化なし

測定項目：性状、確認試験、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、旋光度、水分、溶状、類縁物質(HPLC)、定量及び薄層クロマトグラフィー

3. 有効成分の確認試験法

日局「ゾルピデム酒石酸塩」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「ゾルピデム酒石酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
マイスリー錠 5mg	フィルム コーティング錠 (片面割線入)	淡いだいだい色			
			直径	厚さ	重量
			約 6.6mm	約 2.7mm	約 93mg
マイスリー錠 10mg	フィルム コーティング錠 (片面割線入)	淡いだいだい色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.6mm	約 3.3mm	約 185mg

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 7. 溶出性」の項参照

(3) 識別コード

錠剤表面に刻印

マイスリー錠 5mg：601

マイスリー錠 10mg：631

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

マイスリー錠 5mg：1 錠中に日局 ゾルピデム酒石酸塩 5mg を含有する。

マイスリー錠 10mg：1 錠中に日局 ゾルピデム酒石酸塩 10mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP包装及び瓶包装	36箇月	ほとんど変化なし
苛酷試験	温度	40℃	PTP包装	6箇月	ほとんど変化なし
	湿度	30℃、75%RH	ガラス瓶、開放	3箇月	ほとんど変化なし
	光	室内散光下 (1000lx)	ガラスシャーレ、開放	40日	ほとんど変化なし

測定項目：性状、確認試験、崩壊試験、定量、溶出性及び薄層クロマトグラフィー(長期は確認試験、崩壊試験を未実施)

* 苛酷試験は非割線錠で実施。

<分割後(10mg錠)の安定性>

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	光	室内散光下 (1000lx)	開放容器 (ガラスシャーレ)	14日	保存3日目から分割面がごくわずかに黄色味を帯び、7日間保存すると明らかに黄色味に変化した。

測定項目：性状

これらの結果より、分割後は遮光保存する必要がある。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

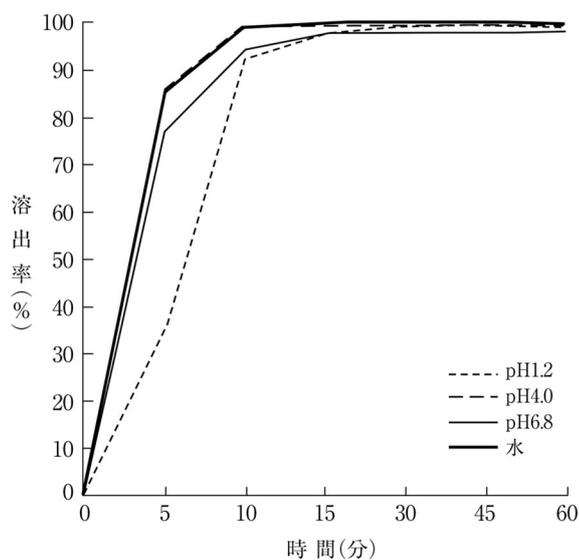
<ズルピデム酒石酸塩錠 5mg>

方法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：15分間で85%以上



IV. 製剤に関する項目

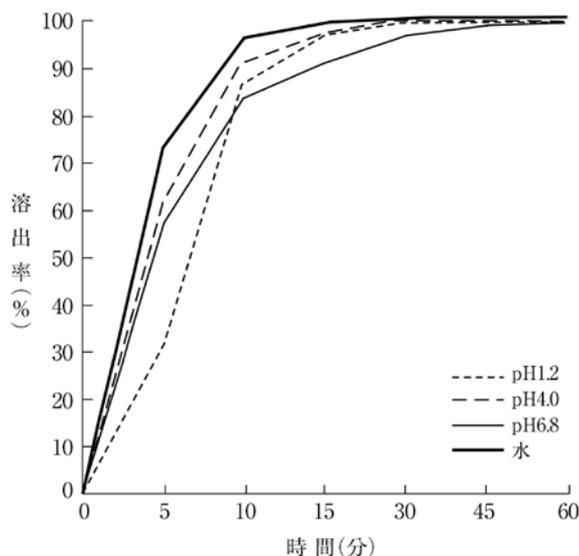
<ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg>

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：15分間で80%以上



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ゾルピデム酒石酸塩錠」の確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ゾルピデム酒石酸塩錠」の定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

(1)原薬の固体状態での長期保存試験及び加速試験において分解物は認められない。また、強制劣化試験においては、光虐待において数種の分解物が認められているが、その量は少なく、また、通常の保存条件で生成することはない。

(2)製剤の長期保存試験及び加速試験において分解物は認められない。また、熱、湿度、光などの苛酷試験により分解物の生成は認められない。ただし、分割したものは、原薬と同様光により少量の分解物を認めた。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)

<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。

(解説)

統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症においては、原疾患の治療が優先されるべきであり、本剤の有効性は期待できないことから、注意喚起の意味で設定している。

2. 用法及び用量

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。

<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。

(解説)

- (1)国内におけるもうろう状態等の副作用報告症例において、これらの症状が発現した際の投与は、5mg投与例よりも10mg投与例が多いことから、本剤投与にあたっては5mgから投与を開始し、用法・用量に従って10mgまでの投与にとどめる旨を記載した。睡眠薬は漫然と長期に投与すべきではなく、症状の改善に伴い減量する旨もあわせて記載した。
- (2)本剤投与後、就寝までの記憶がない、あるいは睡眠中に覚醒した後、再び眠るまでの記憶がない等の一過性前向性健忘の報告がある。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分		試験の種類	対象	症例数	投与量	投与期間	
第 I 相試験	単回投与	二重盲検	健康成人男子	24 名 [のべ 48 名]	2.5~15mg	単回	
	連続投与	二重盲検	健康成人男子	18 名	10、15mg	7 日	
前期第 II 相試験	精神科	漸増法オープン	不眠症	113 例	5~15mg	14 日	
				38 例	5~10mg	7~21 日	
後期第 II 相試験	精神科	二重盲検	不眠症	155 例 (Placebo : 50 例)	5~15mg	14 日	
	内科・心療内科	三用量オープン	不眠症	110 例	5~15mg	7~14 日	
第 III 相比較試験	精神科	二重盲検	不眠症	84 例 (Nitrazepam : 83 例)	10mg	14 日	
	内科・心療内科		不眠症	72 例 (Triazolam : 76 例)	10mg	14 日	
			不眠症	231 例 (Zopiclone : 248 例)	10mg	14 日	
一般臨床試験		オープン漸増法	不眠症	27 例	5~20mg [結果として 5~10mg]	14 日	
高齢者での試験		オープン漸増法	不眠症	67 例	5~15mg	14 日 (~21 日)	
臨床薬理試験	夜間睡眠に及ぼす影響	短期試験	オープン	健康成人男子	8 名	10mg	3 日
			非盲検試験	健康成人男子	9 名 (Triazolam : 9 名)	10mg	3 日
		健康成人男子		10 名 (Zopiclone : 10 名)	10mg	3 日	
	記憶機能等に及ぼす影響	中期試験	オープン	不眠症	6 例	10mg	14 日
		二重盲検クロスオーバー試験	健康成人男子	12 名 (Triazolam, Nitrazepam, Placebo : 12 名)	10mg	単回	
	健康成人男子		12 名 (Zopiclone, Placebo : 12 名)	10mg	単回		
長期投与試験		オープン	不眠症	38 例	5~20mg [結果として 5~10mg]	3~6 ヶ月	
計 [第 I 相試験、臨床薬理試験、長期投与試験は除く]			不眠症	897 例	主に 5~15mg	主に 14 日	

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

前期第Ⅱ相試験^{1,2)}、後期第Ⅱ相試験^{3,4)}、第Ⅲ相比較試験⁵⁻⁷⁾、一般臨床試験⁸⁾及び高齢者での試験⁹⁻¹²⁾(長期投与試験は除く)における、不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)に対する改善率は59.6%(476/799例)であった。

[工藤 義雄 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 3, 1993]
[風祭 元 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 23, 1993]
[工藤 義雄 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 57, 1993]
[筒井 末春 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 101, 1993]
[工藤 義雄 他：臨床医薬；9(1), 79, 1993]
[筒井 末春 他：臨床医薬；9(2), 387, 1993]
[筒井 末春 他：臨床医薬；16(5), 649, 2000]
[北守 茂 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 121, 1993]
[古田 寿一 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 149, 1993]
[八木 剛平 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 167, 1993]
[社内報告書]
[片山 宗一 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 137, 1993]

(3) 臨床薬理試験

健康成人 24 例に対して本剤 2.5～15mg を単回投与した結果、薬効を示唆する所見及び消化器症状が認められたが、忍容性には問題はないと考えられた。また、健康成人 18 例に対して本剤 10mg、15mg を 1 日 1 回 7 日間連続投与した結果も同様であった¹³⁾。

[工藤 義雄 他：臨床医薬；6(4), 651, 1990]
(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

(4) 探索的試験

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)患者 113 例を対象に、本剤を 1 日 1 回 5～10mg 就寝直前投与し、効果が不十分で安全性に問題がない場合は、最高 1 回 15mg まで適宜増量にて、1 日 1 回 14 日間投与した試験¹⁾及び不眠症患者(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)38 例を対象に、本剤を 1 日 1 回 5mg 就寝直前投与し、安全性に問題がない場合は、1 回 7.5mg、10mg へ漸増にて、1 日 1 回 7～21 日間投与した試験²⁾から、1 日 5～15mg 就寝直前 1 回投与の有効性及び安全性が示唆された。

[工藤 義雄 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 3, 1993]
[風祭 元 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 23, 1993]
(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)患者 205 例を対象に、プラセボ群、本剤投与群 5mg/日、10mg/日、15mg/日での、1 日 1 回 14 日間投与による二重盲検群間比較試験³⁾及び不眠症患者(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)110 例を対象に、本剤の 5mg/日、10mg/日、15mg/日の用量での、1 日 1 回 7～14 日間投与によるオープン試験⁴⁾を実施した。

二重盲検群間比較試験では、睡眠症状全般改善度で改善率(「中等度改善」以上)がプラセボ群 27.8%、本剤 5mg/日群 52.6%、10mg/日群 60.0%、15mg/日群 55.3%で、改善率の検定では 10mg/日群、15mg/日群が、順位和検定ではすべての実薬群がプラセボ群に有意に優り、改善率は 10mg/日群と 15mg/日群ではほぼ同じであると考えられた。また、概括安全度では 3 実薬ともにプラセボ群と差がなく、有用度は睡眠症状全般改善度とほぼ同じ成績であったことから、10mg/日が至適用量と考えられた³⁾。また、オープン試験でも同様の成績が得られたことから、不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)に対する至適用量は 10mg/日と考えられた⁴⁾。

[工藤 義雄 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 57, 1993]
[筒井 末春 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 101, 1993]
(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)患者 167 例を対象に、本剤 10mg/日と対照薬 5mg/日を 1 日 1 回 14 日間投与し二重盲検比較試験を行ったところ、本剤投与群(10mg/日)が睡眠症状全般改善度及び有用度判定で有意に優る成績であった⁵⁾。

[工藤 義雄 他：臨床医薬；9(1), 79, 1993]

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)患者 148 例を対象に、本剤 10mg/日と対照薬 0.25mg/日を 1 日 1 回 14 日間投与し二重盲検比較試験を行ったところ、臨床的に許容できる改善率の差 Δ を 10%としたときの同等性推論では、本剤投与群(10mg/日)の対照薬群(0.25mg/日)に対する同等性(非劣性)は証明できなかった⁶⁾。

[筒井 末春 他：臨床医薬；9(2), 387, 1993]

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)患者 479 例を対象に、本剤 10mg/日と対照薬 7.5mg/日を 1 日 1 回 14 日間投与による二重盲検比較試験を行ったところ、臨床的に許容できる改善率の差 Δ を 10%としたときの同等性推論で、本剤投与群(10mg/日)の対照薬群(7.5mg/日)に対する同等性(非劣性)が証明された⁷⁾。

[筒井 末春 他：臨床医薬；16(5), 649, 2000]

3) 安全性試験

長期投与試験^{14,15)}

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)患者 38 例を対象に、本剤 5mg あるいは 10mg/日を 1 日 1 回 3~6 ヶ月間長期投与したところ、本剤投与による明らかな耐薬性、依存性、投与中止後の睡眠障害の悪化、反跳性不安は認められなかった。

[筒井 末春 他：臨床と研究；70(5), 1591, 1993]

[山田 通夫 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 179, 1993]

4) 患者・病態別試験

高齢者での試験⁹⁻¹²⁾

高齢不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)患者 67 例に、本剤 5~15mg/日を 1 日 1 回 14~21 日間投与したところ、5~10mg/日で有効であり、安全性に特に問題がないことが示された。

[古田 寿一 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 149, 1993]

[八木 剛平 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 167, 1993]

[社内報告書]

[片山 宗一 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 137, 1993]

(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査¹⁶⁾

2000 年 12 月から 2003 年 11 月までの 3 年間に 569 施設から 3569 例の症例を収集し、安全性(解析対象 3443 例)ならびに有効性(解析対象 2155 例)について評価を行った。

4.4%に副作用が認められた。全般改善度は、睡眠障害の型にかかわらず高い改善率を示し、全体では 89.0%であった。

長期観察に関する特別調査¹⁶⁾

2001 年 4 月から 2004 年 6 月までの 3 年 3 ヶ月間に 94 施設から 560 例の症例を収集し安全性(解析対象 501 例)並びに有効性(解析対象 333 例)について評価を行った。

9.0%に副作用が認められた。全般改善度は睡眠障害の型にかかわらず高い改善率を示し、全体では 86.7%であった。長期投与により効果が減弱することはなく、耐薬性は認められなかった。

V. 治療に関する項目

高齢者に対する特別調査¹⁶⁾

65 歳以上の高齢不眠症患者(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)を対象に、2000 年 12 月から 2002 年 11 月までの 2 年間に 69 施設から 438 例の症例を収集し、安全性(解析対象 421 例)ならびに有効性(解析対象 199 例)について評価を行った。

副作用発現率は 3.8%であり、全般改善度は、睡眠障害の型にかかわらず改善率が高く、全体では 87.9%であった。

[曾我部 啓三：新薬と臨床：61(12), 2279-2294, 2012]

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミダゾピリジン構造を有する非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：中枢ベンゾジアゼピン受容体のサブタイプである ω_1 (BZD₁)受容体

作用機序： ω_1 (BZD₁)受容体に対して選択的な親和性を示し、GABA_A系の抑制機構を増強し、催眠鎮静作用を示すと考えられる^{17,18)}。

(注)中枢神経系のベンゾジアゼピン受容体には2つのサブタイプがあり、 ω_1 、 ω_2 受容体と呼ばれる。これら受容体の脳内分布は異なり、 ω_1 受容体は小脳、嗅球、淡蒼球、大脳皮質第4層等に多い。一方、 ω_2 受容体は筋緊張に関与する脊髄や記憶に関与する海馬に多く、関与する生理的機能も異なるとされる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 夜間睡眠に及ぼす影響

健康成人に本剤 10mg を就寝前に経口投与し、終夜睡眠ポリグラフィーを用いて検討したところ、本剤は stage2、stageREM には影響を及ぼさず、stage3+4(徐波睡眠)を増加させた。このことより本剤は、脳波学的には REM 睡眠に影響することなく徐波睡眠を増加させると考えられた。また、翌朝への持ち越し効果、反跳現象はみられず、夜間睡眠脳波に及ぼす悪影響が少ないことが示された¹⁹⁻²³⁾。

外国人のデータであるが不眠症患者においても、脳波学的に REM 睡眠に影響を及ぼさず、反跳現象はみられなかった²⁴⁾。

2) 記憶機能に対する作用²⁵⁻²⁸⁾

健康成人に本剤 10mg を経口投与した 1 時間後に、眠気度の他覚的指標である multiple sleep latency test では明らかな催眠作用がみられたが、翌朝の記憶機能検査では影響はみられなかった。

3) 動物の脳波に対する作用

① 催眠作用（サル、ネコ、ラット）

ゾルピデム酒石酸塩は、サル(3.2mg/kg 以上静脈内投与)で明らかな催眠作用を示し、脳波は高振幅徐波化し、徐波睡眠パターンとなった。作用の発現は速やかで、作用持続は比較的短いものであった²⁹⁾。また、人工呼吸下、不動化したネコ(0.1~0.32mg/kg 以上静脈内投与)³⁰⁾、ラット(0.1mg/kg 以上腹腔内、0.3~1mg/kg 以上経口投与)³¹⁾でも徐波睡眠を発現した。ゾルピデム酒石酸塩は、ラット感覚運動野においては睡眠紡錘波に比べて低周波数帯域の脳波をより増加させる傾向にあった³¹⁾。

② 睡眠-覚醒サイクルに対する作用（ネコ、ラット）

ゾルピデム酒石酸塩は、覚醒ネコ(1~10mg/kg 経口投与)では投与直後に用量に比例して覚醒期を増加させ、最初の REM 睡眠発現までの潜時を延長させた。しかし、入眠後は REM 睡眠に影響することなく徐波睡眠を誘発し、翌日の睡眠・覚醒サイクルに影響を及ぼすことはなかった³²⁾。ラット(10mg/kg 経口投与)では睡眠・覚醒サイクルにおける覚醒時間を減少させる一方で、徐波睡眠時間を増やした。しかし、REM 睡眠時間には影響しなかった³³⁾。

4) その他の中枢作用（マウス、ラット）

ゾルピデム酒石酸塩は、マウス³⁴⁾及びラット³⁵⁾でベンゾジアゼピン系薬物と同様に鎮静、抗痙攣及び筋弛緩作用を示したが、鎮静作用(ED₅₀ : 8.4mg/kg 経口投与)は、他の作用に比べて低用量で発現した。

5) 反復投与の影響（マウス）

ゾルピデム酒石酸塩は、マウスに 30mg/kg の高用量を 1 日 2 回 10 日間経口反復投与しても、このものの鎮静作用及び抗痙攣作用における耐性の発現は極めて弱いものであった³⁶⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

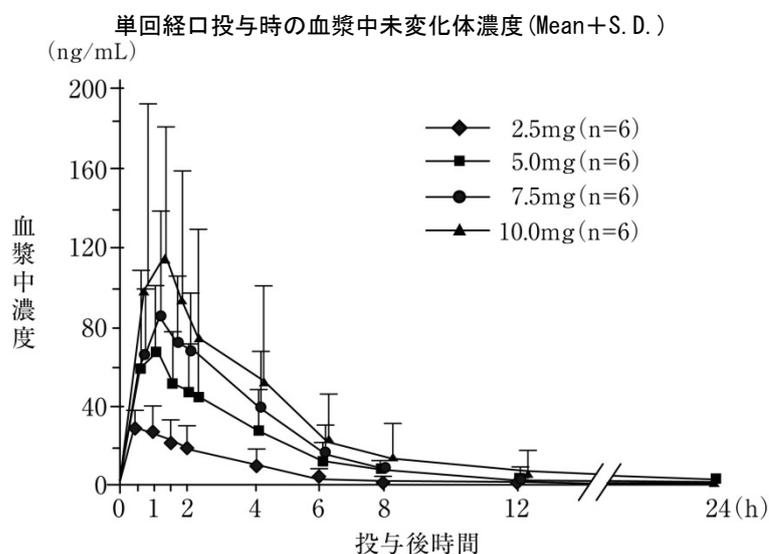
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹³⁾

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 2.5~10mg を空腹時に単回経口投与したところ、ゾルピデムは速やかに吸収され、投与後 0.7~0.9 時間に最高血漿中濃度(C_{max})に達した後、消失半減期($t_{1/2}$)1.78~2.30 時間で速やかに減少した。 C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量に比例して増加した。



(工藤 義雄 他：臨床医薬, 6(4), 651, 1990、図 6 より改変)

単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ

投与量(mg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
2.5	0.7±0.3	32.6± 9.6	1.78±0.48	96±58
5.0	0.8±0.3	76.2±29.7	2.06±1.18	259±218
7.5	0.9±0.6	102±42	1.86±0.47	330±163
10.0	0.8±0.3	120±73	2.30±1.48	491±474

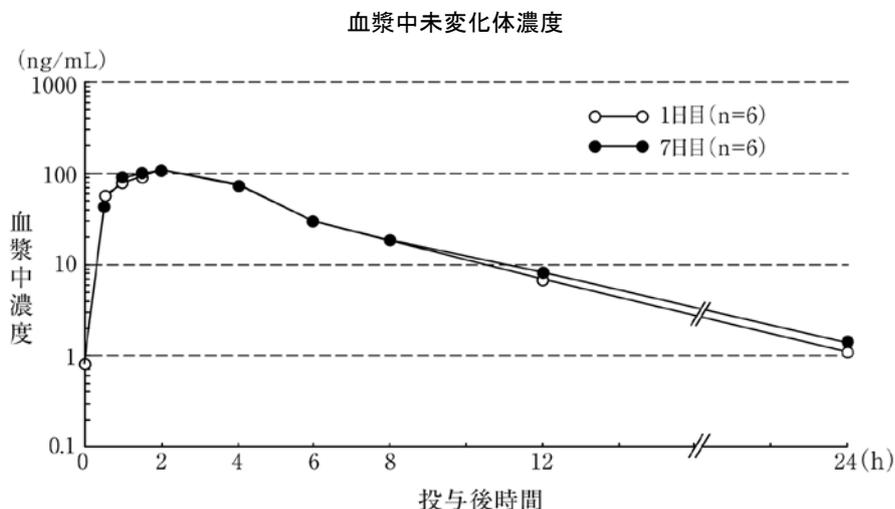
(Mean±S.D.)

(注)本剤の承認された 1 回用量は 5~10mg である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与¹³⁾

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に経口投与したところ、血漿中濃度推移は 1 日目と 7 日目ではほぼ同じであった。



反復投与時の薬物速度論的パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
1 日目	1.8±1.2	120±45	2.33±1.55	568±476
7 日目	1.4±0.6	128±39	2.26±1.33	552±446

(Mean±S.D.)

3) 高齢患者³⁷⁾

高齢患者 7 例(67~80 歳、平均 75 歳)に、ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg を就寝直前に経口投与したところ、高齢患者の方が健康成人に比べて C_{max} で 2.1 倍、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})で 1.8 倍、AUC_{0-∞}で 5.1 倍、t_{1/2}で 2.2 倍大きかった。

(健康成人に本剤 5mg を投与したときの成績は「Ⅶ. 1. (3)1)単回投与」の項を参照すること。)

高齢患者における薬物速度論的パラメータ

	例数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
高齢者	7	1.5±0.5	164.1±93.7	4.6±1.7	1299.3±590.8	1337.8±577.6
健康成人	6	0.8±0.3	76.2±29.7	2.06±1.18	—	259±218

(Mean±S.D.)

4) 肝機能障害患者 (外国人データ)³⁸⁾

肝硬変患者 8 例にゾルピデム酒石酸塩錠 20mg を単回経口投与したところ、同年齢の健康成人に比べて C_{max} は 2.0 倍、AUC_{0-∞}は 5.3 倍大きかった。

肝硬変患者における薬物速度論的パラメータ

対象	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
肝硬変患者	0.69±0.54	499±215	9.91±7.57*	4203±3773
健康成人	0.72±0.42	250±57	2.15±0.25	788±279

(Mean±S.D.、※のみ n=7)

(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

VII. 薬物動態に関する項目

5) 腎機能障害患者（外国人データ）

慢性腎障害を有する患者 16 例(Ccr : 0~47mL/min)にゾルピデム酒石酸塩 10mg を 20 分間静脈内持続注入したところ、健康成人に比べβ相での分布容量($V_{d\beta}$)のみ有意に大きかった³⁹⁾。

また、透析を受けている慢性腎障害患者 9 例にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を 1 日 1 回 13~18 日間経口投与したときの血漿中濃度は単回投与時とほぼ同じであり、血中での蓄積は認められなかった⁴⁰⁾。(下表)

透析患者における薬物速度論的パラメータ

	例数	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
単回投与	11 [※]	1.7±1.0	172±96	2.4±1.3	796±527
反復投与	9	0.8±0.6	203±96	2.5±1.2	930±651

※反復投与 9 例と同一症例を含む

(Mean±S.D.)

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

(4) 中毒域

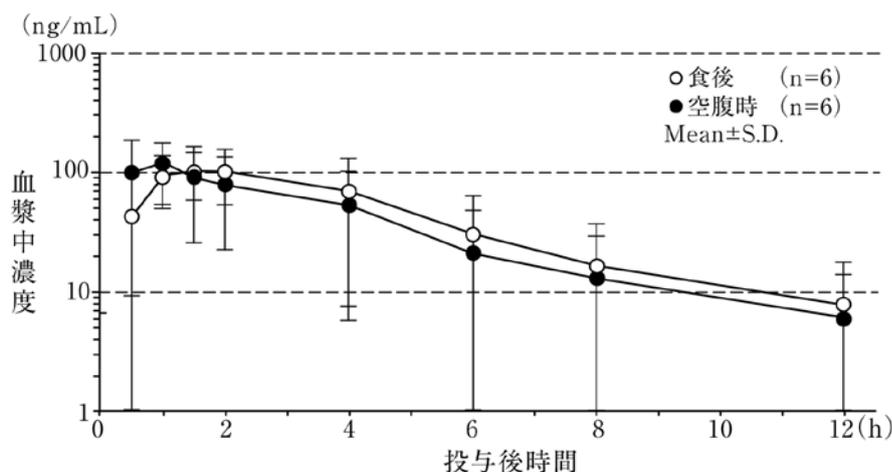
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹³⁾

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を朝食後経口投与すると、空腹時投与に比べて最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は 1.8±1.2 時間と遅延する傾向にあったが、C_{max}、AUC ともに大きな差はなく、本剤のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けにくいと考えられた。

血漿中未変化体濃度（空腹時及び朝食後の比較）



(工藤 義雄 他：臨床医薬, 6(4), 651, 1990、図 6 の 10mg 投与時のデータ(空腹時)及び図 9 の初日データ(食後)より改変)

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ (外国人データ)

健康成人にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を経口投与又はゾルピデム酒石酸塩 8mg を静脈内投与して求めた F は 66.6%であった⁴¹⁾。

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス (外国人データ)⁴¹⁾

$CL_t = 0.26 \pm 0.03 \text{ L/h/kg} (8\text{mg i.v.}, \text{Mean} \pm \text{S.E.})$

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

(6) 分布容積 (外国人データ)⁴¹⁾

$V_{d\beta} = 0.54 \pm 0.02 \text{ L/kg} (8\text{mg i.v.}, \text{Mean} \pm \text{S.E.})$

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

(7) 血漿蛋白結合率

1) *in vitro* 蛋白結合率⁴²⁾

ゾルピデムは血清蛋白と 94.5~96.0%と高率に結合し、50~5000ng/mL の濃度範囲でほぼ一定であった。

ゾルピデムの *in vitro* 蛋白結合率 (%)

試料	ゾルピデム濃度		
	50ng/mL	500ng/mL	5000ng/mL
ヒト血清	96.0±0.0	95.3±0.0	94.5±0.2
ヒト血漿	96.2±0.1	96.0±0.1	96.2±0.1
ヒトアルブミン(4.0%)	84.9±0.1	85.5±0.0	83.4±0.4
ヒト α ₁ 酸性糖蛋白(0.1%)	83.1±1.4	77.4±0.5	55.5±3.1
グロブリン(1.6%)	19.5±2.2	20.2±2.3	21.6±2.9

(平衡透析法、Mean±S.E.、n=3)

2) *in vivo* 蛋白結合率⁴²⁾

ゾルピデム酒石酸塩を経口投与した後の血漿蛋白結合率は 96.0~96.3%であり、同時に測定した *in vitro* 蛋白結合率との間に差が認められなかったことから、ゾルピデムの血漿蛋白結合は代謝物に影響されないと考えられた。

ゾルピデムの蛋白結合率 (%)

	投与後時間	血漿中濃度(ng/mL)	蛋白結合率(%)
<i>in vivo</i>	30分	64.4~118.2	96.3±0.1
	4時間	20.9~78.1	96.0±0.2
<i>in vitro</i>		50.0	95.2±0.0
		500.0	95.5±0.1

(平衡透析法、Mean±S.E.、n=3)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

吸収部位：上部消化管

吸収率：該当資料なし

<参考> (ラット、サル)

ラットに ^{14}C 標識ゾルピデム酒石酸塩を経口投与後の尿及び胆汁中放射能排泄率の和より推定した吸収率は 88.6%であった⁴³⁾。また、サルに静脈内及び経口投与後の尿中放射能排泄率の比より推定した吸収率は 104.2%であり⁴⁴⁾、いずれの動物においてもゾルピデムの経口吸収は良好であった。

腸肝循環：該当資料なし

<参考> (ラット)⁴³⁾

胆管瘻ラットに ^{14}C 標識ゾルピデム酒石酸塩を経口投与し、投与後 24 時間までの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与すると、投与後 48 時間までの胆汁中に投与放射能の 16.8%、尿中に 7.6%、糞中に 73.1%が排泄された。このことから、ラットに経口投与後の胆汁中に排泄された放射能の約 24%が消化管から再吸収されたと考えられた。しかし、胆汁中の未変化体は痕跡程度であり、未変化ゾルピデムの腸肝循環は無視しうると考えられた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)⁴⁵⁾

ラットに ^{14}C 標識ゾルピデム酒石酸塩を経口投与すると、脳中ゾルピデム濃度は速やかに上昇し、以後血漿中ゾルピデムとほぼ並行して消失した。脳中/血漿中ゾルピデム濃度比は 0.31～0.49 であった。血漿及び脳放射能に占める未変化ゾルピデムの割合はそれぞれ 14～54%、54～84%であり、脳中ゾルピデムの割合が血漿中より高かったことより、血漿中代謝物の脳への移行性はゾルピデムに比べて低いと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性 (外国人データ)⁴⁶⁾

ゾルピデム酒石酸塩を服用中の精神疾患を有する妊産婦を対象とした臨床試験において、未変化体が胎盤を通過することが報告されている。

<参考> (ラット)⁴⁷⁾

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識ゾルピデム酒石酸塩を経口投与すると、投与 30 分後の胎盤には母体の血漿中の放射能濃度の 3/4 程度、胎児には 1/3 程度の放射能が分布した。投与 24 時間後には肝臓を除く全ての胎児組織内放射能濃度が、48 時間後には羊水を除く全ての組織内放射能濃度が検出限界以下となった。

妊娠 18 日目ラットに ^{14}C 標識ゾルピデム酒石酸塩 3.29mg/kg
経口投与後の母体及び胎児組織内放射能濃度

組織		放射能濃度 (ng eq/g 又は mL)			
		30 分	4 時間	24 時間	48 時間
母体	血漿	1002 ± 148 (1.00)	237 ± 28 (1.00)	9 ± 1 (1.00)	N.D.
	血液	734 ± 87 (0.73)	182 ± 19 (0.77)	10 ± 1 (1.11)	N.D.
	胎盤	756 ± 84 (0.75)	230 ± 17 (0.97)	13 ± 1 (1.44)	N.D.
	羊水	195 ± 33 (0.19)	102 ± 8 (0.43)	10 ± 2 (1.11)	4 ± 2
胎児	全身	333 ± 40 (0.33)	89 ± 9 (0.38)	N.D.	N.D.
	血液	366 ± 34 (0.37)	103 ± 12 (0.43)	N.D.	N.D.
	脳	291 ± 47 (0.29)	78 ± 7 (0.33)	N.D.	N.D.
	心臓	383 ± 55 (0.38)	111 ± 8 (0.47)	N.D.	N.D.
	肺	354 ± 54 (0.35)	103 ± 11 (0.43)	N.D.	N.D.
	肝臓	496 ± 66 (0.50)	136 ± 16 (0.57)	7 ± 1 (0.78)	N.D.
	腎臓	360 ± 60 (0.36)	112 ± 7 (0.47)	N.D.	N.D.

N.D. : 検出限界以下、()内の数値は対母体血漿中濃度比を示す

(Mean ± S.E., n=3)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性 (外国人データ)

授乳中の婦人 5 例にゾルピデム酒石酸塩錠 20mg を夕食 30 分後に経口投与した。投与後 3 時間目の未変化体の乳汁中排泄率は投与量の 0.004~0.019% であり、乳汁中/血漿中濃度比は 0.11~0.18 であった。投与後 13 時間目では、乳汁中ゾルピデム濃度は 0.5ng/mL 以下まで低下した⁴⁸⁾。

(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)

ラットに ¹⁴C 標識ゾルピデム酒石酸塩を単回及び 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。

単回投与では、投与 30 分後には放射能は全身に分布し、肝臓、腎臓、副腎、膀胱及び消化管に血漿中濃度より高い放射能が、脳中には血漿中の 14% の放射能が認められた。投与 24 時間後には肝臓、腎臓、皮膚及び大腸にわずかな放射能が検出されただけで、他の組織では放射能は認められなかった⁴³⁾。反復投与では、血中放射能濃度から求めた AUC は 14 回目以降一定であり、定常状態に達したと考えられた。

投与 24 時間後の組織内放射能濃度は 21 回目以降ほぼ一定となり、全血、肺、肝臓、腎臓、脾臓、皮膚、膀胱、消化管で血漿中より高濃度の放射能が認められた。最終投与後 35 日目には腎臓、脾臓及び皮膚でわずかな放射能が検出されたのみで、70 日目にはこれらの組織で検出限界以下となった⁴⁹⁾。

有色ラットに ¹⁴C 標識ゾルピデム酒石酸塩を静脈内及び経口投与したとき、投与後 3 時間に眼球皮膜と毛を含む皮膚にやや高い放射能が認められ、投与 168 時間後にもわずかではあるが認められた。しかし、これらの組織内濃度は、対照薬として同じ放射能量の ¹⁴C 標識クロルプロマジンを経口投与したときの濃度よりも低く、かつ消失も速やかであった⁵⁰⁾。

ラットに ¹⁴C 標識ゾルピデム酒石酸塩 3.29mg/kg 反復経口投与後の組織内放射能濃度 (ng eq/mL 又は g)

臓器	投与後 24 時間					最終投与後	
	初回	7 回	14 回	21 回	28 回	35 日目	70 日目
血漿	N.D.	N.D.	16±1	15±3	18±8	N.D.	N.D.
全血	N.D.	19±2	34±4	35±1	50±9	N.D.	N.D.
大脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
唾液腺	N.D.	N.D.	N.D.	8±0	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	6±1	N.D.	N.D.
心臓	N.D.	N.D.	10±1	9±0	13±3	N.D.	N.D.
肺	N.D.	8±1	14±1	16±2	21±4	N.D.	N.D.
肝臓	52±1	117±8	160±10	215±25	206±38	N.D.	N.D.
腎臓	20±0	35±2	59±2	70±5	90±17	10±1	N.D.
副腎	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	N.D.	7±1	10±0	15±1	22±5	8±1	N.D.
膵臓	N.D.	N.D.	8±0	7±2	9±2	N.D.	N.D.
脂肪	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
筋肉	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚	13±1	9±1	31±3	21±3	30±1	7±0	N.D.
骨髄	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
前立腺	N.D.	N.D.	N.D.	7±1	N.D.	N.D.	N.D.
睾丸	N.D.	N.D.	N.D.	7±1	N.D.	N.D.	N.D.
膀胱	N.D.	N.D.	N.D.	11±1	29±3	N.D.	N.D.
胃	N.D.	N.D.	8±1	13±2	24±5	N.D.	N.D.
大腸	35±19	17±4	71±38	24±5	221±87	N.D.	N.D.
小腸	N.D.	N.D.	9±2	18±10	60±30	N.D.	N.D.

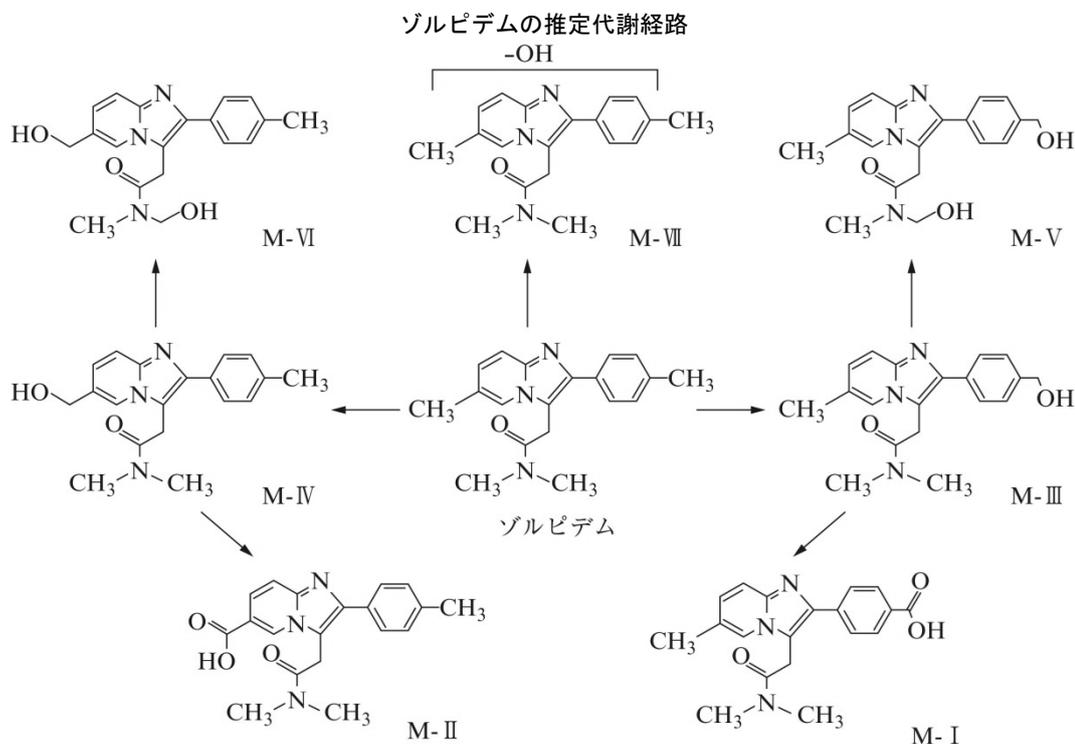
N.D. : 検出限界以下

(Mean±S.E., n=3)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ゾルピデムは肝で代謝を受け、主に、フェニル基上のメチル基が水酸化されて代謝物 M-III になり、さらに酸化されてカルボン酸代謝物 M-I に至る経路で代謝された。血漿中、尿中及び糞中の主代謝物は M-I であった⁵¹⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ヒト肝ミクロソーム及び cDNA 発現ヒトチトクローム P450(CYP)を用いた試験から、ヒトにおけるゾルピデムの M-III への代謝には CYP3A4 に加えて、CYP2C9 や CYP1A2 などの分子種も関与していると考えられた。一方、M-III から M-I への代謝には細胞質分画に存在する酵素が関与しているものと考えられた^{52,53)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考> (ラット)⁴³⁾

¹⁴C 標識ゾルピデム酒石酸塩をラットに経口及び静脈内投与後の放射能の尿中排泄率から求めた経口吸収率はほぼ 100%であり、ラット門脈内投与時のバイオアベイラビリティ(F)が経口投与時の F とほぼ一致したことから、経口投与時の F が低い原因は肝臓での初回通過効果によることが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考> (ラット、マウス)^{31,54)}

代謝物に活性は認められていない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路（外国人データ）

健康成人 3 例に ^{14}C 標識ゾルピデム酒石酸塩 20.2mg を単回経口投与すると、投与放射能の大部分は代謝物として排泄され、未変化体は痕跡程度であった。尿中、糞中にそれぞれ 55.8%、36.5%が排泄された⁵⁵⁾。

採取時間	排泄率(対投与量%)			総回収率 (対投与量)
	尿	糞	胆汁	
5 日間	55.8±9.9	36.5±6.9	—	92.2±12.5

(Mean±S.D.)

(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

(2) 排泄率

1) 単回投与¹³⁾

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 2.5~10mg を空腹時に単回経口投与したところ、投与後 24 時間までの尿中に排泄された未変化体は、いずれの投与量においても投与量の 0.5%以下とごくわずかであった。

(注)本剤の承認された 1 回用量は 5~10mg である。

2) 反復投与¹³⁾

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後に経口投与したところ、投与初日、4 及び 7 日目投与後 24 時間の尿中未変化体排泄率は単回投与時と同様、投与量の 0.5%以下であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

ジゴキシン DDI 試験において、P-糖蛋白質の基質であるジゴキシンの薬物動態に影響が認められなかった。

8. 透析等による除去率

透析で除去されない⁵⁶⁾。

(「Ⅶ. 1. (3)5腎機能障害患者」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

(解説)

米国において「睡眠薬を投与し就寝後に途中覚醒し、通常とは異なる行動(異常行動)をとった後、再び就寝したが、途中覚醒時の行動の記憶がない」副作用が問題となり、これらの副作用について、FDAは2007年3月に米国で販売されている催眠鎮静薬13剤を対象に注意喚起を行う指示を出した。

一方、国内においても本剤で同様の副作用が報告されていることを受け、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状)、一過性前向き健忘(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)に関する注意を記載した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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)急性閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕

(解説)

(1)一般にある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。

(2)外国人のデータであるが、肝硬変患者での薬物動態試験において、肝臓の薬物代謝機能の低下によると考えられる C_{max} 、AUC の増加が認められており³⁸⁾、本剤は肝臓で代謝されることから、このような患者では血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。

(3)本剤の筋弛緩作用はベンゾジアゼピン系睡眠薬よりも弱い³⁴⁾が、安全性を考慮しベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用上の注意に準じて記載している。

(4)本剤は動物実験⁵⁷⁾において抗コリン作用は示さず、眼圧に影響を与えることはないと考えられるが、臨床試験にあたっては、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用上の注意を参考として急性閉塞隅角緑内障*の患者を除外してきた背景があることから、安全性を考慮しベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用上の注意に準じて記載している。

* 臨床試験実施時点の名称は「急性狭隅角緑内障」である。令和元年度第3回医薬品等安全対策部会安全対策調査会(2019年5月31日開催)において、抗コリン作用を有する製剤における禁忌「緑内障」等に係る「使用上の注意」の改訂について審議が行われ、「狭隅角緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更することが適切であると判断されたため、禁忌の項を改訂した。この改訂に準じ、解説の記載も「急性閉塞隅角緑内障」に変更した。

【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。〕

(解説)

一般に催眠鎮静剤は呼吸抑制を起こすことがあると言われている。本剤でも肺性心、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患者に本剤を投与すると、呼吸抑制が起こるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用上の注意に準じて記載している。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕

（解説）

- (1) 衰弱患者では薬物の作用が強くあらわれ、傾眠や運動失調等が起こりやすいと考えられることから、このような患者には慎重に投与する必要がある。
- (2) 一般に高齢化とともに生理学的変化が生じ、薬物の作用が強くあらわれることがある。本剤を高齢者に投与したとき、健康成人に比べ最高血漿中濃度、AUCが上昇し、かつ消失半減期の延長が認められており、臨床効果が増強され、傾眠や運動失調等の副作用が起こりやすくなるおそれがある。また、ラットへの本剤 10mg/kg 以上経口投与時は、血圧低下がみられている⁵⁷⁾。
- (3) 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血圧低下により症状の悪化につながるおそれがある。
- (4) 「禁忌」の項の解説を参照すること。
- (5) 外国人のデータであるが、腎機能障害患者での薬物動態試験³⁹⁾において、分布容積の増加が認められており、排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。
- (6) ベンゾジアゼピン系睡眠薬では、脳に器質的障害のある患者で作用が強くあらわれることがある⁵⁸⁾ため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に準じて記載している。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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・集中力・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。

（解説）

- (1) 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した。
- (2) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力などの低下が起こることがある。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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。
リファンピシン	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。

(解説)

麻酔剤：一般に催眠鎮静剤及び麻酔剤はともに呼吸機能を抑制することが知られている。また、麻酔イヌへの本剤静脈内投与において 0.1mg/kg 以上で呼吸数の減少傾向がみられている⁵⁷⁾。

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：本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有しており、相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。

アルコール(飲酒)：アルコールがベンゾジアゼピンを含む催眠鎮静薬や抗不安薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、鎮痛薬等の作用を増強することはよく知られており、アルコールの中枢神経抑制作用は、GABA_A 受容体の増強作用など様々な受容体の機能に作用することが明らかになっている。

本剤とアルコールとの併用による精神運動機能、随伴症状等を検討した試験⁵⁹⁾では、本剤 10mg 投与時において、いくつかの精神運動検査でアルコール投与による相加的な精神運動機能の低下が、アルコールとの併用により運動失調、めまい及び複視等の知覚・運動機能に関する症状などの随伴症状の発現例数の増加がみられている。

これらの症状が本剤又はアルコールの単独投与でみられていること、発現例数の増加の程度から、本剤による症状とアルコールによる症状が相加的に増加していることが示されている。なお、本剤とアルコールの併用による体内動態における薬物相互作用は認められていない⁶⁰⁾。

リファンピシン：健康成人 8 例にリファンピシン 600mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間経口投与し、翌日、ゾルピデム酒石酸塩 20mg を経口投与したとき、リファンピシン併用時におけるゾルピデムの C_{max}、AUC 及び t_{1/2} はプラセボ併用時に比べてそれぞれ 58、73 及び 36% の有意な低下が認められた。この原因としてリファンピシンによる CYP3A4 の誘導が考えられた⁶¹⁾。

(注)本剤の承認された 1 日用量は最大 10mg である。

<参考> 相互作用に関して、影響が認められない併用薬の情報(外国人データ)

健康成人を対象に薬物相互作用試験を実施した。シメチジン(非特異的 CYP 阻害薬)及びラニチジンは、いずれも本剤の薬物動態及び薬動学的作用に影響を与えなかった⁶²⁾。イトラコナゾール及びフルコナゾール(いずれも CYP3A4 阻害薬)は、いずれも本剤の薬物動態に影響を与えなかった⁶³⁾。本剤はジゴキシンの薬物動態及び薬動学的作用に影響を与えなかった⁶⁴⁾。また、本剤はワルファリン(CYP2C9 の基質)のプロトロンビン時間に影響を与えなかったことから、ワルファリンの代謝や蛋白結合率に影響しないと考えられた⁶⁵⁾。

なお、本剤は複数の CYP 分子種により代謝されることから、単一の分子種により代謝される薬物に比べて相互作用を受け難いと考えられるが、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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%)、一過性前向性健忘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)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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(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

(3) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類と発現率

	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
感染症および寄生虫症			
	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)
血液およびリンパ系障害			
	貧血	0	3(0.06)
代謝および栄養障害			
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)
精神障害			
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)
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
	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
一過性前向き健忘	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
	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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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)
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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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)
	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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
	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)
傷害、中毒および処置合併症			
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」に振り分けた。
- 「PT：転倒」は添付文書用語「ふらつき」と「転倒」に振り分けた。
- 「PT：傾眠」は添付文書用語「眠気」と「残眠感」に振り分けた。
- 「PT：頭痛」は添付文書用語「頭痛」と「頭重感」に振り分けた。
- 「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」に重複して集計した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「VIII. 8. (3) その他の副作用」の項参照

試験法：問診等により既往歴を確認する。

9. 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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 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にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本薬はヒトで胎盤を通過することが報告されており、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）]

11. 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。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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。

14. 適用上の注意

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (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。

重要な基本的注意

- (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。

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。]

(解説)

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

15. 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。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

ゾルピデムの一般薬理をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて、一般症状及び行動、中枢及び体性神経系、自律神経系及び平滑筋系、呼吸及び循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、血管系に対する作用について検討した。最高投与量は経口投与で 100mg/kg、静脈内投与で 10mg/kg、点眼投与では 0.25%とした。ただし、イヌ試験では 1mg/kg を最高投与量とした。*in vitro* 試験では 1.0×10^{-4} g/mL を最高濃度とした。

一般症状及び中枢神経系において、用量依存性に薬効薬理作用の催眠鎮静作用に関連した抑制作用を示した。呼吸・循環器系において、麻酔イヌの静脈内投与の最高用量で降圧及び心拍数減少と呼吸数の減少傾向を示し、死亡例もみられた。このペントバルビタール麻酔下におけるゾルピデムの呼吸・循環器系抑制については、ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同様に、GABA 受容体に対するバルビツール酸系麻酔剤の作用増強に起因するものと考えられる。一方、覚醒イヌの経口投与では嘔吐を伴った心拍数の軽度増加が認められた。この心拍数の増加作用も、GABA 受容体を介した抑制性神経の抑制に基づく脱抑制によるものと考えられる。

1) 一般症状及び行動

ゾルピデムは 10mg/kg(経口投与)で、ラットの一般症状において腹臥姿勢、ふらつき歩行及び常同行動を示し、また 100mg/kg(経口投与)で側臥姿勢、自発運動減少、眼瞼下垂、触反応低下、筋弛緩及び体温低下を示し、さらに群居行動を消失させた⁵⁷⁾。

2) 中枢及び体性神経系に対する作用

ゾルピデムは 10mg/kg 以上(経口投与)でラットの体温を低下させ、32mg/kg 以上(経口投与)でマウスのペントバルビタール麻酔時間の延長と酢酸 writhing 法での鎮痛作用を示し、ラットの条件回避反応の回避率を減少させた。一方、10mg/kg(静脈内投与)でネコの脊髄反射に作用を示さなかった。

また、ゾルピデムは 1.0×10^{-4} g/mL でラット摘出横隔神経横隔膜の電気刺激収縮の増強作用を示した。一方、モルモットの 0.25%点眼による角膜反射で局所麻酔作用を示さなかった⁵⁷⁾。

3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

ゾルピデムは 1.0×10^{-4} g/mL でラット摘出輸精管のノルアドレナリン収縮を軽度抑制し、ラット摘出胃底のセロトニン収縮を抑制した。また、単独作用として 1.0×10^{-4} g/mL でモルモット摘出回腸で筋収縮を、ラット摘出胃底で筋弛緩を示し、さらにラット摘出妊娠子宮で自動運動の抑制又は停止を示した。一方、100mg/kg(経口投与)でウサギの瞳孔径に明らかな作用を示さなかった⁵⁷⁾。

4) 呼吸及び循環器系に対する作用

ゾルピデムは 1mg/kg(経口投与)で覚醒イヌの心拍数の増加及び嘔吐を示した。また、10mg/kg 以上(経口投与)で覚醒ラットの血圧低下を、100mg/kg(経口投与)で覚醒ラットのアセチルコリン降圧反応の抑制及びアドレナリン昇圧反応の増強傾向を示した。一方、ペントバルビタール麻酔イヌの静脈内投与において、0.1mg/kg 以上で呼吸数の減少傾向及び大腿動脈血流量の増加傾向を示し、1mg/kg では降圧及び心拍数の減少を示し、5 例中 1 例が死亡した。 1.0×10^{-5} g/mL 以上でモルモット摘出心房の収縮力の増強及び心拍数の減少を示した。ゾルピデムは 1mg/kg の静脈内投与で麻酔イヌの心電図に作用を示さなかった⁵⁷⁾。

5) 消化器系に対する作用

ゾルピデムは 100mg/kg(経口投与)でラットの胃腸管内輸送能を抑制したが、1mg/kg(経口投与)で覚醒イヌの生体位胃腸管運動には明らかな作用を示さなかった⁵⁷⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

6) 水及び電解質代謝に対する作用

ゾルピデムは 100mg/kg(経口投与)でラットの尿量、尿中 Na⁺、K⁺、Cl⁻及び尿酸排泄量に明らかな作用を示さなかった⁵⁷⁾。

7) 血液系に対する作用

ゾルピデムは 100mg/kg(経口投与)でマウスの出血時間に作用を示さなかった。1.0×10⁴g/mL でウサギ血小板凝集に作用を示さなかった⁵⁷⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットに経口投与したときの LD₅₀は 695mg/kg(♂)、1030mg/kg(♀)であり、腹腔内投与では 610mg/kg(♂)、580mg/kg(♀)であった⁶⁶⁾。いずれの投与経路においても運動性の低下、運動失調、眼瞼下垂、虚脱、睡眠などの本剤の薬理作用ないしその過剰反応と考えられる症状が認められた。死亡は、経口投与ではほとんどが 24 時間以内に、腹腔内投与では 2 時間以内にみられ、過度の中枢抑制作用による死亡と思われた。カニクイザルへの経口投与では 2000mg/kg においても死亡はみられなかった。

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)		概略致死量(mg/kg)
	ラット		サル
	雄	雌	
経口	695	1030	>2000
腹腔内	610	580	—

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いて 13 週間及び 52 週間経口投与試験(6、31、156mg/kg)を実施し、亜急性、慢性毒性を検討した。

ラットでは、31mg/kg 以上で体重増加抑制、軽度な肝臓の体重比重量増加等、156mg/kg で過度の中枢抑制によると思われる死亡例の発生、軽度な副腎の重量増加がみられた。

カニクイザルでは、13 週間経口投与で 156mg/kg 群に原因不明の死亡がみられたが、52 週間経口投与では死亡例もなく、いずれの検査においても毒性を示唆する所見は認められなかった。

以上より無毒性量は、ラットでは 6mg/kg、カニクイザルでは 156mg/kg 以上と推定された⁶⁶⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 繁殖試験

雌雄ラットに交配前から妊娠末期あるいは分娩後 25 日まで投与して(5、25、125mg/kg)繁殖試験を行った。125mg/kg で雌動物の性周期の乱れ及び交尾までの期間のわずかな延長と、出生児(F₁)の 4 日生存率の軽度低下、発育(体重増加)、活動度、学習能のわずかな抑制がみられた以外には、親動物から F₂ 児の離乳時に至るまでの生殖/繁殖機能にゾルピデム投与の影響は認められなかった。

以上よりラットの生殖・繁殖機能に対する無毒性量は、雄親動物では 125mg/kg 以上、雌親動物及び F₁ 児では 25mg/kg と推定された⁶⁶⁾。

2) 器官形成期投与試験

ラットでの胎児の器官形成期投与試験(0.2、1、5、25、125mg/kg)を行ったところ、親動物の妊娠維持、出産、哺育に影響はみられなかった。胎児では、5mg/kg 以上で体重の低下、125mg/kg で波状肋骨の発現増加が認められた。しかしながら出生児では、体重に影響はみられず、また、波状肋骨は修復性で、成長後の検査では異常は認められなかった。

ウサギでの胎児の器官形成期投与試験(1.25、5、20mg/kg)を行ったところ、20mg/kg 群の母動物に体重増加抑制や流・早産などが認められた。胎児については本剤投与の影響はなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

以上より無毒性量は、ラットの母動物では 125mg/kg 以上、胎児では 1mg/kg、出生児では 125mg/kg と、また、ウサギの母動物では 5mg/kg、胎児では 20mg/kg と推定された⁶⁶⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットでの周産期及び授乳期投与試験(5、25、125mg/kg)を行ったところ、25mg/kg 以上で母動物の出生児への加害行為と不活性化乳腺組織がみられた。125mg/kg では出産児数、出生時体重の減少等がみられたほか、親の加害行為による生存率低下がみられた。

以上よりラットにおける無毒性量は、母動物では 5mg/kg、出生児では 25mg/kg と推定した⁶⁶⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

カニクイザルで依存性試験を行ったところ、ゾルピデムはトリアゾラムと同程度の軽度ないし中等度の身体依存性形成能を、また、トリアゾラムやニトラゼパムと同程度の弱い精神依存性形成能を有すると推定された⁶⁶⁾。

2) 抗原性

モルモットにゾルピデムを投与して抗原性試験を行ったところ、皮膚反応、全身性アナフィラキシー、PCA 反応、シュルツデー反応、ヒスタミン遊離反応のいずれの項目においても陰性であった。また、マウスに投与した抗原性試験でも PCA 反応は陰性であった⁶⁶⁾。

3) 遺伝毒性

サルモネラ菌及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス小核試験及び培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト細胞株 HSPB における不定期 DNA 合成の検出による DNA 損傷試験のいずれにおいても、ゾルピデムは遺伝毒性を示さなかった⁶⁶⁾。

4) がん原性

ラットに 104 ないし 109 週間(5.0、22.5、100mg/kg)、マウスに 100 週間(5.0、22.5、100mg/kg)経口投与試験を行ったところ、各種腫瘍の発生状況に異常な変化はみられず、ゾルピデムにがん原性は認められなかった⁶⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：マイスリー錠 5mg、マイスリー錠 10mg
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)
有効成分：ゾルピデム酒石酸塩
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)

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示(製造後 3 年)
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

3. 貯法・保存条件

室温保存、ただし錠剤分割後は遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

マイスリー錠 5mg：100 錠(10 錠×10)、700 錠(14 錠×50)、1,000 錠(10 錠×100)、1,000 錠(バラ)
マイスリー錠 10mg：100 錠(10 錠×10)、700 錠(14 錠×50)、1,000 錠(10 錠×100)、1,000 錠(バラ)

7. 容器の材質

[PTP 包装]
PTP：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム、ピロー：ポリプロピレン
[ボトル包装]
ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、詰め物：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：ゾピクロン、トリアゾラム、ニトラゼパム等

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

1987年6月9日(フランス)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
マイスリー錠 5mg	2000年9月22日	21200AMZ00560	2000年11月17日
マイスリー錠10mg		21200AMZ00561	

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2016年3月25日

内容：「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。

14. 再審査期間

10年：2000年9月22日～2010年9月21日(終了)

※薬食発第0828020号(平成18年8月28日付)により、再審査期間が6年→10年に延長された。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正)に基づき、1回30日分を超える投薬は認められていない。

また、使用上の注意には以下の記載がある。

重要な基本的注意

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。

(「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
マイスリー錠 5mg	113616602	1129009F1025	610443047
マイスリー錠10mg	113617302	1129009F2021	610443048

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 工藤 義雄 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 3, 1993 [MYS00103]
- 2) 風祭 元 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 23, 1993 [MYS00104]
- 3) 工藤 義雄 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 57, 1993 [MYS00106]
- 4) 筒井 末春 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 101, 1993 [MYS00108]
- 5) 工藤 義雄 他：臨床医薬；9(1), 79, 1993 [MYS00099]
- 6) 筒井 末春 他：臨床医薬；9(2), 387, 1993 [MYS00102]
- 7) 筒井 末春 他：臨床医薬；16(5), 649, 2000 [MYS00466]
- 8) 北守 茂 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 121, 1993 [MYS00109]
- 9) 古田 寿一 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 149, 1993 [MYS00111]
- 10) 八木 剛平 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 167, 1993 [MYS00112]
- 11) 社内報告書(DIR000025)
- 12) 片山 宗一 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 137, 1993 [MYS00110]
- 13) 工藤 義雄 他：臨床医薬；6(4), 651, 1990 [MYS00097]
- 14) 筒井 末春 他：臨床と研究；70(5), 1591, 1993 [MYS00114]
- 15) 山田 通夫 他：臨床医薬；9(Suppl.2), 179, 1993 [MYS00113]
- 16) 曾我部 啓三：新薬と臨床；61(12), 2279-2294, 2012 [MYS01494]
- 17) 社内報告書(DIR000009)
- 18) 社内報告書(DIR000019)
- 19) 延原 健二 他：神経精神薬理；14(2), 137, 1992 [MYS00098]
- 20) 菅野 道 他：神経精神薬理；15(9), 589, 1993 [MYS00123]
- 21) 中込 和幸 他：神経精神薬理；15(9), 603, 1993 [MYS00116]
- 22) Nakajima, T. et al. : Psychiatry Clin. Neurosci. 54(1), 37, 2000 [MYS00457]
- 23) Nakajima, T. et al. : Life Sci. 67(1), 81, 2000 [MYS00491]
- 24) Monti, J. M. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 36(5), 461, 1989 [MYS00030]
- 25) 鈴木 牧彦 他：神経精神薬理；15(6), 375, 1993 [MYS00136]
- 26) 内海 光朝 他：神経精神薬理；16(1), 45, 1994 [MYS00154]
- 27) Isawa, S. et al. : 日本神経精神薬理学雑誌；20(2), 61, 2000 [MYS00492]
- 28) Uchiuni, M. et al. : 日本神経精神薬理学雑誌；20(3), 123, 2000 [MYS00518]
- 29) 佐藤 壽 他：ブレインサイエンス；5(3), 309, 1994 [MYS00444]
- 30) 社内報告書(DIR000001)
- 31) 社内報告書(DIR000002)
- 32) 社内報告書(DIR000003)
- 33) 社内報告書(DIR000004)
- 34) 社内報告書(DIR000020)
- 35) 社内報告書(DIR000007)
- 36) 社内報告書(DIR000008)
- 37) 社内報告書(DIR000024)
- 38) 社内報告書(DIR000015)
- 39) 社内報告書(DIR000016)
- 40) 社内報告書(DIR000018)
- 41) 社内報告書(DIR000028)
- 42) 石橋 光治 他：薬物動態；8(4), 445, 1993 [MYS00120]
- 43) 石橋 光治 他：薬物動態；8(4), 413, 1993 [MYS00117]
- 44) 社内報告書(DIR000012)
- 45) 社内報告書(DIR000013)
- 46) Juric, S. et al. : Arch. Womens Ment. Health 12(6), 441, 2009 [MYS01267]
- 47) 石橋 光治 他：薬物動態；8(4), 437, 1993 [MYS00119]

X I . 文献

- 48) Pons, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 37(3), 245, 1989 [MYS00032]
- 49) 石橋 光治 他 : 薬物動態 ; 8(4), 427, 1993 [MYS00118]
- 50) 社内報告書(DIR000021)
- 51) 社内報告書(DIR000014)
- 52) Pichard, L. et al. : Drug Metab. Dispos. 23(11), 1253, 1995 [MYS00199]
- 53) Moltke, L. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 48(1), 89, 1999 [MYS00346]
- 54) 社内報告書(DIR000023)
- 55) 社内報告書(DIR000022)
- 56) Fillastre, J. P. et al. : Fundam. Clin. Pharmacol. 7(1), 1, 1993 [MYS00078]
- 57) 社内報告書(DIR000027)
- 58) 松下 正明 編 : 臨床精神医学講座(中山書店) 14, 516, 1999 [R02924]
- 59) Wilkinson, C. J. : J. Clin. Psychiatry 56(7), 309, 1995 [MYS00192]
- 60) 社内報告書(DIR000017)
- 61) Villikka, K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 62(6), 629, 1997 [MYS00249]
- 62) Hulhoven, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 8(6), 471, 1988 [MYS00026]
- 63) Greenblatt, D. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 64(6), 661, 1998 [MYS00268]
- 64) 社内報告書(DIR000010)
- 65) 社内報告書(DIR000011)
- 66) 社内報告書(DIR000026)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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、疾患より適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

国名	米国
会社名	sanofi-aventis U.S. LLC
販売名	AMBIEN
剤形・規格	フィルムコーティング錠 ゾルピデム酒石酸塩 5mg・10mg 含有
発売年月	5mg・10mg: 1993年4月
効能・効果	AMBIEN(ゾルピデム酒石酸塩)は、入眠困難を伴う不眠症の短期治療に用いる。AMBIENは、臨床試験において最大35日間睡眠潜時を短縮することが示されている。
用法・用量	成人における用量 患者にとって最小有効用量を用いること。女性に対する推奨開始用量は5mg、男性に対しては5ないし10mg。少なくとも起床予定時刻の7～8時間前、就寝直前に1回だけ服用すること。5mgで効果がない場合は、10mgに増やすことができる。患者によっては、10mgを用いた場合に翌朝まで影響が残ることがあるため、翌日の自動車運転など、危険を伴う機械の操作には十分注意させる。AMBIENの1日の投与量は、就寝直前の10mg 1日1回を超えないこと。AMBIENの服用は一晚に1回だけとし、一晚に再度内服しないこと。 ゾルピデムのクリアランスは女性の方が低いため、男性と女性とで推奨開始用量が異なる。AMBIENの長期使用は推奨されない。漫然とした継続投与を避けること。連用により乱用や依存のリスクが高まるため、投与を継続する場合には患者の状態を再評価すること。 特別な患者 高齢者あるいは衰弱患者は、ゾルピデム酒石酸塩の作用が強くあらわれることがある。これらの患者におけるAMBIENの推奨用量は、1日1回就寝直前の5mgである。軽度及び中等度の肝機能障害の患者は、肝機能が正常な患者と比較して薬剤の排泄が低下する。これらの患者におけるAMBIENの推奨用量は、1日1回就寝直前の5mgである。重度の肝機能障害の患者は、脳症を引き起こす可能性があるため、AMBIENを服用しないこと。

米国の添付文書 (2022年2月改訂)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/019908s40s044s0471b1.pdf (2022/2/28 アクセス)

上記を含み、2015年6月現在、世界100ヵ国以上で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本薬はヒトで胎盤を通過することが報告されており、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)]

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2022年2月改訂)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Neonates born to mothers using zolpidem late in the third trimester of pregnancy have been reported to experience symptoms of respiratory depression and sedation [<i>see Clinical Considerations and Data</i>]. Published data on the use of zolpidem during pregnancy have not reported a clear association with zolpidem and major birth defects [<i>see Data</i>]. Oral administration of zolpidem to pregnant rats and rabbits did not indicate a risk for adverse effects on fetal development at clinically relevant doses [<i>see Data</i>]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> Fetal/neonatal adverse reactions Zolpidem crosses the placenta and may produce respiratory depression and sedation in neonates. Monitor neonates exposed to AMBIEN during pregnancy and labor for signs of excess sedation, hypotonia, and respiratory depression and manage accordingly.</p> <p><u>Data</u> Human data Published data from observational studies, birth registries, and case reports on the use of zolpidem during pregnancy do not report a clear association with zolpidem and major birth defects. There are limited postmarketing reports of severe to moderate cases of respiratory depression that occurred after birth in neonates whose mothers had taken zolpidem during pregnancy. These cases required artificial ventilation or intratracheal intubation. The majority of neonates recovered within hours to a few weeks after birth once treated. Zolpidem has been shown to cross the placenta.</p>

X II. 参考資料

<p>米国の添付文書 (2022年2月改訂) (続き)</p>	<p>Animal data</p> <p>Oral administration of zolpidem to pregnant rats during the period of organogenesis at 4, 20, and 100 mg base/kg/day, which are approximately 5, 25, and 120 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg/day (8 mg zolpidem base) based on mg/m² body surface area, caused delayed fetal development (incomplete fetal skeletal ossification) at maternally toxic (ataxia) doses 25 and 120 times the MRHD based on mg/m² body surface area.</p> <p>Oral administration of zolpidem to pregnant rabbits during the period of organogenesis at 1, 4, and 16 mg base/kg/day, which are approximately 2.5, 10, and 40 times the MRHD of 10 mg/day (8 mg zolpidem base) based on mg/m² body surface area caused embryo-fetal death and delayed fetal development (incomplete fetal skeletal ossification) at a maternally toxic (decreased body weight gain) dose 40 times the MRHD based on mg/m² body surface area.</p> <p>Oral administration of zolpidem to pregnant rats from day 15 of gestation through lactation at 4, 20, and 100 mg base/kg/day, which are approximately 5, 25, and 120 times the MRHD of 10 mg/day (8 mg zolpidem base) based on mg/m² body surface area, delayed offspring growth and decreased survival at doses 25 and 120 times, respectively, the MRHD based on mg/m² body surface area.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited data from published literature report the presence of zolpidem in human milk. There are reports of excess sedation in infants exposed to zolpidem through breastmilk [see <i>Clinical Considerations</i>]. There is no information on the effects of zolpidem on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AMBIEN and any potential adverse effects on the breastfed infant from AMBIEN or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Infants exposed to AMBIEN through breastmilk should be monitored for excess sedation, hypotonia, and respiratory depression. A lactating woman may consider interrupting breastfeeding and pumping and discarding breast milk during treatment and for 23 hours (approximately 5 elimination half-lives) after AMBIEN administration in order to minimize drug exposure to a breast fed infant.</p>
---	--

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/019908s40s044s0471bl.pdf (2022/2/28 アクセス)

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2021年9月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書と異なる。

【使用上の注意】「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。)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年2月改訂)	8.4 Pediatric Use AMBIEN is not recommended for use in children. Safety and effectiveness of zolpidem in pediatric patients below the age of 18 years have not been established. In an 8-week study in pediatric patients (aged 6-17 years) with insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) an oral solution of zolpidem tartrate dosed at 0.25mg/kg at bedtime did not decrease sleep latency compared to placebo. Psychiatric and nervous system disorders comprised the most frequent (>5%) treatment emergent adverse reactions observed with zolpidem versus placebo and included dizziness (23.5% vs 1.5%), headache (12.5% vs 9.2%), and hallucinations were reported in 7% of the pediatric patients who received zolpidem; none of the pediatric patients who received placebo reported hallucinations [<i>see Warnings and Precautions</i> (5.5)]. Ten patients on zolpidem (7.4%) discontinued treatment due to an adverse reaction.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/019908s40s044s047lbl.pdf (2022/2/28 アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

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 