

日本標準商品分類番号

871129

2024年9月改訂(第34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2018(2019年更新版)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10mgMyslee[®] 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(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)
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日 : 2000年 12月 13日
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2023年6月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

マイスリー錠



(01)14987235131769

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	33
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	33
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	33
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	35
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	35
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	37
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	38
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	38
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	38
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	41
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	42
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	42
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	43
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	43
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	44
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	44
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	45
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	45
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	45
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	46
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	48
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	53
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	54
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	54
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	54
10. 容器・包装.....	9	IX. 非臨床試験に関する項目	55
11. 別途提供される資材類.....	9	1. 薬理試験.....	55
12. その他.....	9	2. 毒性試験.....	56
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	58
1. 効能又は効果.....	10	1. 規制区分.....	58
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	2. 有効期間.....	58
3. 用法及び用量.....	10	3. 包装状態での貯法.....	58
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	58
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	58
		6. 同一成分・同効薬.....	58
		7. 国際誕生年月日.....	58

目次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
9.	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	58
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	58
11.	再審査期間	58
12.	投薬期間制限に関する情報	59
13.	各種コード	59
14.	保険給付上の注意	59
XI.	文献	60
1.	引用文献	60
2.	その他の参考文献	61
XII.	参考資料	62
1.	主な外国での発売状況	62
2.	海外における臨床支援情報	63
XIII.	備考	66
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	66
2.	その他の関連資料	66

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. 製品の治療学的特性

(1)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」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. 5. 臨床成績」の項参照)

(5)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、睡眠随伴症状(夢遊症状等)、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)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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）

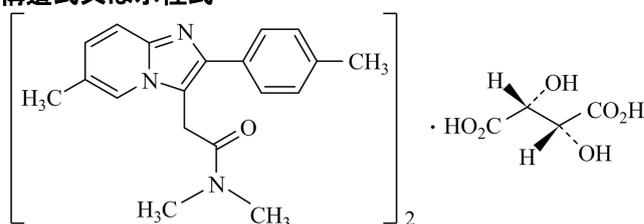
Zolpidem Tartrate (JAN)

Zolpidem (INN)

(3) ステム (stem)

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）又は本質

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

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

各種溶媒における溶解度

溶媒	日局の溶解性の表現
酢酸(100)	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
水	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	溶けにくい
無水酢酸	溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

各種 pH 溶媒に対する溶解度

(37°C)

溶媒	溶解性
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°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} : 2.84(カルボキシル基)、 pK_{a2} : 3.96(カルボキシル基)、 pK_{a3} : 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	pH1	pH3	pH5	pH7	pH9
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)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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	いずれの試験項目も規格内であった。
苛 酷 試 験	温度	50℃	ポリエチレン袋 /スチール缶	3 箇月	いずれの試験項目も規格内であった。
	湿度	30℃、75%RH	開放容器 (ガラス瓶)	3 箇月	赤外吸収スペクトルで変化が認められた。その他の試験項目は規格内であった。
	光	室内散光下 (1000lx)	開放容器 (ガラスシャーレ)	40 日	着色が認められた。その他の試験項目は規格内であった。

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、定量法

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。

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			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				■601
			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				■631
			直径	厚さ	重量	
			約 8.6mm	約 3.3mm	約 185mg	

(3) 識別コード

マイスリー錠 5mg 表示部位：錠剤／表示内容：■601

マイスリー錠 10mg 表示部位：錠剤／表示内容：■631

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する自主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)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分(1 錠中)	添加剤
マイスリー錠 5mg	日局 ゾルピデム酒石酸塩 5mg	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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄
マイスリー錠 10mg	日局 ゾルピデム酒石酸塩 10mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 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	規格内	
苛酷試験	温度	40℃	PTP包装	6 箇月	規格内
	湿度	30℃、75%RH	ガラス瓶、開放	3 箇月	規格内
	光	室内散光下 (1000lx)	ガラスシャーレ、開放	40 日	規格内

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。(「VIII. 11. 適用上の注意 14.1」の項参照。)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

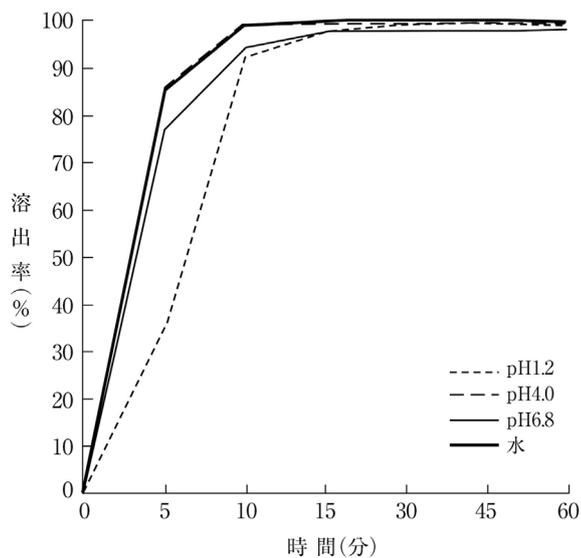
<ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg>

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



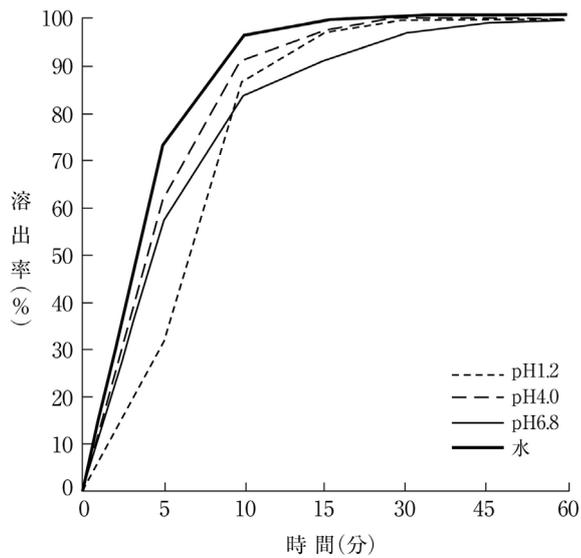
<ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg>

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



IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当資料なし

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

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)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠¹⁾

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)の成人の標準用法及び用量に関しては、後期第Ⅱ相試験の二重盲検群間比較試験及びオープン試験の結果から10mg/日が至適と考えられた(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)。

長期投与試験を除く不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)を対象とした全臨床試験における65歳以上の高齢者の睡眠症状全般改善度における「中等度改善以上改善」は5mg/日が45.5%(30/66)、10mg/日が70.0%(35/50)であった。概括安全度において「安全である」は、5mg/日が85.7%(60/70)、10mg/日が81.4%(48/59)であった。睡眠症状全般改善度、概括安全度とも非高齢者とほぼ同じ成績であったが、薬物動態試験において、健康成人に比べ C_{max} 、AUCの上昇が認められている。これが、高齢者におけるふらつきの発現頻度の高さに影響していることは否定できないことより、本剤の外国における用法及び用量も参考にし、高齢者は、5mg/日から投与を開始することが妥当と考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[1.、7.2、11.1.3 参照]

7.2 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。[1.、7.1、11.1.3 参照]

7.3 高齢者に投与する場合、少量(1回5mg)から投与を開始し、1回10mgを超えないこと。[9.8、16.6.3 参照]

(解説)

7.1 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投与例が多かったことから、本剤投与にあたっては5mgから投与を開始することとし、用法及び用量に従って10mgまでの投与にとどめる旨を記載した。また、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。

7.2 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。

7.3 「VII. 10. (3) 高齢患者」及び「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照。

V. 治療に関する項目

5. 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	
			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	
	中期試験	オープン	不眠症	6例	10mg	14日	
	記憶機能等に及ぼす影響	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カ月	

(2) 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²⁾。

(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

(3) 用量反応探索試験

国内前期第Ⅱ相試験^{3,4)}

目的	不眠症に対する有効性、安全性及び効果発現用量の検討
試験デザイン	漸増法オープン試験
対象	不眠症患者 113 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・不眠を主訴とし、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠症患者 ・年齢は原則として 16～70 歳、性別、入院・外来の別は不問
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・統合失調症、躁うつ病患者 ・器質性脳障害あるいはその疑いを有する者 ・重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 ・呼吸機能の高度な低下を有する者 ・重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・意識障害、知能低下を有する者 ・疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽など睡眠を妨げる症状を有する者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	本剤を 1 日 1 回 5～10mg 就寝直前投与から開始し、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 日間投与する。
評価項目	<p>以下の判定を各投与量の最終投与翌日及び試験終了時に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者印象 患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・睡眠症状全般改善度 患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、内容、推移等を総合して、4 段階(問題なし、やや問題あり、問題あり、重大な問題あり)で判定 ・有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、無用、使用にたえない)で判定

[試験結果]

・睡眠症状全般改善度

「中等度改善」以上の改善率は 5mg 投与時 68 例中 31 例(45.6%)、7.5mg 投与時 35 例中 17 例(48.6%)、10mg 投与時 42 例中 16 例(38.1%)及び 15mg 投与時 17 例中 8 例(47.1%)であり、最終投与量では 113 例中 60 例(53.1%)であった。

睡眠症状全般改善度

投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率(%) (「中等度改善」以上)
2.5mg	0	1	1	0	0	2	—
5mg	14(20.6)	17(45.6)	17	17	3	68	45.6
7.5mg	6(17.1)	11(48.6)	13	3	2	35	48.6
10mg	7(16.7)	9(38.1)	16	7	3	42	38.1
15mg	3(17.6)	5(47.1)	6	3	0	17	47.1
最終判定	27(23.9)	33(53.1)	30	17	6	113	53.1

(累積%)

V. 治療に関する項目

・ 概括安全度

概括安全度では、113 例中「やや問題あり」4 例(3.5%)、「問題あり」、「重大な問題あり」とされたものは、それぞれ 2 例(1.8%)であった。「重大な問題あり」とされた 2 例は、副作用として記憶障害の悪化・錯乱・眠気・めまい・頭痛・疲労を呈した 1 例及び頭痛・頭重感・腹痛・悪心を呈し投与中止に至った 1 例であった。

概括安全度

投与量	問題なし	やや問題あり	問題あり	重大な問題あり	計	安全率(%) (「問題なし」)
2.5mg	2	0	0	0	2	—
5mg	61(89.7)	3(4.4)	2(2.9)	2(2.9)	68	89.7
7.5mg	31(88.6)	4(11.1)	0	0	35	88.6
10mg	38(90.5)	1(2.4)	2(4.8)	1(2.4)	42	90.5
15mg	16(94.1)	1(5.9)	0	0	17	94.1
最終判定	105(92.9)	4(3.5)	2(1.8)	2(1.8)	113	92.9

(%)

・ 有用度

有用度は、概括安全度で特に問題がなかったことを反映し、睡眠症状全般改善度とほぼ同じであった。

有用度

投与量	極めて有用	有用	やや有用	無用	使用に たえない	計	有用率(%) (「有用」以上)
2.5mg	0	1	1	0	0	2	—
5mg	16(23.5)	17(48.5)	17	16	2	68	48.5
7.5mg	6(17.1)	11(48.6)	11	7	0	35	48.6
10mg	9(21.4)	8(40.5)	16	6	3	42	40.5
15mg	3(17.6)	5(47.1)	6	3	0	17	47.1
最終判定	28(24.8)	33(54.0)	28	21	3	113	54.0

(累積%)

・ 副作用

副作用は 113 例中 15 例(13.3%)に 36 件認められ、内訳は悪心 5 件、残眠感 4 件、頭痛、ふらつき、倦怠感各 3 件などであった。

なお、下肢筋肉痛の 1 例、気分不快感の 1 例、頭痛・頭重感・腹痛・悪心を呈した 1 例及び頭痛・残眠感の 1 例の計 4 例で投与が中止されたが、いずれの副作用も投与中止後数日で消失した。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査所見では、本剤投与前後で臨床検査が実施された 68 例中、白血球数の減少及び白血球数・血小板数の減少がそれぞれ 1 例ずつ計 2 例に認められ、因果関係はいずれも「疑わしい」とされた。また、概括安全度はそれぞれ「問題なし」及び「問題あり」とされた。

(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

国内前期第Ⅱ相試験^{4,6)}

目的	不眠症に対する有効性、安全性及び効果発現用量の検討
試験デザイン	漸増法オープン試験
対象	不眠症患者 38 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・不眠を主訴とし、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠症患者 ・年齢は原則として 16～70 歳、性別、入院・外来の別は不問
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・統合失調症、躁うつ病患者 ・器質性脳障害あるいはその疑いを有する者 ・重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 ・呼吸機能の高度な低下を有する者 ・重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・意識障害、知能低下を有する者 ・疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽など睡眠を妨げる症状を有する者
試験方法	本剤を 1 日 1 回 5mg 就寝直前投与から開始し、安全性に問題がない場合は、1 回 7.5mg、10mg へ漸増し、7～21 日間投与する。
評価項目	<p>以下の判定を各投与量の最終投与翌日及び試験終了時に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者印象 患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・睡眠症状全般改善度 患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、内容、推移等を総合して、4 段階(問題なし、やや問題あり、問題あり、重大な問題あり)で判定 ・有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、無用、使用にたえない)で判定

[試験結果]

・睡眠症状全般改善度

「中等度改善」以上と判定された症例は 5mg 投与時 31 例中 12 例(38.7%)、7.5mg 投与時 19 例中 9 例(47.4%)、10mg 投与時 19 例中 14 例(73.7%)、15mg 投与時 5 例中 3 例(60.0%)であった。

睡眠症状全般改善度

投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不可	計	改善率(%) (「中等度改善」以上)
2.5mg	0	0	1	0	0	0	1	—
5mg	4(12.9)	8(38.7)	7	9	2	1	31	38.7
7.5mg	2(10.5)	7(47.4)	7	2	1	0	19	47.4
10mg	3(15.8)	11(73.7)	4	0	1	0	19	73.7
15mg	0	3(60.0)	0	1	1	0	5	60.0
最終判定	7(18.4)	20(71.1)	6	3	1	1	38	71.1

(累積%)

V. 治療に関する項目

・ 概括安全度

概括安全度では、38 例中「やや問題あり」が 2 例(5.3%)で、「問題あり」あるいは、「重大な問題あり」と判定された例は認められなかった。

概括安全度

投与量	問題なし	やや問題あり	問題あり	重大な問題あり	計	安全率(%) (「問題なし」)
2.5mg	1	0	0	0	1	—
5mg	30(96.8)	1(3.2)	0	0	31	96.8
7.5mg	17(89.5)	2(10.5)	0	0	19	89.5
10mg	18(94.7)	1(5.3)	0	0	19	94.7
15mg	4(80.0)	1(20.0)	0	0	5	80.0
最終判定	36(94.7)	2(5.3)	0	0	38	94.7

(%)

・ 有用度

有用度は、概括安全度で特に問題がなかったことを反映して睡眠症状全般改善度とほぼ同じであった。

有用度

投与量	極めて有用	有用	やや有用	無用	使用にたえない	判定不能	計	有用率(%) (「有用」以上)
2.5mg	0	0	1	0	0	0	1	—
5mg	4(12.9)	8(38.7)	9	8	1	1	31	38.7
7.5mg	2(10.5)	6(42.1)	8	2	1	0	19	42.1
10mg	3(15.8)	11(73.7)	4	1	0	0	19	73.7
15mg	0	3(60.0)	0	2	0	0	5	60.0
最終判定	7(18.4)	20(71.1)	7	3	0	1	38	71.1

(累積%)

・ 副作用

副作用は、38 例中 4 例(10.5%)に 8 件認められ、内訳は、ふらつきが 2 件、眠気、残眠感、めまい、疲労、倦怠感、悪心が各 1 件であった。いずれも高度なものはなく、副作用による投与中止例はなかった。

・ 臨床検査値異常変動

本剤投与前後で臨床検査が実施された 22 例中、因果関係「あり」又は「疑わしい」とされた異常変動は認められなかった。

(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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内後期第Ⅱ相用量検索試験^{4,7,8)}

目的	不眠症に対する有効性、安全性及び至適用量の検討
試験デザイン	二重盲検群間比較試験
対象	不眠症患者 205 例 本剤 5mg 群(以下 5mg 群と略)52 例 本剤 10mg 群(以下 10mg 群と略)51 例 本剤 15mg 群(以下 15mg 群と略)52 例 プラセボ群(以下 P 群と略)50 例
主な登録基準	・不眠を主訴とし、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠症患者 ・年齢は 16~65 歳、性別、入院・外来の別は不問
主な除外基準	・統合失調症、躁うつ病患者 ・器質性脳障害あるいはその疑いを有する者 ・重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 ・呼吸機能の高度な低下を有する者 ・重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・意識障害、知能低下を有する者 ・疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽など睡眠を妨げる症状を有する者 等
試験方法	下記の方法で 14 日間投与する。 5mg 群：5mg 錠と 10mg プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与 10mg 群：10mg 錠と 5mg プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与 15mg 群：5mg 錠と 10mg 錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与 P 群：5mg プラセボ錠と 10mg プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与 なお、前治療薬がある場合は、その持ち越し効果を除去すべく、治療期(治験薬投与期)に先立ち 1 週間の wash-out 期を設け、必要な場合は wash-out 用プラセボを投与した。
評価項目	以下の判定を試験終了時に行う ・患者印象 患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・睡眠症状全般改善度 患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、内容、推移等を総合して、4 段階(安全である、ほぼ安全である、安全性に問題がある、安全ではない)で判定 ・有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない)で判定

[試験結果]

・睡眠症状全般改善度

睡眠症状全般改善度で改善率(「中等度改善」以上)が P 群 27.8%(10 例/36 例)、本剤 5mg 群 52.6%(20 例/38 例)、10mg 群 60.0%(24 例/40 例)、15mg 群 55.3%(21 例/38 例)で、改善率の検定では 10mg 群、15mg 群が P 群に有意に優り(いずれも $P < 0.05$)、順位和検定ではすべての実薬群が P 群に有意に優り(いずれも $P < 0.01$)、改善率は 10mg 群と 15mg 群でほぼ同じであると考えられた。

V. 治療に関する項目

睡眠症状全般改善度

投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	検定	
							改善率	順位和
P群	2(5.6)	8(27.8)	9	13	4	36		
5mg群	8(21.1)	12(52.6)	14	4	0	38	5>P ⁺	5>P ^{**}
10mg群	7(17.5)	17(60.0)	8	7	1	40	10>P [*]	10>P ^{**}
15mg群	7(18.4)	14(55.3)	12	4	1	38	15>P [*]	15>P ^{**}

検定：P群を対照としたDunnnett型多重比較 (累積%)

＋：P<0.10、＊：P<0.05、＊＊：P<0.01

・ 概括安全度

概括安全度では、「安全である」がP群で81.3%(39例/48例)、5mg群で82.0%(41例/50例)、10mg群で80.9%(38例/47例)、15mg群で82.0%(41例/50例)で、5mg、10mg、15mg群とP群の間に差は認められなかった。

概括安全度

投与量	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	判定不能	計	検定	
							安全率	順位和
P群	39(81.3)	7(14.6)	1(2.1)	1(2.1)	0	48		
5mg群	41(82.0)	5(10.0)	2(4.0)	0	2	50	N.S.	N.S.
10mg群	38(80.9)	7(14.9)	1(2.1)	1(2.1)	0	47		
15mg群	41(82.0)	4(8.0)	4(8.0)	1(2.0)	0	50		

検定：P群を対照としたDunnnett型多重比較 (%)

・ 有用度

有用度は、睡眠症状全般改善度とほぼ同じ傾向を示したが、有用率の検定では、10mg群がP群に有意に優り(P<0.05)、順位和検定では、5mg群及び10mg群がP群に有意に優る(それぞれP<0.01及びP<0.05)成績であった。

有用度

投与量	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	計	検定	
							有用率	順位和
P群	1(2.8)	9(27.8)	9	14	3	36		
5mg群	8(21.1)	11(50.0)	14	5	0	38		5>P ^{**}
10mg群	6(15.0)	16(55.0)	7	10	1	40	10>P [*]	10>P [*]
15mg群	6(15.8)	11(44.7)	12	7	2	38		15>P ⁺

検定：P群を対照としたDunnnett型多重比較 (累積%)

＋：P<0.10、＊：P<0.05、＊＊：P<0.01

・ 副作用

副作用発現割合は、P群で14.6%(7例/48例)、内訳はふらつき、頭痛、頭重感、悪夢、倦怠感各2件など、5mg群で12.2%(6例/49例)、内訳は眠気3件、倦怠感、倦怠感の悪化、疲労感の悪化各2件など、10mg群で14.9%(7例/47例)、内訳は頭痛、倦怠感各3件、ふらつき、頭重感、疲労感各2件など、15mg群で16.0%(8例/50例)、内訳は眠気2件などであり、P群と5mg群、10mg群、15mg群との間に差は認められなかった。また、副作用による投与中止例はP群、5mg群、10mg群それぞれ2例、15mg群3例で、P群と5mg群、10mg群、15mg群の間に有意差は認められなかった。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査所見では、試験薬投与前後で臨床検査が実施されたP群22例、5mg群26例、10mg群23例、15mg群28例中、因果関係が「疑わしい」あるいは「不明」とされたのは、P群でγ-GTP上昇及び総ビリルビン・直接ビリルビン上昇が各1例、5mg群で血清Na低下、ALT上昇、総コレステロール上昇、Al-P・γ-GTP・LAPの上昇が各1例、10mg群でALT上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇が各1例、15mg群で総ビリルビン上昇及び白血球数増加・ウロビリノーゲン陽性が各1例であった。

(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

国内後期第Ⅱ相試験^{4,8-10)}

目的	不眠症に対する有効性、安全性並びに臨床用量の検討
試験デザイン	オープン3用量群間比較試験
対象	不眠症患者 110 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・不眠を主訴とし、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠症患者 ・年齢は 16～65 歳、性別、入院・外来の別は不問
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・統合失調症 ・器質性脳障害あるいはその疑いを有する者 ・重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 ・呼吸機能の高度な低下を有する者 ・重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・意識障害、知能低下を有する者 ・疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽など睡眠を妨げる症状を有する者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>下記の方法で 7～14 日間投与する。</p> <p>5mg 群：5mg 錠 1 日 1 回就寝直前に投与</p> <p>10mg 群：10mg 錠 1 日 1 回就寝直前に投与</p> <p>15mg 群：5mg 錠、10mg 錠 各 1 錠 1 日 1 回就寝直前に投与</p>
評価項目	<p>以下の判定を試験終了時に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者印象 患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・睡眠症状全般改善度 患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、内容、推移等を総合して、4 段階(安全である、ほぼ安全である、安全性に問題がある、安全ではない)で判定 ・有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない)で判定

[試験結果]

・睡眠症状全般改善度

睡眠症状全般改善度では、「中等度改善」以上の改善率が 5mg 群で 69.2%(27 例/39 例)、10mg 群で 77.8%(28 例/36 例)、15mg 群で 80.6%(25 例/31 例)であった。

睡眠症状全般改善度

投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率(%) (「中等度改善」以上)
5mg 群	9(23.1)	18(69.2)	11	1	0	39	69.2
10mg 群	13(36.1)	15(77.8)	4	4	0	36	77.8
15mg 群	10(32.3)	15(80.6)	5	1	0	31	80.6

(累積%)

V. 治療に関する項目

・ 概括安全度

概括安全度では、「安全である」が 5mg 群で 87.8%(36 例/41 例)、10mg 群で 89.5%(34 例/38 例)、15mg 群で 93.5%(29 例/31 例)、「ほぼ安全である」がそれぞれ 4 例(9.8%)、2 例(5.3%)、1 例(3.2%)、「安全性に問題がある」が、5mg 群、15mg 群でそれぞれ 1 例、「安全ではない」とされたものが 10mg 群で 2 例であった。

投与量	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	計	安全率(%) (「安全である」)
5mg 群	36(87.8)	4(9.8)	1(2.4)	0	41	87.8
10mg 群	34(89.5)	2(5.3)	0	2(5.3)	38	89.5
15mg 群	29(93.5)	1(3.2)	1(3.2)	0	31	93.5

(%)

・ 有用度

有用度では、「有用」以上が 5mg 群で 66.7%(26 例/39 例)、10mg 群で 75.0%(27 例/36 例)、15mg 群で 74.2%(23 例/31 例)であった。

投与量	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	計	有用率(%) (「有用」以上)
5mg 群	9(23.1)	17(66.7)	11	2	0	39	66.7
10mg 群	13(36.1)	14(75.0)	4	3	2	36	75.0
15mg 群	10(32.3)	13(74.2)	6	2	0	31	74.2

(累積%)

・ 副作用

副作用発現割合は、5mg 群で 14.6%(6 例/41 例)、10mg 群で 7.9%(3 例/38 例)、15mg 群で 6.5%(2 例/31 例)であり、用量依存的な発現割合の上昇は認められなかった。副作用による投与中止例は 5mg 群 1 例、10mg 群 2 例の計 3 例で、5mg 群の 1 例は、軽度の悪心によるもので概括安全度は「安全性に問題がある」とされた。10mg 群の 2 例はそれぞれ高度の残眠感、嘔気、嘔吐及び中等度の発疹、かゆみの発現によるもので概括安全度はいずれも「安全ではない」とされた。なお、いずれの副作用も無処置あるいは何らかの処置により消失した。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動は、本剤投与前後で臨床検査が実施された 67 例中、10mg 群の 1 例で AST・ALT・LDH の軽度上昇及びウロビリノーゲンの陽性化が認められ、因果関係は「疑わしい」、概括安全度は「ほぼ安全である」とされた。

(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

第Ⅲ相二重盲検比較試験^{8,11,12)}

目的	不眠症に対する有効性、安全性及び有用性を Nitrazepam を対照薬として二重盲検群間比較法により検討する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験
対象	不眠症患者 167 例 本剤群 84 例、Nitrazepam 群 83 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 常時睡眠薬の投与を必要とする不眠症患者 ・ 年齢は 16～70 歳、性別、入院、外来の別は不問
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 統合失調症又は(躁)うつ病患者 ・ 原疾患が急性期又は増悪期にあり、症状が不安定な者 ・ 器質性脳障害あるいはその疑いを有する者 ・ 重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 ・ 呼吸機能の高度な低下を有する者 ・ 重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・ 意識障害、知能低下を有する者 ・ 疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽等睡眠を妨げる症状を有する者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>下記の方法で 14 日間投与する。</p> <p>本剤群：本剤 10mg 錠と Nitrazepam プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与 Nitrazepam 群：Nitrazepam 5mg 錠と本剤プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与</p>
評価項目	<p>以下の判定を試験終了時に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者印象 患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・ 睡眠症状全般改善度 患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・ 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、内容、推移等を総合して、4 段階(安全である、ほぼ安全である、安全性に問題がある、安全ではない)で判定 ・ 有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない)で判定

[試験結果]

- ・ 睡眠症状全般改善度
睡眠症状全般改善度の「中等度改善」以上の改善率(以下、改善率)は Nitrazepam 群 52.2%(35 例/67 例)に対し本剤群 65.6%(42 例/64 例)であり、U 検定で本剤群が有意に優る(P<0.05)成績であった。また、改善率の差の 90%信頼区間は-2.2～28.9%であった。

睡眠症状全般改善度

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率の差の 95% 信頼区間	χ^2 検定 (改善率)	U 検定
本剤群	17(26.6)	25(65.6)	14	7	1	64	-4.8～31.6	N.S.	本剤群 >Nitrazepam 群* P ₀ =0.050
Nitrazepam 群	10(14.9)	25(52.2)	17	14	1	67	[-2.2～28.9]	P ₀ =0.168	

[]内は 90%信頼区間、* : P<0.05

(累積%)

V. 治療に関する項目

・ 概括安全度

概括安全度では、「安全である」が本剤群で 83.5%(66 例/79 例)、Nitrazepam 群で 81.3%(65 例/80 例)、「ほぼ安全である」がそれぞれ 4 例(5.1%)、9 例(11.3%)、「安全性に問題がある」がそれぞれ 6 例(7.6%)、4 例(5.0%)、「安全ではない」がそれぞれ 3 例(3.8%)、2 例(2.5%)であり、本剤群と Nitrazepam 群との間に差は認められなかった。

概括安全度

薬剤群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	計	安全率の差の 95%信頼区間	χ^2 検定 (安全率)	U 検定
本剤群	66(83.5)	4(5.1)	6(7.6)	3(3.8)	79	-10.8~15.4	N.S. P ₀ =0.864	N.S. P ₀ =0.819
Nitrazepam 群	65(81.3)	9(11.3)	4(5.0)	2(2.5)	80			

(%)

・ 有用度

有用度では、 χ^2 検定、U 検定で本剤群が Nitrazepam 群に有意に優る(P<0.05)成績であった。

有用度

薬剤群	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用率の差の 95%信頼区間	χ^2 検定(有用率)	U 検定
本剤群	15(23.4)	25(62.5)	15	8	1	64	0.9~37.5 [3.6~34.8]	本剤群 >Nitrazepam 群* P ₀ =0.043	本剤群 >Nitrazepam 群* P ₀ =0.037
Nitrazepam 群	10(14.9)	19(43.3)	23	14	1	67			

[]内は 90%信頼区間、* : P<0.05

(累積%)

・ 副作用

副作用発現割合は、本剤群で 16.5%(13 例/79 例)、内訳はふらつき、倦怠感各 5 件、眠気、残眠感各 4 件、めまい 3 件、記憶障害、頭痛各 2 件などであり、Nitrazepam 群で 18.8%(15 例/80 例)で、内訳はふらつき 5 件、眠気 3 件、めまい、倦怠感、頭痛、悪心各 2 件などで、両群の間に差は認められなかった。高度副作用発現件数は本剤群 2 例に 7 件、Nitrazepam 群 3 例に 3 件であった。また、副作用による投与中止例は本剤群、Nitrazepam 群それぞれ 8 例及び 10 例で差は認められなかった。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査所見では、試験薬投与前後で臨床検査が実施された本剤群 41 例、Nitrazepam 群 43 例中、Nitrazepam 群の 1 例で AST・ALT・ γ -GTP の上昇が認められ、因果関係は「多分あり」、概括安全度は「ほぼ安全である」とされた。

V. 治療に関する項目

Triazolam を対照とした試験^{8,12-14)}

目的	不眠症に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を Triazolam を対照薬として二重盲検群間比較法により検討する。
試験デザイン	二重盲検群間比較試験
対象	不眠症患者 148 例 本剤群 72 例、Triazolam 群 76 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 常時睡眠薬の投与を必要とする不眠症患者 ・ 年齢は 16～70 歳、性別、入院・外来の別は不問
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 統合失調症又は(躁)うつ病患者 ・ 原疾患が急性期又は増悪期にあり、症状が不安定な者 ・ 器質性脳障害あるいはその疑いを有する者 ・ 重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 ・ 呼吸機能の高度な低下を有する者 ・ 重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・ 意識障害、知能低下を有する者 ・ 疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽等睡眠を妨げる症状を有する者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>下記の方法で 14 日間投与する。</p> <p>本剤群：本剤 10mg 錠と Triazolam プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与</p> <p>Triazolam 群：Triazolam 0.25mg 錠と本剤プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与</p>
評価項目	<p>以下の判定を試験終了時に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者印象 患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・ 睡眠症状全般改善度 患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・ 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、内容、推移等を総合して、4 段階(安全である、ほぼ安全である、安全性に問題がある、安全ではない)で判定 ・ 有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない)で判定

[試験結果]

・ 睡眠症状全般改善度

睡眠症状全般改善度では、「中等度改善」以上が本剤群で 63.5%(40 例/63 例)、Triazolam 群で 75.0%(51 例/68 例)で両群間に有意な差は認められなかった。また、改善率の差の 90%信頼区間は-26.2～3.2%であり、 $\Delta=10\%$ とした時の同等性推論では、本剤群の Triazolam 群に対する同等性(非劣性)は証明されなかった。

睡眠症状全般改善度

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率の差の 95%信頼区間	χ^2 検定 (改善率)	U 検定
本剤群	13 (20.6)	27 (63.5)	15	5	1	2	63	-28.8～5.8 [-26.2～3.2]	N.S. P ₀ =0.215	N.S. P ₀ =0.156
Triazolam 群	20 (29.4)	31 (75.0)	8	6	1	2	68			

[]内は 90%信頼区間

(累積%)

V. 治療に関する項目

・ 概括安全度

概括安全度では、「安全である」が本剤群で 88.9%(64 例/72 例)、Triazolam 群で 94.6%(70 例/74 例)、「ほぼ安全である」が本剤群で 5 例(6.9%)、Triazolam 群で 2 例(2.7%)、「安全性に問題がある」が本剤群で 2 例(2.8%)、Triazolam 群で 1 例(1.4%)で、両群間に有意差は認められなかった。

概括安全度

薬剤群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	計	安全率の差の95%信頼区間	χ^2 検定(安全率)	U検定
本剤群	64 (88.9)	5 (6.9)	2 (2.8)	1 (1.4)	72	-16.0~4.6	N.S. P ₀ =0.242	N.S. P ₀ =0.219
Triazolam 群	70 (94.6)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	74			

(%)

・ 有用度

有用度では、「有用」以上が本剤群で 63.5%(40 例/63 例)、Triazolam 群で 75.0%(51 例/68 例)で両群間に有意差は認められなかった。また、有用率の差の 90%信頼区間は、-26.2~3.2%であり、 $\Delta=10\%$ とした時の同等性推論では、本剤群の Triazolam 群に対する同等性(非劣性)は証明されなかった。

有用度

薬剤群	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	判定不能	計	有用率の差の95%信頼区間	χ^2 検定(有用率)	U検定
本剤群	11 (17.5)	29 (63.5)	12	7	2	2	63	-28.8~5.8 [-26.2~3.2]	N.S. P ₀ =0.215	N.S. P ₀ =0.101
Triazolam 群	20 (29.4)	31 (75.0)	8	6	2	1	68			

[]内は 90%信頼区間

(累積%)

・ 副作用

副作用発現割合は、本剤群で 9.7%(7 例/72 例)、内訳は頭痛 2 件など、Triazolam 群で 4.1%(3 例/74 例)で、両群間に有意差は認められなかった。

また、副作用による投与中止例は本剤群 3 例、Triazolam 群 2 例で両群間に有意差は認められなかった。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査所見では、試験薬投与前後で臨床検査が実施された本剤群 52 例、Triazolam 群 49 例中、本剤群の 1 例で好酸球の増加が認められ、因果関係、概括安全度は「可能性あり」、「ほぼ安全である」とされた。

V. 治療に関する項目

Zopiclone を対照とした試験^{15,16)}

目的	不眠症に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を Zopiclone を対照として二重盲検群間比較法により検討する。
試験デザイン	ダブルダミー法による二重盲検群間比較試験(同等性検証試験)
対象	不眠症患者 479 例 本剤群 231 例、Zopiclone 群 248 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 週 3 回以上の不眠を有する慢性不眠症患者(ICD-10 を参考として診断) 年齢は 20~64 歳、性別、入院・外来の別は不問。ただし、外来の場合、治験期間中の生活パターンの変化を可能な限り避ける様指導。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 統合失調症又は(躁)うつ病患者 臨床診断(原疾患)が急性期又は増悪期にあり、症状が不安定な者 器質性脳障害あるいはその疑いを有する者 重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 呼吸機能の高度な低下を有する者 重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 意識障害、知能低下を有する者 疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽など睡眠を妨げる症状を有する者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>下記の方法で 14 日間投与する。</p> <p>本剤群：本剤 10mg 錠と Zopiclone プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与</p> <p>Zopiclone 群：Zopiclone 7.5mg 錠と本剤プラセボ錠 各 1 錠を 1 日 1 回就寝直前に投与</p>
評価項目	<p>以下の判定を試験終了時に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者の印象 睡眠日誌の印象をもとに治療期終了時に 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で評価 睡眠症状全般改善度 患者の印象及び睡眠内容並びに身体状況をもとに医学的洞察を加えて、治療期終了時に 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で評価 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、程度、因果関係などを総合して、治療期終了時に 4 段階(安全である、ほぼ安全である、安全性に問題がある、安全ではない)で評価 有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、治療期終了時に 5 段階(極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない)で評価

[試験結果]

・睡眠症状全般改善度

睡眠症状全般改善度の改善率(「中等度改善」以上の率、以下同じ)は、本剤群 67.9%(142 例/209 例)、Zopiclone 群 61.6%(135 例/219 例)であった。また、改善率の差の 90%信頼区間は-1.7~14.3%であり、臨床的に許容できると考えられる改善率の差 $\Delta=10\%$ としたときの同等性推論では、本剤群の Zopiclone 群に対する同等性(非劣性)が検証された。また、改善率の差の 95%信頼区間は-3.2%~15.8%であり、「臨床試験のための統計的原則(1998 年 11 月 30 日、医薬審第 1047 号)」に基づく非劣性の基準を満足するものであった。

睡眠症状全般改善度

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率の差の 90%信頼区間	χ^2 検定 (改善率)	U 検定
本剤群	39 (18.7)	103 (67.9)	56	11	0	209	-1.7~14.3	N.S.	N.S.
Zopiclone 群	36 (16.4)	99 (61.6)	68	14	2	219	[-3.2~15.8]	P ₀ =0.207	P ₀ =0.178

[]内は 95%信頼区間

(累積%)

V. 治療に関する項目

・ 概括安全度

概括安全度の安全率(「安全である」の率)は本剤群で 66.4%(140 例/211 例)、Zopiclone 群で 50.7%(114 例/225 例)で、 χ^2 検定、U 検定いずれにおいても、本剤群が Zopiclone 群に有意に優る(P<0.01)成績であった。

概括安全度								
薬剤群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	計	安全率の差の90%信頼区間	χ^2 検定(安全率)	U 検定
本剤群	140 (66.4)	55 (26.1)	11 (5.2)	5 (2.4)	211	7.6~23.8 [6.1~25.3]	P ₀ =0.001**	P ₀ =0.001**
Zopiclone 群	114 (50.7)	89 (39.6)	7 (3.1)	15 (6.7)	225			

[]内は 95%信頼区間 (%)

・ 有用度

有用度の有用率(「有用」以上の率)は、本剤群で 54.1%(111 例/205 例)、Zopiclone 群 50.2%(109 例/217 例)であり、 χ^2 検定、U 検定いずれにおいても両群間に差は認められなかった。

有用度									
薬剤群	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	計	有用率の差の90%信頼区間	χ^2 検定(有用率)	U 検定
本剤群	29 (14.1)	82 (54.1)	68	19	7	205	-4.6~12.4 [-6.1~13.9]	N.S. P ₀ =0.479	N.S. P ₀ =0.065
Zopiclone 群	21 (9.7)	88 (50.2)	59	35	14	217			

[]内は 95%信頼区間 (累積%)

・ 副作用

副作用発現割合は、本剤群 31.3%(66 例/211 例)で、内訳は頭痛 15 件、眠気 13 件、ふらつき 9 件、悪心、口渇各 8 件、苦味 6 件、残眠感 5 件など、Zopiclone 群 45.3%(102 例/225 例)で、内訳は苦味 69 件、残眠感 12 件、眠気、頭痛各 9 件、ふらつき 8 件、悪心 6 件、頭重感、倦怠感各 5 件など、Zopiclone 群が有意に高かった(P<0.01)。また、副作用による投与中止例は、本剤群 14 例、Zopiclone 群 20 例であった。本試験において、記憶障害が本剤群に 2 件、Zopiclone 群に 3 件認められた。記憶障害のタイプをみると、本剤群の 2 件は、①型(服薬してから入眠するまでの間の出来事を忘れてしまう)及び②型(入眠後なんらかの用があって起こされた時の言動を忘れてしまう)であったが、Zopiclone 群では 3 件中 2 件が②型で、1 件が③型(翌朝、目が覚めた後数時間の記憶がない)であった。重篤な副作用は、高度な不安が本剤群の 1 例に発現した。治験薬投与 9 日目に不安を発現し投与を中止、その 4 日後に不安が増強し翌日から 2 週間入院、投薬治療を行い、治験薬中止 46 日後に消失した。治験薬との因果関係は否定できず、「可能性あり」と判定された。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動(因果関係「あり」、「多分あり」、「可能性あり」)は、試験終了時に臨床検査が実施された本剤群 210 例中 9 例(4.3%)、Zopiclone 群 224 例中 23 例(10.3%)に認められ、本剤群の発現割合が有意に低かった(P<0.05)。

本剤群 9 例の内訳は、AST 上昇 1 例、ALT・ γ -GTP 上昇 1 例、AST・ALT・ γ -GTP 上昇 1 例、LDH 上昇 1 例、好酸球増加 1 例、尿蛋白陽性 1 例、尿糖陽性 1 例、ウロビリノーゲン陽性 1 例、血清カリウム低下 1 例であり、因果関係はいずれも「可能性あり」とされた。

Zopiclone 群 23 例の内訳は、赤血球数増加・ヘモグロビン量上昇 1 例、白血球数増加 2 例、白血球数減少 2 例、好酸球増加 3 例、AST・ALT 上昇 2 例、LDH 上昇 2 例、LDH・総ビリルビン上昇 1 例、LDH・総ビリルビン上昇・ウロビリノーゲン陽性 1 例、Al-P 低下・総ビリルビン上昇 1 例、血清クレアチニン上昇 1 例、血清カリウム低下 1 例、尿蛋白陽性 4 例、ウロビリノーゲン陽性 1 例、尿蛋白・ウロビリノーゲン陽性 1 例であり、因果関係は「多分あり」あるいは「可能性あり」とされた。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

長期投与試験¹⁷⁾

目的	不眠症に対する長期投与時の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	オープン試験
対象	不眠症患者 38 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠症患者 ・ 年齢は 16～70 歳、性別、入院・外来の別は不問
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベンゾジアゼピン系及び類似の薬剤に過敏症のある者 ・ 原疾患が急性期又は増悪期にあり、症状が不安定な者 ・ 心、肝、腎、血液、呼吸器などに重篤な合併症を有する者 ・ 重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・ 意識障害、知能低下を有する者 ・ 疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽など著しく睡眠を妨げる症状を有する者
試験方法	<p>下記の方法で 3～6 カ月間投与する。</p> <p>本剤 5～20mg を 1 日 1 回就寝直前に投与、患者の病態などを考慮し、治験担当医師の判断で投与量を調整する。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 時期別全般改善度 治験開始後 3 カ月までは 2～4 週毎、3 カ月以後は 4 週毎(及び投与中止時)に患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・ 患者印象 治験終了時に患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・ 最終全般改善度 治験終了時に投与前の状態と比較し、治験期間中の推移などを総合して 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・ 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、程度、因果関係などを総合して、4 段階(安全である、ほぼ安全である、安全性に問題がある、安全ではない)で判定 ・ 有用度 最終全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない)で判定

[試験結果]

- ・ 睡眠症状全般改善度
時期別改善度の改善率(「中等度改善」以上)は 2 週以降 77.1%～83.3%とほぼ同じ範囲であり、最終全般改善度の改善率は 80.6%(25 例/31 例)で、長期投与による効果の減弱は認められなかった。

V. 治療に関する項目

睡眠症状全般改善度

評価時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率(%) (「中等度改善」以上)
2週	15(42.9)	12(77.1)	8	0	0	0	35	77.1
4週	16(47.1)	11(79.4)	7	0	0	0	34	79.4
6週	17(51.5)	9(78.8)	7	0	0	0	33	78.8
8週	18(52.9)	9(79.4)	7	0	0	0	34	79.4
10週	16(50.0)	10(81.3)	6	0	0	0	32	81.3
12週	16(50.0)	9(78.1)	7	0	0	0	32	78.1
16週	6(66.7)	1(77.8)	2	0	0	0	9	77.8
20週	6(66.7)	1(77.8)	2	0	0	0	9	77.8
24週	5(83.3)	0(83.3)	1	0	0	0	6	83.3
最終	16(51.6)	9(80.6)	6	0	0	0	31	80.6

(累積%)

・ 概括安全度

概括安全度は「安全である」が 82.4%(28 例/34 例)で、「安全性に問題がある」とされた例は、副作用としてそれぞれ軽度の錯視及び中等度の頭痛・頭重感の悪化が発現し投与中止に至った各 1 例であった。なお、これらの副作用はいずれも投与中止当日に無処置で消失した。

概括安全度

安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	計	安全率(%) (「安全である」)
28(82.4)	4(11.8)	2(5.9)	0	34	82.4

(%)

・ 有用度

有用度では、「有用」以上が 76.5%(26 例/34 例)であった。

有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	計	有用率(%) (「有用」以上)
16(47.1)	10(76.5)	6	2	0	34	76.5

(累積%)

・ 副作用

副作用は、11.8%(34 例中 4 例)にみられ、内訳は転倒、頭部不快感、頭痛の悪化、頭重感の悪化、ふらつき感、記憶障害、錯視、浮遊感、味覚減退各 1 件であった。

副作用による投与中止例は 2 例であった。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動例は、本剤投与前後で臨床検査が実施された 34 例中、AST・Al-P 上昇 1 例及び LDH 上昇 2 例で、因果関係は「可能性あり」及び「判定不能」とされた。概括安全度は「ほぼ安全である」及び「安全である」とされた。なお、「安全である」とされた LDH 上昇の 1 例は概括安全度不採用とされた。

V. 治療に関する項目

・依存性

依存性については、本剤との因果関係が「疑わしい」とされたものが、投与終了時の服薬体験が 2.9% (1 例/34 例)、耐薬性が 5.9%(2 例/34 例)、継続使用欲求が 2.9%(1 例/34 例)、投与終了後 1 週目の投与中止後の睡眠障害の悪化が 2.9%(1 例/34 例)であった。

	依存性					投与終了後 1 週目				
	投与終了時					投与終了後 1 週目				
	なし	疑わしい	あり	計	判定不能	なし	疑わしい	あり	計	判定不能
服薬体験	33 (97.1)	1 (2.9)	0	34	0	/				
耐薬性	32 (94.1)	2 (5.9)	0	34	0					
用量増加	34 (100)	0	0	34	0					
継続使用欲求	33 (97.1)	1 (2.9)	0	34	0	34 (100)	0	0	34	0
投与中止後の諸症状	/					34 (100)	0	0	34	0
投与中止後の睡眠障害の悪化						33 (97.1)	1 (2.9)	0	34	0

(%)

(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

(5) 患者・病態別試験

高齢者での試験^{8,18-22)}

目的	高齢者不眠症患者に対する有効性、安全性の検討
試験デザイン	漸増法オープン試験
対象	不眠症患者 67 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 常時睡眠薬の投与を必要とする不眠症患者 ・ 年齢は 60 歳以上(一部 65 歳以上)、性別、入院・外来の別は不問
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 原疾患が急性期又は増悪期にあり、症状が不安定な者 ・ 重篤な心、肝、腎、血液疾患を有する者 ・ 呼吸機能の高度な低下を有する者 ・ ベンゾジアゼピン系及び類似の薬剤に過敏症のある者 ・ 重症筋無力症、急性狭隅角緑内障を有する者 ・ 意識障害、重度の痴呆(薬効の自己判断が困難)を有する者 ・ 疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽等睡眠を妨げる症状を有する者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>下記の方法で 14 日間(～21 日間)投与する。</p> <p>1 日 1 回 5mg 就寝直前投与より開始し、効果が不十分で安全性に問題がない症例では 10mg から 15mg まで段階的に増量する。</p>
評価項目	<p>以下の判定を試験終了時に行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者印象 患者睡眠調査票をもとに 4 段階(とてもよく効いた、かなり効いた、少し効いた、効かなかった)で判定 ・ 睡眠症状全般改善度 患者印象及び睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて 5 段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で判定 ・ 概括安全度 副作用、臨床検査値異常変動の有無、内容、推移等を総合して、4 段階(安全である、ほぼ安全である、安全性に問題がある、安全ではない)で判定 ・ 有用度 睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、5 段階(極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくない)で判定

[試験結果]

・ 睡眠症状全般改善度

睡眠症状全般改善度では、「中等度改善」以上が 5mg 投与時 46.8%(22 例/47 例)、10mg 投与時 68.0%(17 例/25 例)であった。なお、15mg まで増量した例は 3 例であり、「中等度改善」以上は 1 例であった。

睡眠症状全般改善度

投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率(%) (「中等度改善」以上)
5mg	7	15	14	7	4	47	46.8
10mg	5	12	5	3	0	25	68.0
15mg	0	1	0	2	0	3	—
最終判定	12	26	13	9	3	63	60.3

(累積%)

V. 治療に関する項目

・ 概括安全度

概括安全度で「安全である」とされた例は 5mg 投与時 85.4%(41 例/48 例)、10mg 投与時 88.0%(22 例/25 例)であり、15mg 投与の 3 例はいずれも「安全である」とされた。「ほぼ安全である」とされた例は 5mg 投与時 3 例(6.3%)、10mg 投与時 3 例(12.0%)、「安全性に問題がある」及び「安全ではない」が 5mg 投与時それぞれ 2 例であった。

概括安全度

投与量	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	計	安全率(%)(「安全である」)
5mg	41(85.4)	3(6.3)	2(4.2)	2(4.2)	48	85.4
10mg	22(88.0)	3(12.0)	0	0	25	88.0
15mg	3	0	0	0	3	—
最終判定	55(85.9)	5(7.8)	2(3.1)	2(3.1)	64	85.9

(%)

・ 有用度

有用度では、「有用」以上が 5mg 投与時 48.9%(23 例/47 例)、10mg 投与時 68.0%(17 例/25 例)であり、15mg 投与時は 3 例中 1 例であった。

有用度

投与量	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	計	有用率(%)(「有用」以上)
5mg	5(10.6)	18(48.9)	11	12	1	47	48.9
10mg	5(20.0)	12(68.0)	5	3	0	25	68.0
15mg	0	1	0	2		3	—
最終判定	10(15.9)	28(60.3)	11	13	1	63	60.3

(累積%)

・ 副作用

副作用発現割合は、5mg 投与時 8.5%(5 例/59 例)、10mg 投与時 11.5%(3 例/26 例)であり、15mg 投与時には副作用は認められなかった。

投与中止例は、5mg 投与時に高度のふらつきがみられた 1 例、中等度の頭痛がみられた 1 例、中等度のふらつきの悪化、眠気の悪化のみられた 1 例の計 3 例で、これらの症状はいずれも中止後 1~2 日で消失した。

・ 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動は、本剤投与前後で臨床検査が実施された 39 例中 1 例で赤血球数・白血球数・好中球の増加・リンパ球の減少・Al-P 上昇が、1 例で LDH の上昇が認められ、いずれも因果関係、概括安全度は「可能性あり」、「ほぼ安全である」とされた。

(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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査^{23,24)}

目的	本剤の承認された用法及び用量内での有効性についての検証と、全対象症例における安全性を検証する。
調査方法	連続調査方式
症例数	3569 例 安全性(解析対象 3443 例)、有効性(解析対象 2155 例)
調査期間等	2000 年 12 月から 2003 年 11 月
主な評価項目	安全性：副作用 有効性：臨床効果、全般改善度
主な試験結果	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性 副作用発現症例率は 4.4% で、主な副作用と発現症例率は、ALT 増加 0.44%、γ-GTP 増加 0.38%、傾眠 0.35%、浮動性めまい 0.32%、AST 増加 0.32%、肝機能異常 0.29% であった。 ・有効性 総睡眠時間の改善率は 66.3%、入眠状態で 84.5%、睡眠状態で 63.8%、中途覚醒で 58.6%、早朝覚醒で 34.4% であった。 入眠障害を主訴とする症例における入眠状態の改善率は 89.6%、熟眠障害を主訴とする症例における睡眠状態の改善率は 74.8%、中途覚醒を主訴とする症例における中途覚醒の改善率は 81.6%、早朝覚醒を主訴とする症例における早朝覚醒の改善率は 57.6% であった。また、「改善」「不変」「悪化」の 3 段階で評価した全般改善度の改善率は 89.0% であった。

長期観察に関する特別調査^{23,24)}

目的	本剤の承認された用法及び用量内での有効性についての検証と、全対象症例における安全性を検証する。
調査方法	中央登録方式
症例数	560 例 安全性(解析対象 501 例)、有効性(解析対象 333 例)
調査期間等	2001 年 4 月から 2004 年 6 月
主な評価項目	安全性：副作用 有効性：臨床効果、全般改善度
主な試験結果	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性 副作用発現症例率は 9.0% で、主な副作用と発現症例率は、健忘 1.2%、浮動性めまい 0.6% で、以下、食欲不振、うつ病、悪夢、記憶障害、悪心、γ-GTP 増加、が各 0.4% であった。 また、副作用発現症例率は投与 1 カ月後から 3 カ月後では 5.6%、4 カ月後から 6 カ月後では 4.1%、7 カ月後から 12 カ月後では 2.8% であった。 ・有効性 総睡眠時間の改善率は 65.3%、入眠状態で 84.9%、睡眠状態で 69.5%、中途覚醒で 55.6%、早朝覚醒で 39.6% であった。 また、「改善」「不変」「悪化」の 3 段階で評価した全般改善度の改善率は 86.7% であった。 入眠障害を主訴とする症例における入眠状態の改善率は 89.8%、熟眠障害を主訴とする症例における睡眠状態の改善率は 69.2%、中途覚醒を主訴とする症例における中途覚醒の改善率は 66.7%、早朝覚醒を主訴とする症例における早朝覚醒の改善率は 75.0% であった。 投与 2 週後の判定が「改善」で、6 カ月以上観察できた症例を対象に、経時的な投与量の推移と長期投与時の全般改善度を検討した結果、本剤の平均 1 日投与量は観察期間を通じ $8.2 \pm 2.4\text{mg}$ と一定で、投与 6 カ月後の改善率は 94.9%、12 カ月後の改善率は 97.6% であった。

V. 治療に関する項目

高齢者に対する特別調査^{23,24)}

目的	本剤の承認された用法及び用量内での有効性についての検証と、全対象症例における安全性を検証する。
調査方法	連続調査方式
症例数	438 例 安全性(解析対象 421 例)、有効性(解析対象 199 例)
調査期間等	2000 年 12 月から 2002 年 11 月
主な評価項目	安全性：副作用 有効性：臨床効果、全般改善度
主な試験結果	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性 副作用発現症例率は 3.8% で、主な副作用と発現症例率は、傾眠 1.0%、浮動性めまい 0.7% で、以下、幻覚、膀胱炎、口渇、ALT 増加、AST 増加、血中尿素減少、血中尿素増加、γ-GTP 増加、白血球数減少、血小板数増加が各 0.2% であった。 ・有効性 総睡眠時間の改善率は 61.8%、入眠状態で 87.9%、睡眠状態で 68.3%、中途覚醒で 63.3%、早朝覚醒で 37.7% であった。 また、「改善」「不変」「悪化」の 3 段階で評価した全般改善度の改善率は 87.9% であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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^{25,26)}。

(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すると、睡眠潜時が短縮し²⁷⁾、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²⁸⁾。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^{27,29-32)}。

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³³⁾。

2) 記憶機能に対する作用³⁴⁻³⁹⁾

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⁴⁰⁾。人工呼吸下、不動化したネコでは 0.1mg/kg 以上の静脈内投与で高振幅徐波の睡眠パターンを誘導し、0.32mg/kg 以上の静脈内投与で睡眠波形を誘導した^{41,42)}。人工呼吸下、不動化したラットにおいて 0.1mg/kg 以上の腹腔内投与又は 0.3mg/kg 以上の経口投与で、脳波を高振幅徐波化させ徐波睡眠を惹起した。作用発現は速やかで、0.3mg/kg 腹腔内投与時の作用持続は約 30 分と短かった^{42,43)}。また、ゾルピデム酒石酸塩を 0.1~3.2mg/kg 経口投与したとき、1mg/kg 以上で脳波を高振幅徐波化させ睡眠波形を誘導した^{42,43)}。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⁴²⁻⁴⁴⁾。

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^{45,46)}。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⁴⁷⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

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⁴⁸⁾及びラット⁴⁹⁾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、マウスにおいて鎮静作用(ED_{50} : 8.4mg/kg 経口投与)は、他の作用に比べて低用量で発現した⁴⁸⁾。また、ラットにおいて、抗不安作用を示した⁴⁹⁾。

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、鎮静作用及び抗痙攣作用における耐性の発現は弱いものであった⁵⁰⁾。

(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

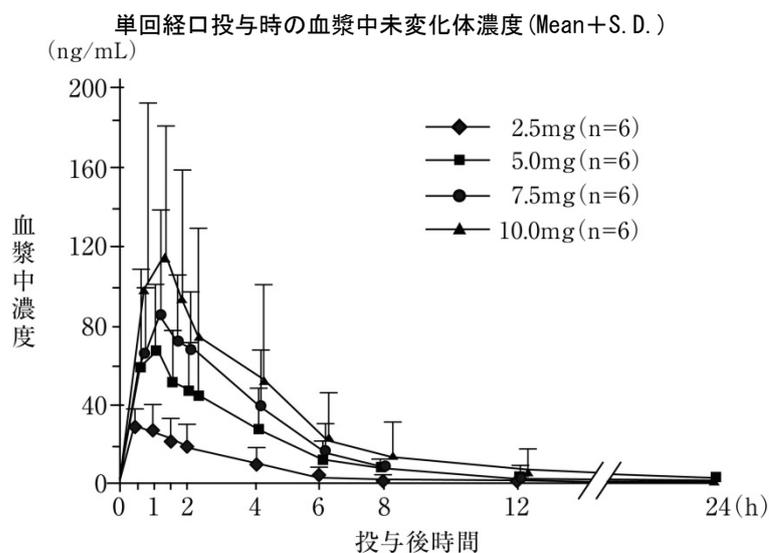
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁾

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 1990；6(4)：651-675、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

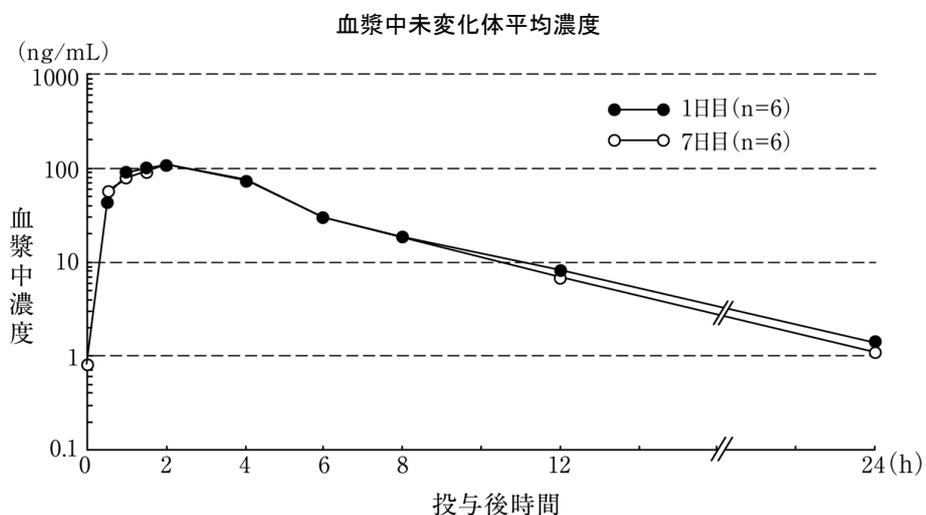
(Mean±S.D.)

(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²⁾

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

	$T_{max}(h)$	$C_{max}(ng/mL)$	$t_{1/2}(h)$	$AUC_{0-\infty}(ng \cdot h/mL)$
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) 中毒域

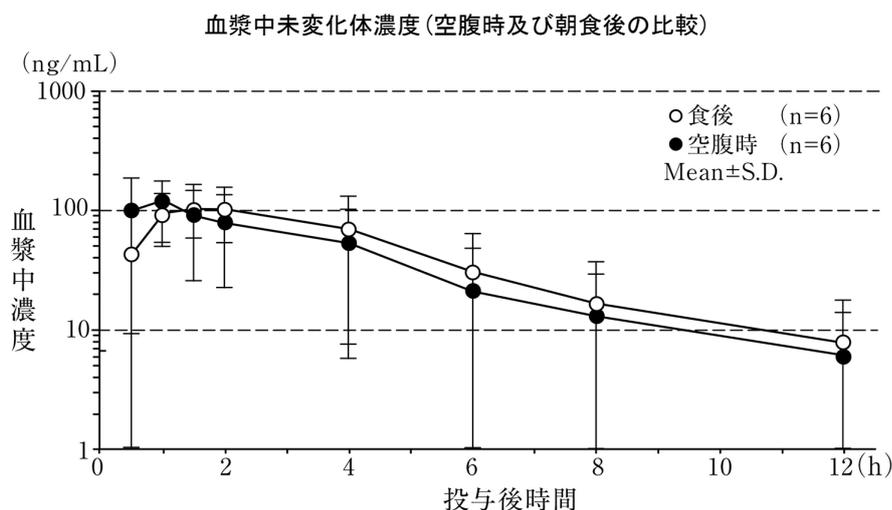
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響^{2, 51)}

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を朝食後経口投与したところ、別の試験として実施した空腹時投与に比べて最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は 0.8 ± 0.3 時間(Mean \pm S.D.)から 1.8 ± 1.2 時間(Mean \pm S.D.)と遅延する傾向にあったが、 C_{max} 、AUC と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。



(工藤 義雄 他：臨床医薬 1990；6(4)：651-675、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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)⁵²⁾

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

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

(5) 分布容積

(外国人データ)⁵²⁾

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

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

(外国人データ)⁵²⁾

健康成人にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を経口投与、ゾルピデム酒石酸塩 8mg を静脈内投与して求めたバイオアベイラビリティ(F)は 66.6%であった。

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

(2) 吸収部位・吸収率

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>⁵³⁾

ラットに ¹⁴C 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。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、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。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

<参考：ラット>^{54,55)}

胆管瘻ラットに ¹⁴C 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得ると考えられた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>⁵⁶⁾

ラットに ¹⁴C 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。血漿及び脳中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)⁵⁷⁾

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)⁵⁸⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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)

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)⁵⁹⁾

授乳中の女性 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。

(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 ^{14}C 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⁵⁴⁾。反復投与では、血中放射能濃度から求めた AUC は投与 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投与 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⁶⁰⁾。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⁶¹⁾。有色ラットに ^{14}C 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 ^{14}C 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⁶²⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ラットに ^{14}C 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)

(6) 血漿蛋白結合率

1) *in vitro* 蛋白結合率⁶³⁾

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, *n=4)

VII. 薬物動態に関する項目

2) *in vivo* 蛋白結合率⁶³⁾

健康成人にゾルピデム酒石酸塩 10mg を経口投与した後の血漿蛋白結合率は 96.0~96.3%であり、同時に測定した血漿中濃度 50 及び 500ng/mL での *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 (%)

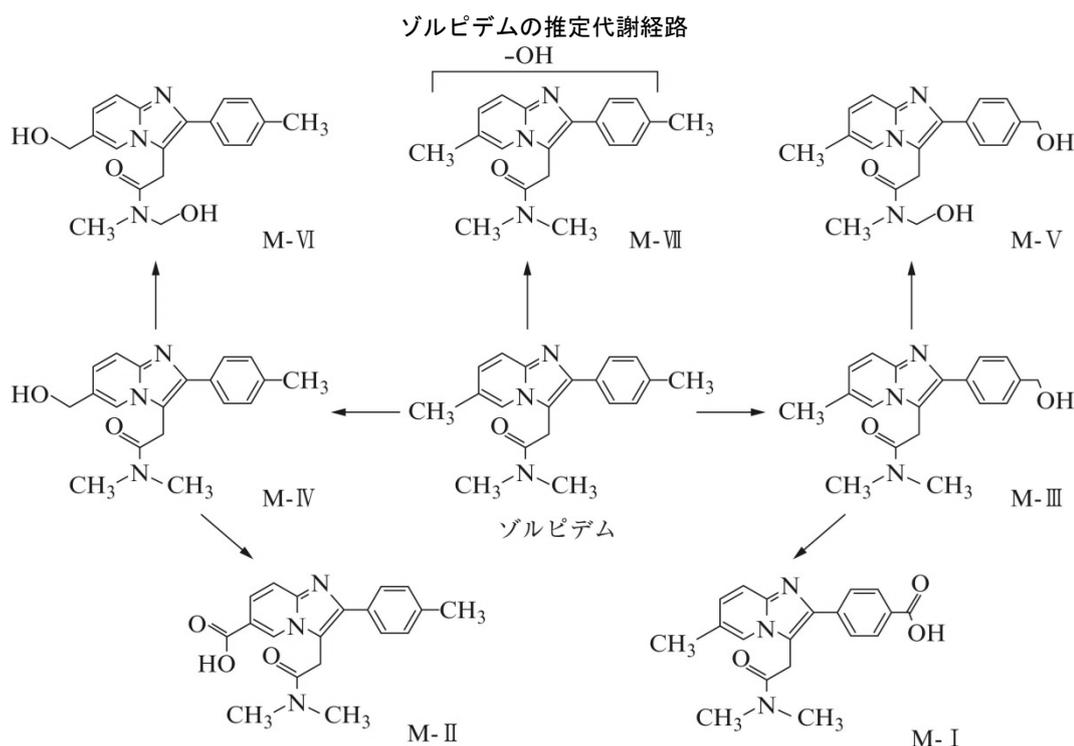
	投与後時間	血漿中濃度(ng/mL)	蛋白結合率(%)
<i>in vivo</i>	30 分	64.4~118.2	96.3±0.1
	4 時間	20.9~ 78.1	96.0±0.2
<i>in vitro</i>		50.0	95.2±0.0
		500.0	95.5±0.1

(平衡透析法、Mean±S.E.、n=3)

6. 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^{64,65)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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^{66,67)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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>^{54,68)}

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活性比、存在比率

該当資料なし

<参考：ラット、マウス>^{43,69)}

代謝物に活性は認められていない。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路（外国人データ）

健康成人 3 例に ¹⁴C 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⁷⁰⁻⁷²⁾。

¹⁴C 標識ゾルピデム酒石酸塩経口投与後の放射能排泄率

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^{2, 73)}

健康成人にゾルピデム酒石酸塩錠 2.5mg、5mg、7.5mg 及び 10mg(各群 6 例)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^{2, 73)}

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。

8. 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⁷⁴⁾。

9. 透析等による除去率

透析で除去されない⁷⁵⁾。

(「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

(1) 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(Vd_{β})のみ有意に大きかった^{76,77)}。

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^{77,78)}。

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。

(2) 肝機能障害患者(外国人データ)^{79,80)}

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。

(3) 高齢患者^{81,82)}

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. (2) 1) 単回投与」の項を参照すること²⁾。)

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.)

11. その他

該当資料なし

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

1. 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。[7. 1、7. 2、11. 1. 3 参照]

(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(夢遊症状等)、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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]
- 2.3 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。]
- 2.4 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。]
- 2.5 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 [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。]

(解説)

- 2.1 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。
- 2.2 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⁷⁹⁾、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、作用が強くなるおそれがある。
- 2.3 マウスを用いた試験において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ことが認められたが⁴⁸⁾、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。
- 2.4 本剤は動物実験⁸³⁾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。

- 2.5 睡眠随伴症状は多彩な症状を繰り返し発現する疾患であり、薬剤による睡眠随伴症状の既往歴のある患者では、以下の状況が考えられる。

- ・再発の危険性は排除できない
- ・二次的事象発現の可能性は予測が困難
- ・副作用発現時に患者の意識がなく、意図的な制御ができない

対処方法として、本剤の減量や発生時の制御に確実性はなく、現状、本剤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判断し、「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」を「禁忌」の項に追記し、注意喚起することとした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」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注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[11.1.1 参照]
- 8.2 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)

- 8.1 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。
- 8.2 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。[11.1.4 参照]
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 心障害のある患者
血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。
- 9.1.4 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)

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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。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⁸³⁾。
- 9.1.4 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ため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に準じて記載している。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

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⁷⁶⁾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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。
[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

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。 [16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項の解説を参照すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

(解説)

胎盤通過性のデータは「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。 [16.3.1 参照]

(解説)

母乳中への移行のデータは「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

運動失調が起りやすい。また、副作用が発現しやすい。 [7.3、16.6.3 参照]

(解説)

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⁸⁾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りやすくなるおそれがある。

7. 相互作用

10. 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。 [16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

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

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
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 [16.7.1 参照]	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⁸³⁾。

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⁸⁴⁾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⁸⁵⁾。

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 33% 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⁸⁶⁾。

(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力学的作用に影響を与えなかった⁸⁷⁾。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⁸⁸⁾。本剤はジゴキシンの薬物動態及び薬力学的作用に影響を与えなかった⁷⁴⁾。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^{89,90)}。

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

11. 副作用

次の副作用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など適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。 [8.1 参照]

11.1.2 精神症状、意識障害

せん妄(頻度不明)、錯乱(0.1～5%未満)、幻覚、興奮、脱抑制(各 0.1%未満)、意識レベルの低下(頻度不明)等の精神症状及び意識障害があらわれることがある。

11.1.3 一過性前向き健忘(0.1～5%未満)、もうろう状態(頻度不明)、睡眠随伴症状(夢遊症状等)(頻度不明)

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。また、死亡を含む重篤な自傷・他傷行為、事故等の報告もある。 [1、7.1、7.2 参照]

11.1.4 呼吸抑制(頻度不明)

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。 [9.1.1 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 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、振戦
血液	白血球増多、白血球減少		
肝臓	ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、AST 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	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		味覚異常、転倒 ^{注1)}

注1)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

◆副作用頻度一覧表等

副作用の種類と発現割合

	承認時までの臨床試験	市販後の調査等
調査症例数	1,102 ^{※1}	4,485 ^{※2}
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

電子添文用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数(発現割合%)	
		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

電子添文用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数(発現割合%)	
		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

電子添文用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数(発現割合%)	
		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

電子添文用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数(発現割合%)	
		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

電子添文用語	副作用の種類 (MedDRA PT)	副作用の種類別発現症例数(発現割合%)	
		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

※1 承認時までの臨床試験：前期第Ⅱ相試験2試験、後期第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相二重盲検比較試験(ニトラゼパム対照、トリアゾラム対照、ゾピクロン対照)、一般臨床試験、高齢者での試験、長期投与試験、統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を対象とした試験(前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相二重盲検比較試験、長期投与試験)の合算

※2 市販後の調査等：使用成績調査、特定使用成績調査(高齢者に対する調査、長期使用に関する調査)、製造販売後臨床試験(プロチゾラム対照無作為化交叉比較試験、プラセボ対照無作為化交叉比較試験、小児不眠症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験、小児不眠症患者を対象とした PSG を用いた単盲検試験)

○同一の MedDRA PT を再分類したもの

「PT：浮動性めまい」は電子添文用語「めまい」と「ふらつき」に振り分けた。

「PT：転倒」は電子添文用語「ふらつき」と「転倒」に振り分けた。

「PT：傾眠」は電子添文用語「眠気」と「残眠感」に振り分けた。

「PT：頭痛」は電子添文用語「頭痛」と「頭重感」に振り分けた。

「PT：下痢」は電子添文記載用語「下痢」と電子添文未記載の「軟便」に振り分けた。

「PT：無力症」は電子添文記載用語「倦怠感」と電子添文未記載の「無力症」に振り分けた。

○同一の MedDRA PT を複数の電子添文副作用に重複集計したもの

「PT：過食」は電子添文用語「もうろう状態」と「夢遊症状」に重複して集計した。

「PT：徘徊癖」は電子添文用語「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」は電子添文用語「もうろう状態」と「夢遊症状」に重複して集計した。

「PT：過眠症」は電子添文用語「意識障害」と「眠気」に重複して集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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を必ず読むこと。なお、本剤は血液透析では除去されない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

錠剤分割後は遮光保存すること。

14.2 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

14.1 「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

14.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸³⁾

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、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⁸³⁾。

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⁸³⁾。

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⁸³⁾。

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、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⁸³⁾。

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⁸³⁾。

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⁸³⁾。

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。1.0×10⁻⁴g/mL でウサギ血小板凝集に作用を示さなかった⁸³⁾。

(3) 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(雄)、1030mg/kg(雌)であり、腹腔内投与では 610mg/kg(雄)、580mg/kg(雌)であった⁹¹⁾。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		カニクイザル
	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 以上で摂餌効率の低下、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増加、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⁹¹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)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⁹¹⁾。

(4) がん原性試験

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⁹¹⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 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 日まで経口投与(5、25、125mg/kg)して繁殖試験を行った。125mg/kg で雌動物の性周期の乱れ及び交尾までの期間の軽度延長と、出生児(F₁)の 4 日生存率の軽度低下、発育(体重増加)、活動度、学習能の軽度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⁹¹⁾。

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、経口投与)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 以上で低体重、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、経口投与)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みとめられなかった。

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 以上と、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⁹¹⁾。

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、経口投与)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な乳腺組織がみられた。125mg/kg では母動物の体重増加抑制、出生児数の減少がみられ、出生児には出生時体重の減少及び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⁹¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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⁹¹⁾。

2) 抗原性

モルモットにゾルピデムを皮下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、マウスに腹腔内投与した抗原性試験でも PCA 反応は陰性であった⁹¹⁾。

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(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)
有効成分：ゾルピデム酒石酸塩
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)

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
リーフレット「マイスリー錠を服用される患者の皆様へ」

6. 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

7. 国際誕生年月日

1987年6月9日(フランス)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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	販売開始年月日
マイスリー錠 5mg	2000年9月22日	21200AMZ00560	2000年11月17日	2000年12月13日
マイスリー錠10mg		21200AMZ00561		

9. 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

10. 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。

11. 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。

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
マイスリー錠 5mg	1129009F1025	1129009F1025	113616602	610443047
マイスリー錠10mg	1129009F2021	1129009F2021	113617302	610443048

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内報告書(DIR220008)
- 2) 工藤 義雄 他：臨床医薬 1990 ; 6(4) : 651-675 [MYS00097]
- 3) 工藤 義雄 他：臨床医薬 1993 ; 9(Suppl.2) : 3-21 [MYS00103]
- 4) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.2)(1) “不眠症”(DIR220033)
- 5) 風祭 元 他：臨床医薬 1993 ; 9(Suppl.2) : 23-39 [MYS00104]
- 6) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.2)(2) “不眠症”(DIR220034)
- 7) 工藤 義雄 他：臨床医薬 1993 ; 9(Suppl.2) : 57-79 [MYS00106]
- 8) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.3)(1)用量検索二重盲検試験(DIR220035)
- 9) 筒井 末春 他：臨床医薬 1993 ; 9(Suppl.2) : 101-120 [MYS00108]
- 10) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.3)(2)用量検索オープン試験(DIR220036)
- 11) 工藤 義雄 他：臨床医薬 1993 ; 9(1) : 79-105 [MYS00099]
- 12) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.4)(1) Nitrazepamを対照とした試験(DIR220037)
- 13) 筒井 末春 他：臨床医薬 1993 ; 9(2) : 387-413 [MYS00102]
- 14) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.4)(2) Triazolamを対照とした試験(DIR220038)
- 15) 筒井 末春 他：臨床医薬 2000 ; 16(5) : 649-669 [MYS00466]
- 16) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.4)(3) Zopicloneを対照とした試験(DIR220039)
- 17) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.8)長期投与試験(DIR220040)
- 18) 古田 寿一 他：臨床医薬 1993 ; 9(Suppl.2) : 149-165 [MYS00111]
- 19) 八木 剛平 他：臨床医薬 1993 ; 9(Suppl.2) : 167-178 [MYS00112]
- 20) 社内報告書(DIR000025)
- 21) 片山 宗一 他：臨床医薬 1993 ; 9(Suppl.2) : 137-148 [MYS00110]
- 22) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.6)高齢者での試験(DIR220041)
- 23) 曾我部 啓三：新薬と臨床 2012 ; 61(11) : 2279-2294 [MYS01494]
- 24) 社内報告書：再審査報告書
- 25) 社内報告書(DIR000009)
- 26) 社内報告書(DIR000019)
- 27) 延原 健二 他：神経精神薬理 1992 ; 14(2) : 137-144 [MYS00098]
- 28) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.7)(1) iii.短期試験(DIR220042)
- 29) 菅野 道 他：神経精神薬理 1993 ; 15(9) : 589-602 [MYS00123]
- 30) 中込 和幸 他：神経精神薬理 1993 ; 15(9) : 603-615 [MYS00116]
- 31) Nakajima, T. et al. : Psychiatry Clin. Neurosci. 2000 ; 54(1) : 37-40 (PMID : 15558877)[MYS00457]
- 32) Nakajima, T. et al. : Life Sci. 2000 ; 67(1) : 81-90 (PMID : 10896032)[MYS00491]
- 33) Monti, J. M. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 36(5) : 461-466 (PMID : 2666141)[MYS00030]
- 34) 鈴木 牧彦 他：神経精神薬理 1993 ; 15(6) : 375-389 [MYS00136]
- 35) 内海 光朝 他：神経精神薬理 1994 ; 16(1) : 45-56 [MYS00154]
- 36) Isawa, S. et al. : 日本神経精神薬理学雑誌 2000 ; 20(2) : 61-69 [MYS00492]
- 37) Uchiumi, M. et al. : 日本神経精神薬理学雑誌 2000 ; 20(3) : 123-130 [MYS00518]
- 38) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 1.7)(2) i.(DIR220043)
- 39) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 総括 7.臨床薬理試験(DIR220044)
- 40) 佐藤 壽 他：ブレインサイエンス 1994 ; 5(3) : 309-320 [MYS00444]
- 41) 社内報告書(DIR000001)
- 42) 社内報告書：承認時申請資料概要 ホ.薬理作用 1)(1)催眠作用(DIR220023)
- 43) 社内報告書(DIR000002)
- 44) 社内報告書：承認時申請資料該当 ホ.薬理作用 1. 効力を裏付ける試験 総括(DIR220051)
- 45) 社内報告書(DIR000003)
- 46) 社内報告書：承認時申請資料概要 ホ.薬理作用 1)(2)睡眠-覚醒サイクルに対する作用(DIR220024)
- 47) 社内報告書(DIR000004)

X I . 文献

- 48) 社内報告書(DIR000020)
- 49) 社内報告書(DIR000007)
- 50) 社内報告書(DIR000008)
- 51) 社内報告書：承認時申請資料概要 ト.臨床試験 3. 1) (1) i.ii)食事の影響(DIR220045)
- 52) 社内報告書(DIR000028)
- 53) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2. 1) (3)吸収率(DIR220028)
- 54) 石橋 光治 他：薬物動態 1993 ; 8(4) : 413-425 [MYS00117]
- 55) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2. 4) (2)胆汁中排泄と腸肝循環(DIR220046)
- 56) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2. 2) (3)脳への移行(DIR220029)
- 57) Juric, S. et al. : Arch. Womens Ment. Health 2009 ; 12(6) : 441 -446 (PMID : 19657707)[MYS01267]
- 58) 石橋 光治 他：薬物動態 1993 ; 8(4) : 437-444 [MYS00119]
- 59) Pons, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 37(3) : 245-248 (PMID : 2612539)[MYS00032]
- 60) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2. 2) (1) ii. 反復投与試験(DIR220047)
- 61) 石橋 光治 他：薬物動態 1993 ; 8(4) : 427-435 [MYS00118]
- 62) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2. 2) (2)全身オートラジオグラフィー(DIR220030)
- 63) 石橋 光治 他：薬物動態 1993 ; 8(4) : 445-455 [MYS00120]
- 64) 社内報告書(DIR000014)
- 65) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2. 3) (1)代謝経路(DIR220048)
- 66) Pichard, L. et al. : Drug Metab. Dispos. 1995 ; 23(11) : 1253-1262 (PMID : 8591727)[MYS00199]
- 67) Moltke, L. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1999 ; 48(1) : 89-97 (PMID : 10383565)[MYS00346]
- 68) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2.動物における成績 1)吸収(1)血中濃度(DIR220049)
- 69) 社内報告書(DIR000023)
- 70) 社内報告書(DIR000022)
- 71) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 2. 4) (1) i.単回投与試験(DIR220031)
- 72) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 1. 4)排泄(DIR220052)
- 73) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 3. 1) (2)尿中への排泄(DIR220050)
- 74) 社内報告書(DIR000010)
- 75) Fillastre, J. P. et al. : Fundam. Clin. Pharmacol. 1993 ; 7(1) : 1-9 (PMID : 8458597)[MYS00078]
- 76) 社内報告書(DIR000016)
- 77) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 3. 2) (3)腎機能障害患者での試験(DIR220027)
- 78) 社内報告書(DIR000018)
- 79) 社内報告書(DIR000015)
- 80) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 3. 2) (2)肝機能障害患者での試験(DIR220026)
- 81) 社内報告書(DIR000024)
- 82) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 3. 2) (1)高齢患者での試験(DIR220025)
- 83) 社内報告書(DIR000027)
- 84) Wilkinson, C. J. : J. Clin. Psychiatry. 1995 ; 56(7) : 309-318 (PMID : 7615484)[MYS00192]
- 85) 社内報告書(DIR000017)
- 86) Villikka, K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1997 ; 62(6) : 629-634 (PMID : 9433391)[MYS00249]
- 87) Hulhoven, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1988 ; 8(6) : 471-476 (PMID : 3253224)[MYS00026]
- 88) Greenblatt, D. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1998 ; 64(6) : 661-671 (PMID : 9871431)[MYS00268]
- 89) 社内報告書(DIR000011)
- 90) 社内報告書：承認時申請資料概要 ヘ.吸収、分布、代謝、排泄 3. 3) (4) vii. Warfarin(DIR220032)
- 91) 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

本邦における効能又は効果、用法及び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。

4. 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)

6. 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。

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
効能又は効果	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。
用法及び用量	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10mg1日1回を超えないこと。AMBIENの服用は一晩に1回だけとし、一晩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 (2024/7/23 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。

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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)

日本の電子添文における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」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。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.6 授乳婦

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。
[16.3.1 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 [see <i>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 [see <i>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 [see <i>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. <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/2022/019908s40s044s047lbl.pdf (2024/7/23 アクセス)

出典	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy.)	B3(2024年7月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines 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

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書と異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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 [see <i>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 (2024/7/23 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

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：経管

2. その他の関連資料

リーフレット「マイスリー錠を服用される患者の皆様へ」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

マイスリー5mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/mys/index_mys-5

マイスリー10mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/mys/index_mys-10

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