

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

ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「明治」

ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「明治」

ZOLPIDEM TARTRATE Tablets「MEIJI」

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	向精神薬（第三種）、習慣性医薬品 ^{注1）} 、処方箋医薬品 ^{注2）} 注1）注意－習慣性あり 注2）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「明治」： 1錠中 日局ゾルピデム酒石酸塩5mg ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「明治」： 1錠中 日局ゾルピデム酒石酸塩10mg
一般名	和名：ゾルピデム酒石酸塩（JAN） 洋名：Zolpidem Tartrate（JAN, USP, EP）、Zolpidem（INN）
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：2012年 2月15日 薬価基準収載年月日：2012年 6月22日 販売開始年月日：2012年 6月22日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の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。

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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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

たつては、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	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(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	9
(1) 承認条件	1	(2) 包装	9
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	9
6. RMPの概要	1	(4) 容器の材質	9
II. 名称に関する項目	2	11. 別途提供される資材類	9
1. 販売名	2	12. その他	10
(1) 和名	2	V. 治療に関する項目	11
(2) 洋名	2	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	2	2. 効能又は効果に関連する注意	11
2. 一般名	2	3. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	2	(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 洋名（命名法）	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(3) ステム（stem）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	11
3. 構造式又は示性式	2	5. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	2	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(2) 臨床薬理試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(3) 用量反応探索試験	11
III. 有効成分に関する項目	3	(4) 検証的試験	12
1. 物理化学的性質	3	(5) 患者・病態別試験	12
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	3	(7) その他	13
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(5) 酸塩基解離定数	3	2. 薬理作用	14
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	14
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	15
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	15
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	16
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	16
(4) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(5) その他	5	(1) 解析方法	16
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	16
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	5	(3) 消失速度定数	16
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	17
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	17
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	17
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	17
		(2) パラメータ変動要因	17

4. 吸収	17	2. 毒性試験	26
5. 分布	17	(1) 単回投与毒性試験	26
(1) 血液-脳関門通過性	17	(2) 反復投与毒性試験	26
(2) 血液-胎盤関門通過性	18	(3) 遺伝毒性試験	26
(3) 乳汁への移行性	18	(4) がん原性試験	26
(4) 髄液への移行性	18	(5) 生殖発生毒性試験	26
(5) その他の組織への移行性	18	(6) 局所刺激性試験	26
(6) 血漿蛋白結合率	18	(7) その他の特殊毒性	26
6. 代謝	19	X. 管理的事項に関する項目	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	19	1. 規制区分	27
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	19	2. 有効期間	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19	3. 包装状態での貯法	27
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	19	4. 取扱い上の注意	27
7. 排泄	19	5. 患者向け資材	27
8. トランスポーターに関する情報	19	6. 同一成分・同効薬	27
9. 透析等による除去率	19	7. 国際誕生年月日	27
10. 特定の背景を有する患者	19	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	27
11. その他	20	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	27
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	21	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	27
1. 警告内容とその理由	21	11. 再審査期間	27
2. 禁忌内容とその理由	21	12. 投薬期間制限に関する情報	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21	13. 各種コード	28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21	14. 保険給付上の注意	28
5. 重要な基本的注意とその理由	21	XI. 文献	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21	1. 引用文献	29
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21	2. その他の参考文献	30
(2) 腎機能障害患者	22	XII. 参考資料	31
(3) 肝機能障害患者	22	1. 主な外国での発売状況	31
(4) 生殖能を有する者	22	2. 海外における臨床支援情報	31
(5) 妊婦	22	XIII. 備考	34
(6) 授乳婦	22	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	34
(7) 小児等	22	(1) 粉碎	34
(8) 高齢者	22	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	34
7. 相互作用	22	2. その他の関連資料	34
(1) 併用禁忌とその理由	22		
(2) 併用注意とその理由	23		
8. 副作用	23		
(1) 重大な副作用と初期症状	23		
(2) その他の副作用	24		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24		
10. 過量投与	24		
11. 適用上の注意	24		
12. その他の注意	24		
(1) 臨床使用に基づく情報	24		
(2) 非臨床試験に基づく情報	25		
IX. 非臨床試験に関する項目	26		
1. 薬理試験	26		
(1) 薬効薬理試験	26		
(2) 安全性薬理試験	26		
(3) その他の薬理試験	26		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
Al-P	アルカリフォスファターゼ
BZD	ベンゾジアゼピン
CYP	チトクロム P-450
Cr	クレアチニンクリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
GABA	γ -アミノ酪酸
LDH	乳酸脱水素酵素
RMP	医薬品リスク管理計画
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Vd	分布容積
kel	消失速度定数
$t_{1/2}$	消失半減期
γ -GTP	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゾルピデム酒石酸塩は、フランスで創薬された非ベンゾジアゼピン系の入眠剤であり、本邦では2000年に上市されている。

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」及びゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2012 年（平成 24 年）2 月に不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）を適応症として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、非ベンゾジアゼピン系である。

(2) 副作用

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. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤裏面には、含量の刻印表示がある。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

(2) 5mg 錠及び 10mg 錠ともに、PTP 包装（10 錠シート）及びバラ包装がある。（「IV. 10. (2) 包装」の項参照）

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
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

(2024年1月現在)

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

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」

(2) 洋名

ZOLPIDEM TARTRATE Tablets 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名 + 剤形 + 規格 (含量) + 「明治」

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)

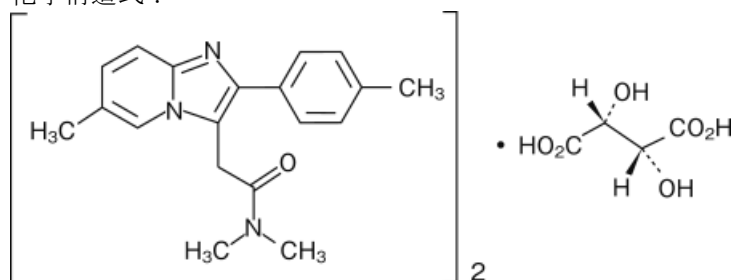
Zolpidem Tartrate (JAN, USP, EP)
Zolpidem (INN)

(3) ステム (stem)

-pidem: hypnotics/sedatives, zolpidem derivatives ¹⁾

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $(C_{19}H_{21}N_3O)_2 \cdot C_4H_6O_6$

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

該当資料なし

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。
無味・無臭である²⁾。

(2) 溶解性

本品は酢酸(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。
本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。
本品1gは、酢酸(100)約3mL、*N,N*-ジメチルホルムアミド約10mL、メタノール約25mL、水約55mL、エタノール(99.5)約90mLに溶ける²⁾。

溶解度(37°C)³⁾

pH1.2: 10mg/mL以上
pH4.0: 10mg/mL以上
pH6.8: 4.7mg/mL
水: 8.9mg/mL

(3) 吸湿性

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⁾。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約190°C(分解)⁴⁾

(5) 酸塩基解離定数

解離定数(25°C)³⁾

pK_{a1} : 2.84 (カルボキシル基 滴定法)
 pK_{a2} : 3.96 (カルボキシル基 滴定法)
 pK_{a3} : 6.35 (イミダゾール環 滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: 約+1.8° (1g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)
比吸光度: $E_{1cm}^{1\%}(237nm)=676$ 、 $E_{1cm}^{1\%}(294nm)=375$ (0.1mol/L塩酸試液溶液(1→100000))²⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

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による)⁵⁾

- (1) ドラージェンドルフ試液による沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (4) 酒石酸塩の定性反応(3)

定量法：(日局ゾルピデム酒石酸塩の定量法による)⁵⁾

電位差滴定法







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」	割線入り フィルム コーティ ング錠	淡い だいたい色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			6.6	2.7	93.6
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」	割線入り フィルム コーティ ング錠	淡い だいたい色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			8.6	3.2	186

(3) 識別コード

販売名	製剤本体	PTP シート
ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」	MS 032	meiji MS032
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」	MS 033	meiji MS033

(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

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」	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 6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」	日局ゾルピデム酒石酸塩 10mg	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

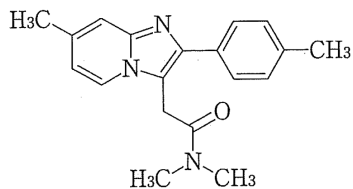
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

日局では、原薬において、混入する可能性のある主たる類縁物質には、7-メチル体の〔1〕が規定されている。〔1〕を含む個々の類縁物質の許容限度は0.1%以下に規定されている²⁾。



〔1〕

6. 製剤の各種条件下における安定性

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」^{6),7)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装	6ヵ月	性状・確認試験 製剤均一性 純度試験（類縁物質） 水分・溶出性 定量試験（対表示量）	規格内
		ポリエチレン瓶	6ヵ月		規格内
苛酷試験	40℃ (密栓・遮光)	無包装	3ヵ月	性状・溶出性 定量試験（対表示量） 硬度（参考値）	判定基準の範囲内。 硬度に変化は認められなかった。
	25℃ 75%RH (開放・遮光)	無包装	3ヵ月		判定基準の範囲内。 硬度の低下（54.6→36.4kgf） が認められた。
	1000lux (室温)	無包装	50日 総照射量 120万lux・hr		判定基準の範囲内。 硬度の低下（54.6→40.9kgf） が認められた。

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」^{7),8)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装	6ヵ月	性状・確認試験 製剤均一性 純度試験（類縁物質） 水分・溶出性 定量試験（対表示量）	規格内
		ポリエチレン瓶	6ヵ月		規格内
苛酷試験	40℃ (密栓・遮光)	無包装	3ヵ月	性状・溶出性 定量試験（対表示量） 硬度（参考値）	判定基準の範囲内。 硬度に変化は認められなかった。
	25℃ 75%RH (開放・遮光)	無包装	3ヵ月		判定基準の範囲内。 硬度の低下（62.3→41.0kgf） が認められた。
	1000lux (室温)	無包装	50日 総照射量 120万lux・hr		判定基準の範囲内。 硬度の低下（62.3→46.3kgf） が認められた。

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

9. 溶出性

＜溶出挙動における同等性及び類似性＞

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」⁹⁾

(含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成12年2月14日付 医薬審第64号、一部改正 平成18年11月24日付 薬食審査発1124004号)

試験方法：日局 (JP15) 一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

試験製剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」

標準製剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」

試験条件

試験液量：900mL、温度：37±0.5℃

試験液：水

回転数：毎分 50 回転

判定基準

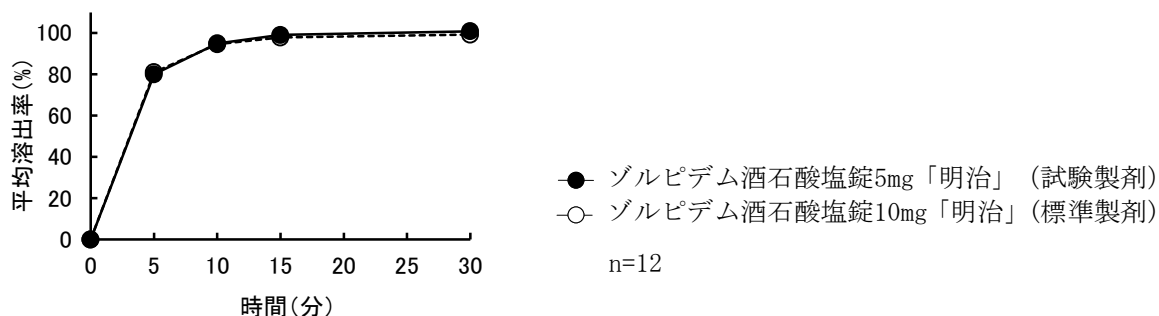
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

平均溶出率：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

個々の溶出率：最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

結果

標準製剤と試験製剤の溶出挙動の同等性を評価した結果、判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等と判定されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。



図IV-1 ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-1 試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				試験製剤 (ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」)	標準製剤 (ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」)	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	水	15 分	99.0	97.8	適合

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率の比較)

試験条件				ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」				判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率 (%)				
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	水	15 分	91.1, 100.2, 100.6, 100.6, 100.2, 97.8, 99.0, 100.5, 102.7, 97.7, 98.2, 99.4	99.0	適合		

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」¹⁰⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付 医薬審第487号、一部改正 平成18年11月24日付 薬食審査発1124004号)

試験方法：日局（JP15）一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液量：900mL、温度：37±0.5℃

試験液：①日局溶出試験法の第1液（pH1.2）

②薄めた McIlvaine の緩衝液（pH5.0）

③日局溶出試験法の第2液（pH6.8）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液③）

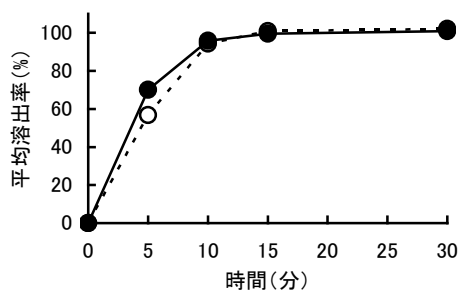
判定基準

標準製剤及び試験製剤はいずれも 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

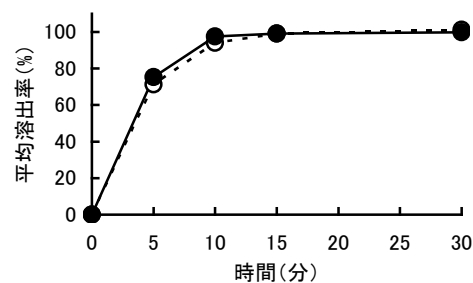
結果

各試験条件におけるゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

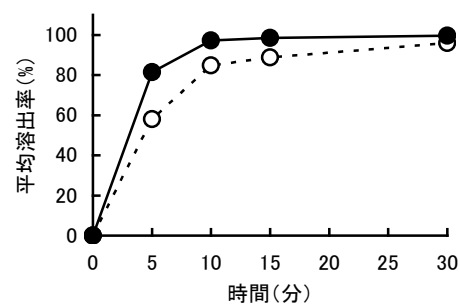
試験液①：pH1.2、毎分50回転



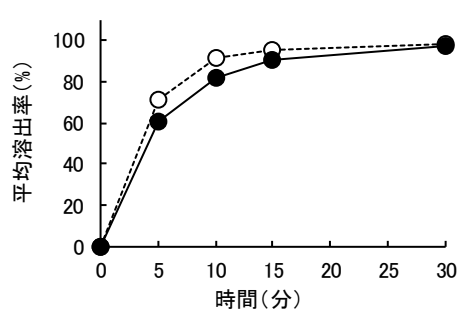
試験液②：pH5.0、毎分50回転



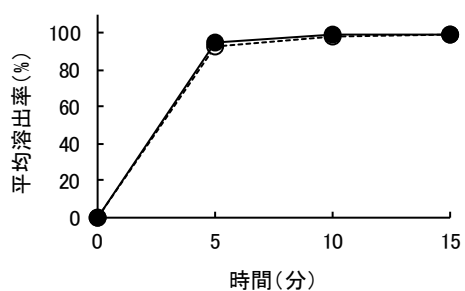
試験液③：pH6.8、毎分50回転



試験液④：水、毎分50回転



試験液③：pH6.8、毎分100回転



● ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「明治」(試験製剤)
○ マイスリー錠10mg(標準製剤)

n=12

図IV-2 ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-2 試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				試験製剤 ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」	標準製剤 マイスリー錠 10mg	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50回転	① pH1.2	15分	99.5	100.9	適合
		② pH5.0	15分	99.1	99.2	適合
		③ pH6.8	15分	98.6	88.8	適合
		④ 水	15分	90.4	95.9	適合
	毎分 100回転	③ pH6.8	15分	99.0	98.8	適合

(n=12)

<公的溶出規格への適合性> ¹¹⁾

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」及びゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」は、日本薬局方医薬品各条に定められたゾルピデム酒石酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

試験方法：日局（JP15）一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験条件

回転数：毎分 50 回転

試験液：水、900mL

溶出規格：15 分間の溶出率は 80%以上である。

試験結果：ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」の溶出率は 88.3%～101.4%、ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」の溶出率は 91.9%～101.7%であり、いずれの製剤も溶出規格に適合していることが確認された。

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

該当しない

(2) 包装

〈ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」〉

PTP 包装 100 錠 (10 錠×10)

バラ包装 (ボトル入、乾燥剤入) 300 錠

〈ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」〉

PTP 包装 100 錠 (10 錠×10)

バラ包装 (ボトル入、乾燥剤入) 300 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル (PVC)、アルミ箔

バンド：ポリプロピレン (PP)

箱：紙

バラ包装

ボトル：ポリエチレン (PE)

キャップ：ポリプロピレン (PP)

パッキン：ポリエチレン (PE)

詰め物：ポリエチレン (PE)

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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・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。

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

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

国内後期第Ⅱ相用量検索二重盲検群間比較試験

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を対象に、本剤（5mg、10mg、15mg^注）又はプラセボを1日1回就寝直前に14日間投与した。主治医の評価による睡眠症状全般改善度の「中等度改善」以上の改善率はプラセボ群で27.8%（10例/36例）、5mg群で52.6%（20例/38例）、10mg群で60.0%（24例/40例）、15mg群^注で55.3%（21例/38例）であった。改善率の検定で10mg群、15mg群^注がプラセボ群に有意に優り（いずれも $p < 0.05$ ）、順位和検定では5mg、10mg、

15mg 群^{注)} のすべてがプラセボ群に有意に優った (いずれも $p < 0.01$)¹²⁾。

副作用発現率は、プラセボ群で 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^{注)} で 16.0% (8 例/50 例)、内訳は眠気 2 件などであった¹²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には本剤 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。」である。

<電子添文 17.1.1 より転記>

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相二重盲検群間比較試験 (Nitrazepam 対照)

常時睡眠薬の投与を必要とする不眠症患者を対象に、本剤 10mg 又は Nitrazepam 5mg を 1 日 1 回就寝直前に 14 日間投与した。睡眠症状全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は本剤群で 65.6% (42 例/64 例)、Nitrazepam 群で 52.2% (35 例/67 例) であり、U 検定で本剤群が有意に優った ($p < 0.05$)¹³⁾。

副作用発現率は、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)、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¹³⁾。

<電子添文 17.1.2 より転記>

②国内第Ⅲ相二重盲検群間比較試験 (Triazolam 対照)

常時睡眠薬の投与を必要とする不眠症患者を対象に、本剤 10mg 又は Triazolam 0.25mg を 1 日 1 回就寝直前に 14 日間投与した。睡眠症状全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は本剤群で 63.5% (40 例/63 例)、Triazolam 群で 75.0% (51 例/68 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった¹⁴⁾。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。

副作用発現率は、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¹⁴⁾。

<電子添文 17.1.3 より転記>

③国内第Ⅲ相二重盲検群間比較試験 (同等性検証試験) (Zopiclone 対照)

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) を対象に、本剤 10mg 又は Zopiclone 7.5mg を 1 日 1 回就寝直前に 14 日間投与した。睡眠症状全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は本剤群で 67.9% (142 例/209 例)、Zopiclone 群で 61.6% (135 例/219 例) であった¹⁵⁾。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 $\Delta = 10\%$ とした時の同等性推論では、本剤群の Zopiclone 群に対する同等性 (非劣性) が検証された。

副作用発現率は、本剤群で 31.3% (66 例/211 例)、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 群で 45.3% (102 例/225 例)、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 件などで、Zopiclone 群が有意に高かった ($p < 0.01$)¹⁵⁾。

<電子添文 17.1.4 より転記>

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

- 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¹⁶⁾

- ・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
- ・トリアゾラム、リルマザホン塩酸塩、ロルメタゼパム、ゾピクロン、エスゾピクロン、プロチゾラム、クアゼパム、フルニトラゼパム 他

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゾルピデム酒石酸塩は、 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するものと考えられる¹⁷⁾。

<電子添文 18.1 より転記>

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 夜間睡眠に及ぼす影響

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を健康成人に就寝前に投与すると、睡眠潜時を短縮し、睡眠後はREM睡眠に影響することなく徐波睡眠を増加させ、翌朝への持ち越し効果、反跳現象はみられなかった¹⁸⁾。

<電子添文 18.2 より転記>

2) 記憶機能に対する作用

健康成人にゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を投与した1時間後には明らかな催眠作用がみられたが、翌朝の記憶検査では影響はみられなかった¹⁹⁾。

<電子添文 18.3 より転記>

3) 動物の脳波に対する作用（サル、ネコ、ラット）

ゾルピデム酒石酸塩は、サル、ネコ及びラットにおいて、より選択的に徐波睡眠を増加させた²⁰⁾。ネコ及びラットの覚醒－睡眠パターンに対する影響は少なかった²¹⁾。ラットにおいて、作用発現は速やかで、持続は短かった²⁰⁾。

<電子添文 18.4 より転記>

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、マウスにおいて、鎮静作用の他に、抗痙攣作用、筋弛緩作用等を示すが、鎮静作用が最も少量であらわれた²²⁾。また、ラットにおいて、抗不安作用を示した²³⁾。

<電子添文 18.5 より転記>

5) 反復投与の影響

ゾルピデム酒石酸塩は、マウスにおいて、反復投与しても耐性の形成は弱かった²⁴⁾。

<電子添文 18.6 より転記>

(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) 健康成人

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 2.5~10mg^{注)} 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²⁵⁾。また、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²⁵⁾。

表VII-1 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-∞} (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) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

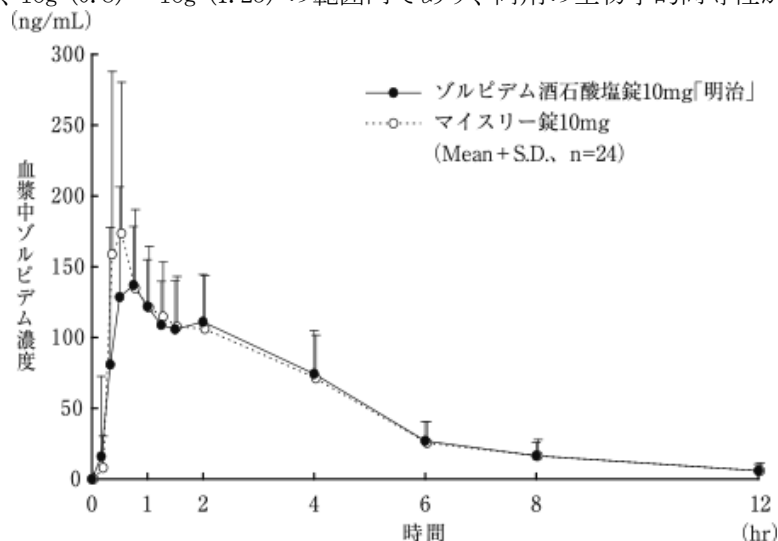
<電子添文 16.1.1 より転記>

2) 生物学的同等性試験

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、一部改正 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発 1124004 号)

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」とマイスリー錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ゾルピデム酒石酸塩として 10mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁶⁾。



図VII-1 10mg 錠投与時の血漿中ゾルピデム濃度推移

表VII-2 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」	24	577.33±178.71	189.53±56.54	0.75±0.47	2.51±0.71
マイスリー錠 10mg	24	583.73±217.94	219.15±89.81	0.66±0.49	2.50±0.69

Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた⁹⁾。「IV. 9. 溶出性」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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 (Tmax) は 0.8±0.3 時間 (Mean±S. D.) から 1.8±1.2 時間 (Mean±S. D.) に遅延する傾向にあったが、Cmax、AUC とともに大きな差はなかった²⁵⁾。

<電子添文 16.2.2 より転記>

2) 併用薬の影響

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^{注)} 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 Cmax、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²⁷⁾。

[10.2 参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

<電子添文 16.7.1 より転記>

「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

モーメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

kel : 0.30368±0.11784hr⁻¹ (Mean±S. D.、n=24) (健康成人男子に 10mg 錠単回経口投与時)²⁶⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

バイオアベイラビリティ

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^{注)}して求めたバイオアベイラビリティは 66.6%であった^{28,29)}（外国人データ）。

注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

<電子添文 16.2.1 より転記>

<参考>

以下の報告がある³⁰⁾。

吸収部位：消化管（ラット）

腸肝循環：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 時間までの胆汁を胆管カニキュレーションを施したラットの十二指腸内に投与したとき、投与後 48 時間までに投与放射能の 16.8%が胆汁中に、7.6%が尿中に、73.1%が糞中に排泄された。このことからラットに経口投与した際に胆汁中に排泄された放射能のうち、約 24%が消化管から再吸収されたと考えられた。しかし、胆汁中に未変化体および未変化体にもどる代謝物は存在せず、放射能の腸肝循環はゾルピデムの薬理効果に寄与しないと考えられた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

以下の報告がある³⁰⁾。

ラットに¹⁴C 標識ゾルピデム酒石酸塩を経口投与後 30 分の放射能の脳中/血漿中濃度比は 0.14 であった。なお、ラットに¹⁴C 標識ゾルピデム酒石酸塩を経口投与後 30 分の血漿中放射能に占める未変化体の割合は 27.6%であり、その他は代謝物として存在した。このことから、ゾルピデムの代謝物は未変化体に比べ血液－脳関門を通過しにくいことが示唆された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

以下の報告がある。

ゾルピデム酒石酸塩を服用中の精神疾患を有する妊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確認された³¹⁾。(外国人データ)

<参考>

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したときの組織中放射能濃度を測定した。投与30分後では胎盤は母体血漿中放射能濃度の75%であった。胎児および羊水では母体血漿中放射能濃度のそれぞれ33%、19%であった。投与24時間後では羊水中放射能濃度は最高濃度の5%に減少し、肝臓を除く胎児組織内放射能濃度は検出限界以下であった。投与48時間後では、羊水中放射能濃度は最高濃度の2%に減少し、他の胎児組織ではすべて検出限界以下であった³²⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳中の女性5例にゾルピデム酒石酸塩錠20mg^{注)}を経口投与したとき、未変化体の乳汁中排泄率は投与量の0.004~0.019%であった。投与後3時間目の乳汁中／血漿中濃度比は0.11~0.18であった²⁷⁾(外国人データ)。^[9.6参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

<電子添文 16.3.1 より転記>

(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>

以下の報告がある。

ラットに¹⁴C標識ゾルピデム酒石酸塩を単回経口投与後30分の組織内放射能濃度は肝臓、腎臓、副腎、褐色脂肪、膀胱、胃および小腸で血漿中放射能濃度より高かった。脳内放射能濃度は低く、対血漿中放射能濃度比は0.14であった。投与24時間後では肝臓、腎臓、皮膚および大腸で放射能が認められたが、他の組織では検出限界以下であった³⁰⁾。

ラットに¹⁴C標識ゾルピデム酒石酸塩を1日1回28日間反復経口投与した際の血漿中放射能濃度から求めたAUC_{0~24}は14回投与以降のAUC間に有意差が認められなかったことから(分散分析)、定常状態に達したものと考えられた。投与後24時間の組織内放射能濃度は投与14回目以降一定となり、血液、肺、肝臓、腎臓、皮膚を含む多くの組織で血漿中濃度と比較して高濃度に分布した。最終投与後840時間(35日)では脾臓、皮膚および腎臓では投与後30分値の1%以下に減少し、他の組織では検出限界以下であった。投与後1680時間(70日)ではすべての組織で検出限界以下となった³³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

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、血漿中濃度50及び500ng/mLでの*in vitro*蛋白結合率との間に差は認められなかった³⁴⁾。

<電子添文 16.3.2 より転記>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤の大部分は肝で代謝され、その主なものは芳香環のメチル基が酸化されてカルボン酸となった薬理活性を有しない代謝物であった。また、本剤は肝薬物代謝酵素 CYP3A4 のほか CYP2C9、CYP1A2 など複数の分子種により代謝される³⁵⁾。[10. 参照]

<電子添文 16.4 より転記>

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 2.5~10mg^{注)} 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。また、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³⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

<電子添文 16.5 より転記>

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

本剤は血液透析では除去されない。

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」、「VIII. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

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^{注)} 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 (外国人データ)。

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³⁷⁾ (外国人データ)。[9.2 参照]

注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

<電子添文 16.6.1 より転記>

(2) 肝機能障害患者

肝硬変患者 8 例にゾルピデム酒石酸塩錠 20mg^{注)} を経口投与したところ、同年齢の健康成人に比べて Cmax は 2.0 倍、AUC は 5.3 倍大きかった³⁸⁾ (外国人データ)。[2.2、9.3.1、9.3.2 参照]

表 VII-3 肝硬変患者における薬物速度論的パラメータ

対象	Tmax (h)	Cmax (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) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

<電子添文 16.6.2 より転記>

(3) 高齢者

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 を経口投与したところ、高齢患者の方が健康成人に比べて Cmax で 2.1 倍、Tmax で 1.8 倍、AUC で 5.1 倍、t_{1/2} で 2.2 倍大きかった³⁹⁾。[7.3、9.8 参照]

<電子添文 16.6.3 より転記>

11. その他

該当しない

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]

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。]

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。

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。

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。

(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]

(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]

(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。

(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]

(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

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

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

(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。

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 一過性前向性健忘（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			
種類\頻度	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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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。

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

該当資料なし

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(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

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」を粉砕し、ゾルピデム酒石酸塩として 3、30 及び 300mg/kg の用量で雄ラット (Cr1: CD(SD)、6 週齢、1 群 3 匹) に単回経口投与し、急性期の毒性徴候を検索した。その結果、いずれの群にも死亡は認められなかった。投与後の一般状態では、3mg/kg 投与群では、投与後 7 日の剖検日まで変化は認められなかった。30mg/kg 投与群では、投与後 30 分から 2 時間までに、自発運動の低下または消失、眼瞼下垂、腹臥位、よろめき歩行、嗜眠等のゾルピデム酒石酸塩の薬理作用に起因すると考えられる変化が認められた。300mg/kg 投与群でも、同様の変化が投与後 6 時間まで認められた。剖検では、いずれの群にも薬剤投与に起因した変化は認められなかった⁴⁰⁾。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」

向精神薬（第三種）、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」

向精神薬（第三種）、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

注 1) 注意－習慣性あり

注 2) 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

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：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り 患者指導箋

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：マイスリー錠 5mg・10mg

同 効 薬：トリアゾラム、リルマザホン塩酸塩、ロルメタゼパム、ゾピクロン、エスゾピクロン、
ブロチゾラム、クアゼパム、フルニトラゼパムなど

7. 国際誕生年月日

1987年6月⁴⁾

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
ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」	2012年2月15日	22400AMX00440000	2012年6月22日	2012年6月22日
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」	2012年2月15日	22400AMX00441000	2012年6月22日	2012年6月22日

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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照

13. 各種コード

統一名（告示名）	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 (統一名)
ゾルピデム酒石酸塩5mg錠	121341601	1129009F1017	622473400
販売名		個別医薬品コード	レセプト電算コード (販売名)
ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「明治」		1129009F1335	622134101

令和4年3月4日付厚生労働省告示第57号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件」による変更

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
ゾルピデム酒石酸塩 錠10mg「明治」	1129009F2331	1129009F2331	121342301	622134201

14. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第42号（平成30年3月5日付、平成18年厚生労働省告示第107号一部改正）に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされています。

また、本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
- 2) 第十八改正日本薬局方 解説書 (廣川書店)
- 3) オレンジブック総合版ホームページ <<http://www.jp-orangebook.gr.jp/>>
(2023/12/20アクセス)
- 4) 第十八改正日本薬局方 医薬品情報JPDI 2021. 公益財団法人 日本薬剤師研修センター 編
(株式会社じほう)
- 5) 第十八改正日本薬局方
- 6) ズルピデム酒石酸塩錠5mg 「明治」の安定性に関する資料 (社内資料) 【D001287】
- 7) ズルピデム酒石酸塩錠5mg・10mg 「明治」の無包装状態の安定性に関する資料 (社内資料) 【D001290】
- 8) ズルピデム酒石酸塩錠10mg 「明治」の安定性に関する資料 (社内資料) 【D001288】
- 9) ズルピデム酒石酸塩錠5mg 「明治」の溶出性 (生物学的同等性試験) に関する資料 (社内資料) 【D000083】
- 10) ズルピデム酒石酸塩錠10mg 「明治」の溶出試験に関する資料 (社内資料) 【D001292】
- 11) ズルピデム酒石酸塩錠5mg・10mg 「明治」の溶出性 (公的溶出試験) に関する資料 (社内資料) 【D000084】
- 12) 工藤義雄 他 : 臨床医薬 1993 ; 9 (Suppl.2) : 57-79
- 13) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.4) . (1)
- 14) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.4) . (2)
- 15) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ト.1.4) . (3)
- 16) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2023/12/15アクセス)
- 17) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ホ. 1. 3)
- 18) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ト. 1. 7) . (1)
- 19) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ト. 1. 7) . (2)
- 20) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ホ. 1. 1) . (1)
- 21) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ホ. 1. 1) . (2)
- 22) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ホ. 1. 2) . (1)
- 23) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ホ. 1. 2) . (2)
- 24) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ホ. 1. 2) . (5)
- 25) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 1) . (1)
- 26) ズルピデム酒石酸塩錠10mg 「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000082】
- 27) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 3) . (4)
- 28) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 3) . (2)
- 29) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、審査報告書
- 30) 石橋 光治 他 : 薬物動態 ; 8(4), 413, 1993
- 31) Juric, S. et al. : Arch. Womens Ment. Health 12(6), 441, 2009 (PMID:19657707)
- 32) 石橋 光治 他 : 薬物動態 ; 8(4), 437, 1993
- 33) 石橋 光治 他 : 薬物動態 ; 8(4), 427, 1993
- 34) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 2. 2) . (5)
- 35) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 3) . (1)
- 36) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 1) . (2)
- 37) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 2) . (3)
- 38) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 2) . (2)
- 39) マイスリー錠 : 2000年9月22日承認、申請資料概要ヘ. 3. 2) . (1)

40) ギルピデム酒石酸塩錠10mg「明治」の経口投与による雄ラットを用いる単回投与毒性試験
(社内資料) 【D001297】

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである。(2023年12月時点)

国名	販売名
米国	AMBIEN 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

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、オーストラリアの分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

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
米国の添付文書 (2022年2月)	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.

Animal data

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.

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.

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.

8.2 Lactation

Risk Summary

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 Clinical Considerations*]. 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.

Clinical Considerations

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.

米国の添付文書：AMBIEN

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (2023年12月15日アクセス)

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2023年12月15日アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類(An Australian categorization 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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」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。

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)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>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.</p> <p>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 0.25 mg/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. Ten patients on zolpidem (7.4%) discontinued treatment due to an adverse reaction.</p>

米国の添付文書：AMBIEN

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (2023年12月15日アクセス)

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

2. その他の関連資料

<患者向け資料>

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」・10mg「明治」を服用する患者様へ

<表>

<裏>

- 1 寝る支度をすべて済ませてから、就寝の直前にお飲みください。
- 2 就寝後、一時的に起きて仕事などを予定があるときには服用しないでください。また、服用後は睡眠中に起こさないよう、ご家族の方にお伝えください。
- 3 お薬の効果が翌朝以降まで及ぶことがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作はしないでください。
- 4 お薬を服用する前後の飲酒は控えてください。
- 5 自分の判断でお薬の量を増やしたりせず、医師または薬剤師の指示通りに服用してください。
- 6 このお薬を他人にあげたり、他人からもらったりしないでください。
- 7 他のお薬を飲んでいる場合は、医師または薬剤師にお伝えください。

ご不明な点がありましたら、医師または薬剤師にご相談ください。

Meiji Seika ファルマ株式会社 ZP000406
5
 表裏

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFZP014311