



入眠剤
日本薬局方 ゾルピデム酒石酸塩錠 薬価基準収載

マイスリー[®] 5mg 10mg

向精神薬、習慣性医薬品（注意—習慣性あり）、
処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること） **Myslee[®]**

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害のある患者
[代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くなるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）]
- (3) 重症筋無力症の患者 [筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 急性狭隅角緑内障の患者 [眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している場合 [呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。]

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2-5-1

[資料請求・お問い合わせ先] 営業本部 DIセンター ☎ 0120-189-371
[医薬品情報サイト] <http://med.astellas.jp/>

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

開発の経緯	1
マイルリーの特性	2
Drug Information	3
相互作用とその解説	7
臨床成績に関する事項	
臨床成績	
総合臨床成績	8
二重盲検比較試験（プラセボとの比較）	10
各種睡眠状態の推移	12
3～6カ月間継続投与試験	13
副作用	
承認時における副作用症状発現頻度	14
承認時における臨床検査値異常変動発現頻度	15
市販後における副作用症状および臨床検査値異常変動発現頻度	16
臨床薬理	
睡眠段階に及ぼす影響（健康成人男子）	18
薬物動態	
健康成人における血漿中濃度	19
高齢者における血漿中濃度	20
肝機能障害患者における血漿中濃度[外国人データ]	20
慢性腎機能障害患者における血漿中濃度[外国人データ]	20
透析患者における血漿中濃度[外国人データ]	21
分布	21
代謝	22
排泄	23
薬効薬理／非臨床試験	
作用機序	24
ω_1 受容体に対する作用選択性 (<i>in vitro</i>)	25
GABA受容体サブユニットに対する親和性 (<i>in vitro</i>)	25
催眠作用（ラット）	26
睡眠－覚醒サイクルに対する影響（ラット）	26
中枢神経系に対する作用（鎮静、抗痙攣、筋弛緩作用）（マウス）	27
一般薬理試験及び毒性試験	
一般薬理試験	28
毒性試験	29
製剤学的事項	31
包装	31
関連情報	32
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	33
主要文献	34

開発の経緯

ゾルピデム酒石酸塩は、1980年、フランスSynthelabo社（現SANOFI社）で発見された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です。中枢神経系にはベンゾジアゼピンに高い親和性を示す部位が存在し、ベンゾジアゼピン受容体と命名されました。その後、ベンゾジアゼピン以外の構造を有する化合物のなかにも高い親和性を示すものがあるということが判明したため、この名称は好ましくないとして、 ω 受容体とよばれるようになっていきます。

中枢神経系の ω 受容体には、 ω_1 受容体、 ω_2 受容体という2つのサブタイプがあります。 ω_1 受容体は小脳、嗅球、淡蒼球などに多く存在し、主に催眠鎮静作用に関与しています。また、 ω_2 受容体は脊髄や海馬などに多く存在し、主に筋弛緩作用に関与しています。

このことにより、受容体に選択的に作用する化合物によって、催眠鎮静、筋弛緩、抗痙攣、抗不安などの作用間の分離ができる可能性があると考えられ、研究が進められてきました。


ゾルピデム酒石酸塩は、 ω_1 受容体に特異性が高く (*in vitro*)¹⁾、抗痙攣、筋弛緩作用に比べ選択的な鎮静作用を示す (マウス)²⁾睡眠薬として開発されました。ゾルピデム酒石酸塩は、フランスで1988年に発売されたのを始め、米国、イギリスなど90カ国以上で承認されています。（2014年4月現在）

- 1 非ベンゾジアゼピン構造を有し、 ω_1 受容体へ選択的に作用します (*in vitro*)。25ページ
 - 2 不眠症の各種症状のうち、
入眠障害、熟眠障害に特に優れた効果を示します。8ページ
 - 3 不眠症の各種症状のうち、
中途覚醒、早朝覚醒にも優れた効果を示します。8ページ
 - 4 健常者での終夜睡眠ポリグラフィにおいて、
本剤投与によって徐波睡眠の増加が認められています。18ページ
 - 5 副作用は1,102例中190例(17.2%)に348件、臨床検査値の
異常変動は812例中37例(4.6%)に60件認められました。
主な副作用は、ふらつき44件(4.0%)、眠気38件(3.4%)、頭痛31件(2.8%)、倦怠感31件(2.8%)、残眠感29件(2.6%)、
悪心23件(2.1%)等、主な臨床検査値の異常変動は、ALT (GPT) 上昇1.5% (12/778)、 γ -GTP上昇1.1% (8/702)、AST (GOT) 上昇1.0% (8/777)、LDH上昇1.0% (7/700) 等でした。
(承認時:2000年9月)14、15ページ
- 重大な副作用として、連用による薬物依存、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る反跳性不眠、いらいら感等の離脱症状、せん妄、錯乱、夢遊症状、幻覚、興奮、脱抑制、意識レベルの低下等の精神症状および意識障害、一過性前向性健忘、もうろう状態、呼吸抑制、肝機能障害、黄疸があらわれることがあります。5ページ

日本標準商品分類番号
871129

薬価基準収載

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 10mg

Myslee[®]

向精神薬、習慣性医薬品(注意-習慣性あり)、
処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

貯 法:室温保存、ただし錠剤分割後は遮光保存
使用期限:ケース等に表示(製造後3年)
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

【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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 重篤な肝障害のある患者〔代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれる
おそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
(3) 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
(4) 急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕

**【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与
すること)】**
肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している
場合〔呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

組成・性状

1. 組成

	有効成分 (1錠中)	添加物
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、黄色三二 酸化鉄、三二酸化鉄
マイスリー錠10mg	日局 ゾルピデム酒石酸塩 10mg	

2. 製剤の性状

	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	

効能・効果

不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
本剤の投与は、不眠症の原疾患を確定して
から行うこと。なお、統合失調症あるいは躁
うつ病に伴う不眠症には本剤の有効性は期
待できない。

用法・用量

通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回
5~10mgを就寝直前に経口投与する。なお、
高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、
症状、疾患により適宜増減するが、1日10mg
を超えないこととする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。〕
- 高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）
- 心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕
- 肝障害のある患者（「禁忌」及び「薬物動態」の項参照）
- 腎障害のある患者〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- 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. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状などの異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。

- 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。

3. 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。

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 受容体により中枢神経抑制作用を示すため、併用により相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

総症例1,102例（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む）中、副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は190例（17.2%）に348件報告され、主な副作用は、ふらつき44件（4.0%）、眠気38件（3.4%）、頭痛31件（2.8%）、倦怠感31件（2.8%）、残眠感29件（2.6%）、悪心23件（2.1%）等であった。

臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇1.5%（12/778）、γ-GTP上昇1.1%（8/702）、AST（GOT）上昇1.0%（8/777）、LDH上昇1.0%（7/700）等であった。

（承認時：2000年9月）

(1) 重大な副作用

- 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、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。
- 精神症状、意識障害**：せん妄（頻度不明）、錯乱（0.1～5%未満）、夢遊症状（頻度不明）、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ので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 一過性前向性健忘、もうろう状態**：一過性前向性健忘（服薬後入眠までの出来事を覚えていない、途中覚醒時の出来事を覚えていない）（0.1～5%未満）、もうろう状態（頻度不明）があらわれることがあるので、服薬後は直ぐ就寝させ、睡眠中に起こさないように注意すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 呼吸抑制**：呼吸抑制（頻度不明）があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確認し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、AI-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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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
血液	白血球増多、白血球減少		
肝臓	ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、LDH上昇		
腎臓	蛋白尿		
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	下痢	口の錯感覚
循環器	動悸		
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感		
骨格筋	倦怠感、疲労、下肢脱力感		
眼	複視		視力障害、霧視
その他	口渇、不快感		味覚異常、転倒 ^{注2)}

注1) 発現した場合には、投与を中止すること。
注2) 転倒により高齢者が骨折する例が報告されている。

5. 高齢者への投与

運動失調が起こりやすい。また、副作用が発現しやすいので、少量（1回5mg）から投与を開始し、1回10mgを超えないこと。（「薬物動態」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕
- 授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[母乳中へ移行することが報告されており、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

症状: 本剤単独の過量投与では、傾眠から昏睡までの意識障害が報告されているが、さらに中枢神経抑制症状、血圧低下、呼吸抑制、無呼吸等の重度な症状があらわれるおそれがある。

処置: 呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。なお、本剤は血液透析では除去されない。

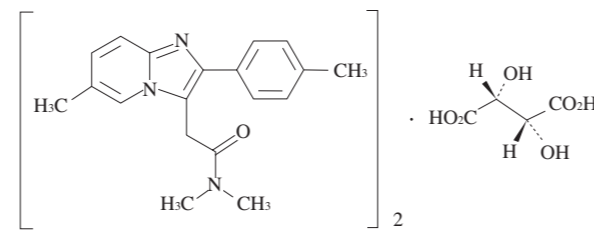
9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静、抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

構造式:



分子式: (C₁₉H₂₁N₃O)₂·C₄H₆O₆

分子量: 764.87

融点: 約190℃(分解)

分配係数: (1-オクタノール/水系)

水 1.18 pH5 4.61

pH1 0.39 pH7 309

pH3 0.52 pH9 377

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

性状: ゴルピデム酒石酸塩は白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)又は無水酢酸に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。光によって徐々に黄色となる。

有効成分に関する理化学的知見

一般名: ゴルピデム酒石酸塩

(Zolpidem Tartrate)

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

◆このD.I.は2014年4月現在の製品添付文書に準じて作成しました。

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。
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤	呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。	相加的に呼吸が抑制される可能性がある。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等	相互に中枢神経抑制作用が増強することがあるので、慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール(飲酒)	精神機能・知覚・運動機能等の低下が増強することがあるので、できるだけ飲酒を控えさせること。	アルコールはGABA _A 受容体に作用すること等により中枢神経抑制作用を示すため、併用により相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

解説

●麻酔剤

一般に催眠鎮静剤およ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³⁾。

●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)

本剤およ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)

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⁴⁾では、本剤10mg投与時において、いくつかの精神運動機能検査にて、アルコール投与による相加的な精神運動機能の低下が、また、アルコールとの併用により、運動失調、めまいおよび複視等の知覚・運動機能に関する症状等の随伴症状の発現例数の増加がみられている。これらの症状は本剤もしくはアルコール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間に体内動態における薬物相互作用は認められていない⁵⁾。

●リファンピシン

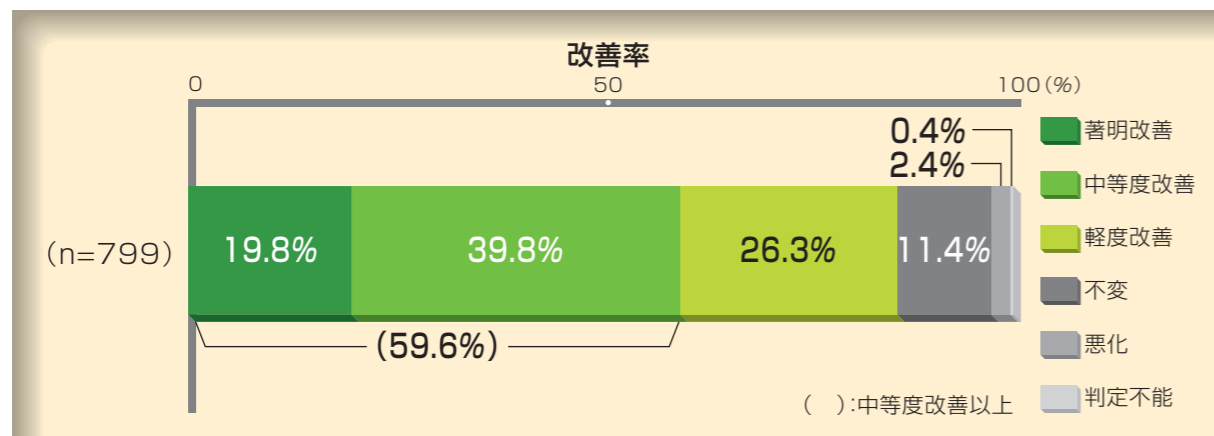
健康成人8例にリファンピシン600mgまたはプラセボを1日1回5日間経口投与し、翌日、ゴルピデム酒石酸塩20mgを経口投与したとき、リファンピシン併用時におけるゴルピデムのC_{max}、AUCおよびT_{1/2}はプラセボ併用時に比べて、それぞれ58、73および36%の有意な低下が認められた。この原因としてリファンピシンによるCYP3A4の誘導が考えられた⁶⁾。

総合臨床成績^{7)~18)}

比較試験を含む臨床試験（長期投与試験は除く）における、統合失調症および躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症に対する成績を集計した。

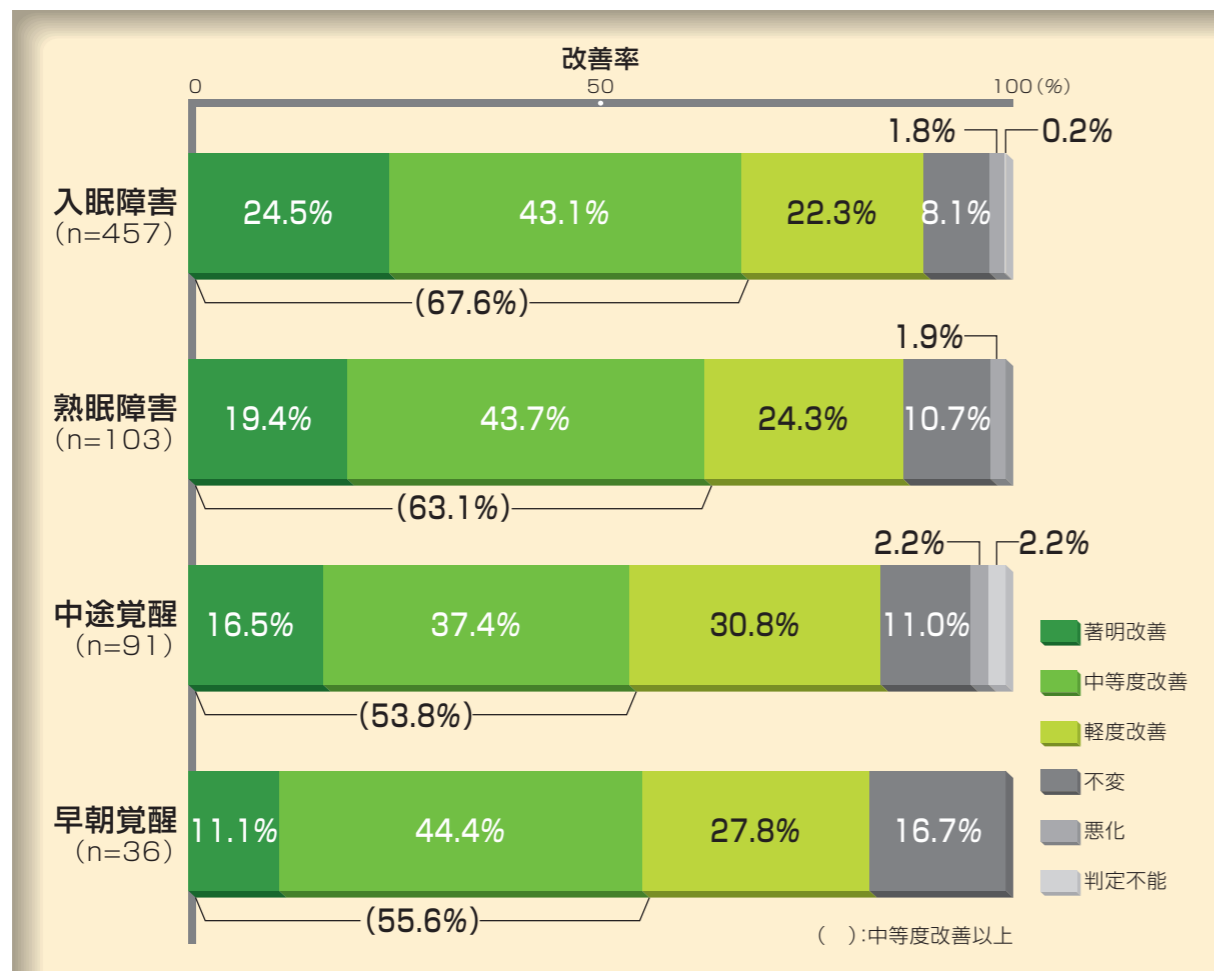
1. 睡眠症状全般改善度

不眠症患者にマイスリー5～10mgを1日1回就寝直前、7～21日間経口投与したとき、投与終了時の睡眠症状全般改善度（中等度改善以上）は59.6%（476例/799例）であった。（承認時集計）



2. 型別睡眠症状全般改善度

不眠症患者にマイスリー5～10mgを1日1回就寝直前、7～21日間経口投与したときの睡眠症状全般改善度を型別にみたところ、さまざまな病型に対して優れた改善率を示した。（承認時集計）



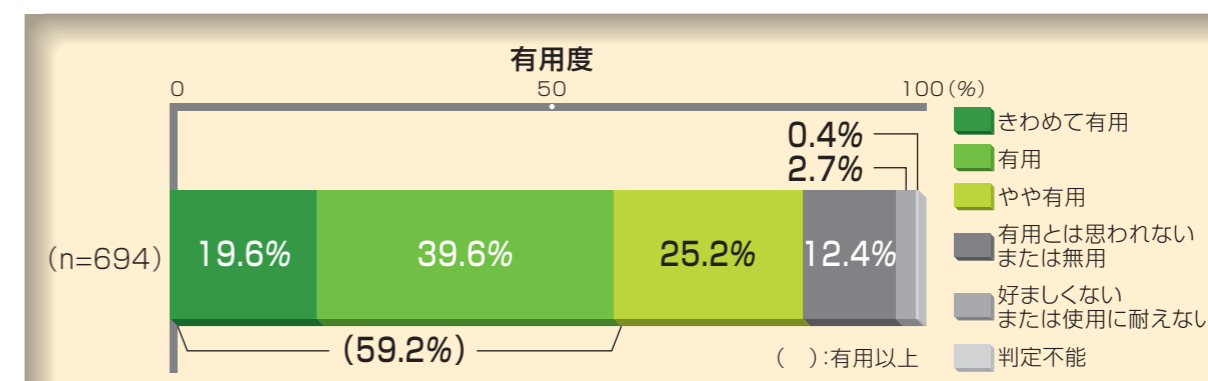
3. 概括安全度

不眠症患者にマイスリー2.5～20mgを1日1回就寝直前、7～21日間経口投与したときの概括安全度は以下のとおりであった。なお、概括安全度評価対象例の中には、承認された用量外（2.5、15、20mg/日）*投与された症例を含む。（承認時集計）

評価対象例数	895例
安全である または 問題なし	735例 (82.1%)
ほぼ安全である または やや問題あり	105例 (11.7%)
安全性に問題がある または 問題あり	35例 (3.9%)
安全ではない または 重大な問題あり	18例 (2.0%)
判定不能	2例 (0.2%)

4. 有用度

不眠症患者にマイスリー5～10mgを1日1回就寝直前、7～21日間経口投与したときの有用度（有用以上）は59.2%（411例/694例）であった。（承認時集計）



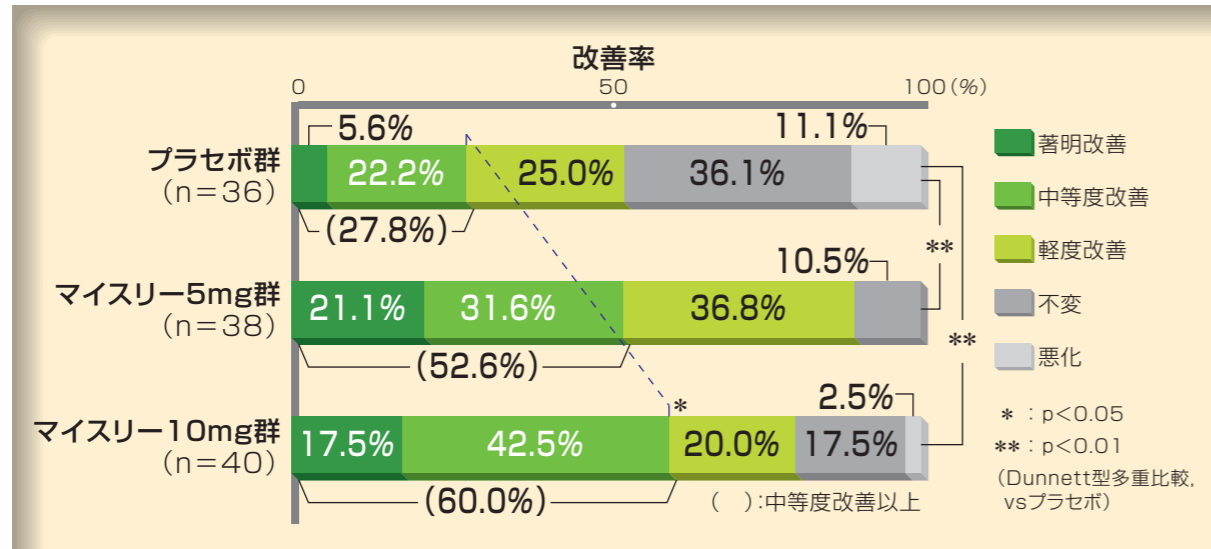
【評価基準】

- 睡眠症状全般改善度
患者印象および睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」の5段階および「判定不能」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「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」あるいは「問題なし」「やや問題あり」「問題あり」「重大な問題あり」の4段階および「判定不能」で判定
- 有用度
睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合して「きわめて有用」「有用」「やや有用」「有用とは思われない」「好ましくない」あるいは「きわめて有用」「有用」「やや有用」「無用」「使用に耐えない」の5段階および「判定不能」で判定

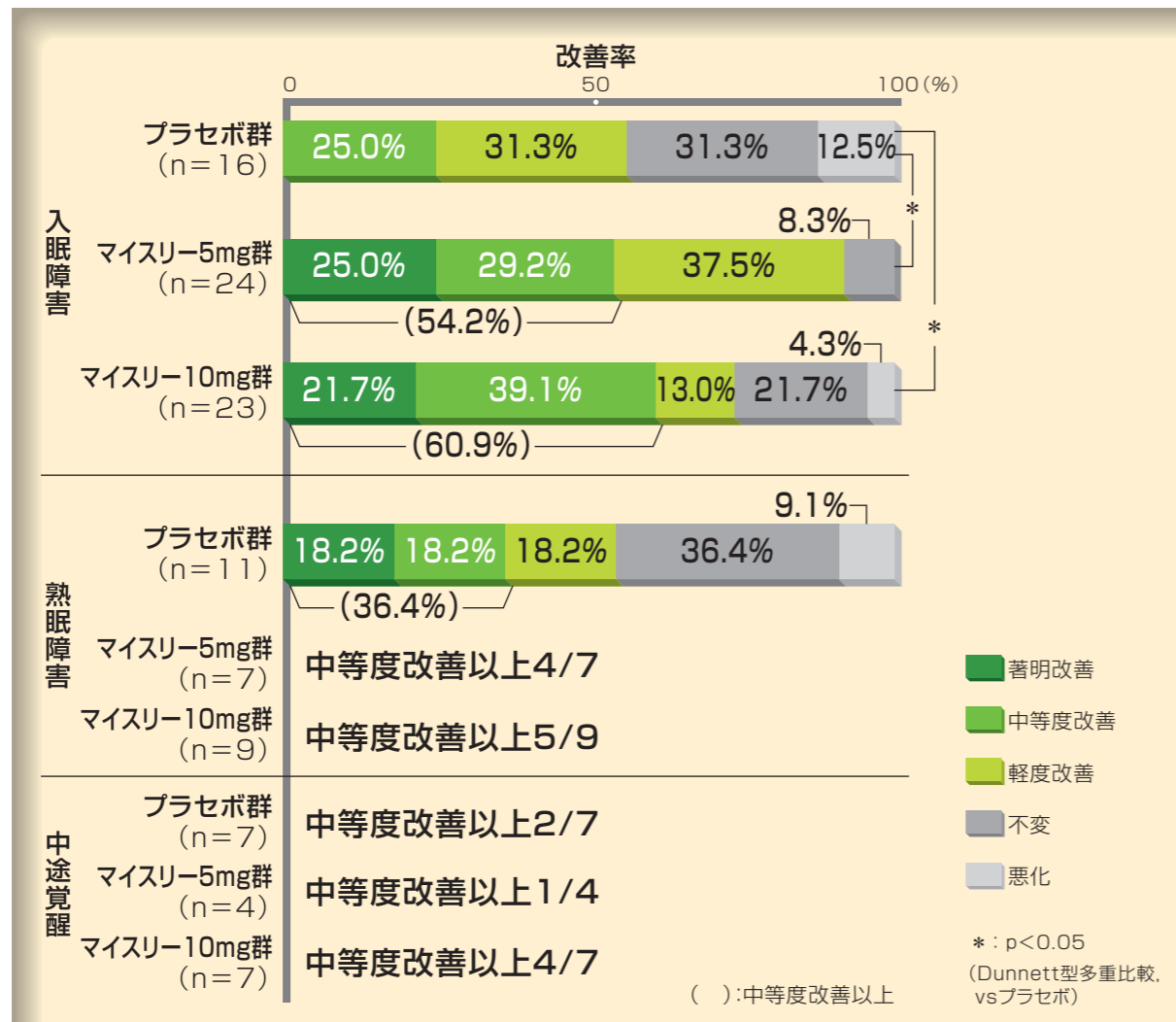
*承認された用法・用量：通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

二重盲検比較試験(プラセボとの比較)⁹⁾

1. 睡眠症状全般改善度



2. 型別睡眠症状全般改善度

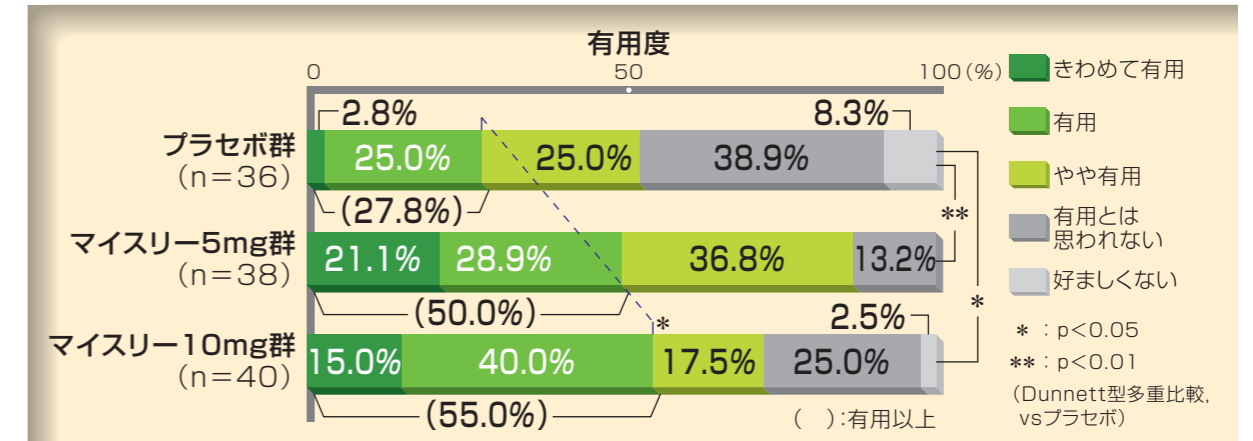


注) 早朝覚醒およびその他(多夢)を主訴とする症例は、相対的に例数が少なく(プラセボ群2例、マイスリー5mg群3例、マイスリー10mg群1例)、薬剤群ごとの比較には適さなかった。

3. 概括安全度

	プラセボ群 (n=48)	マイスリー5mg群 (n=50)	マイスリー10mg群 (n=47)
安全である	39例	41例	38例
ほぼ安全である	7例	5例	7例
安全性に問題がある	1例	2例	1例
安全ではない	1例	0例	1例
判定不能	0例	2例	0例

4. 有用度



5. 本試験における副作用

プラセボ群48例中7例、マイスリー5mg群50例中6例、マイスリー10mg群47例中7例に副作用が発現した。主なものは倦怠感、倦怠感の悪化、疲労感、疲労感の悪化などであった。

【試験方法】

不眠症患者(145例)を、プラセボ群(48例:5mgプラセボと10mgプラセボ)、マイスリー5mg群(50例:マイスリー5mgと10mgプラセボ)、マイスリー10mg群(47例:マイスリー10mgと5mgプラセボ)の3群に分け、二重盲検試験法により、それぞれ各1錠を1日1回就寝直前経口投与。投与期間は14日間。

【評価基準】

●睡眠症状全般改善度

治療終了時に患者印象および睡眠内容の推移をもとに医学的洞察を加えて「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」の5段階で判定

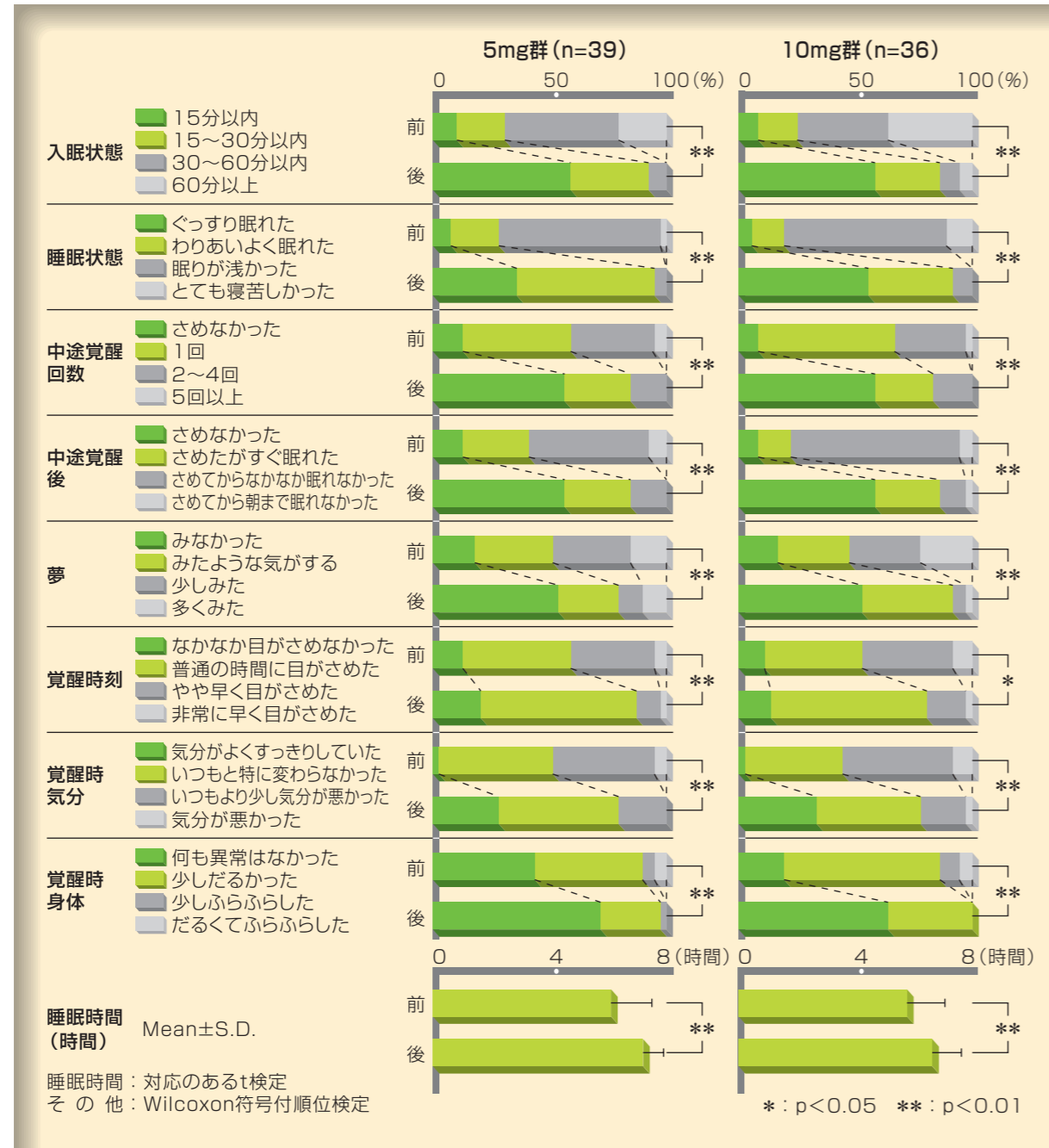
●概括安全度

副作用、臨床検査値異常変動の有無、それらの程度、因果関係などを総合して、治療終了時に「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」の4段階および「判定不能」で判定

●有用度

治療終了時に睡眠症状全般改善度、概括安全度を総合し、「きわめて有用」「有用」「やや有用」「有用とは思えない」「好ましくない」の5段階で判定

各種睡眠状態の推移¹⁰⁾



本試験における副作用

マイスリー5mg群41例中6例、マイスリー10mg群38例中3例に副作用が発現した。主なものは頭痛・頭重感、眠気・残眠感、悪心・嘔気などであった。

【試験方法】

不眠症患者(79例)に、マイスリー5mg(41例)、10mg(38例)を1日1回就寝直前経口投与。投与期間は7~14日間。

【評価基準】

●患者による評価

患者睡眠調査票を用い、睡眠の状態、覚醒時および日中の状態を評価するため、睡眠内容の自覚的評価を記入

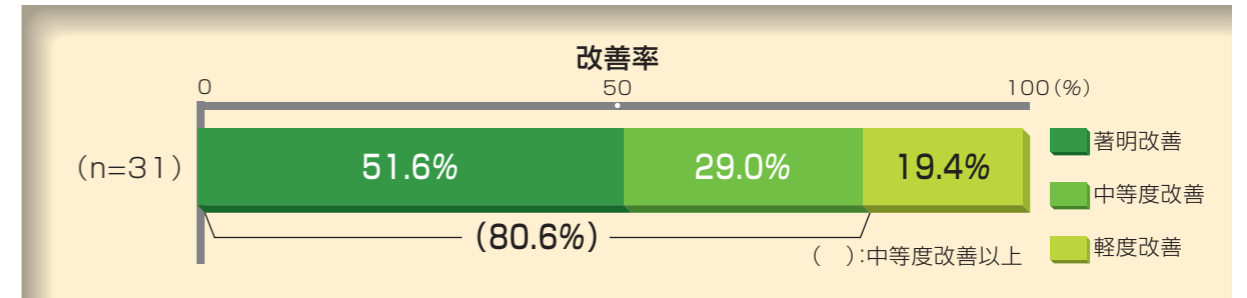
●医師による評価

投与前および試験期間中を通じて、患者の記入した患者睡眠調査票あるいは問診による評価に臨床的判断を加えて、就床後の入眠状態、睡眠状態、中途覚醒の回数、中途覚醒後の状態、夢、覚醒時刻、覚醒時の気分および身体状態、睡眠時間について評価

3~6カ月間継続投与試験¹⁹⁾²⁰⁾

1. 最終睡眠症状全般改善度

マイスリーの最終全般改善度(中等度改善以上)は80.6%(25例/31例)であった。(承認時集計)



2. 依存性

依存性について、本剤との因果関係が「疑わしい」とされたものは、投与終了時では服薬体験2.9%(1例)、耐薬性5.9%(2例)、継続使用欲求2.9%(1例)であり、投与終了後1週目では投与中止後の睡眠障害の悪化2.9%(1例)であった。(承認時集計)

	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

(%)

3. 本試験における副作用

副作用は34例中4例に認められ、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、味覚減退であった。

【試験方法】

不眠症患者(34例)に対して、マイスリー5~10mgを1日1回就寝直前経口投与。患者の病態等を考慮し投与量を調整。投与期間は3~6カ月間。

【評価基準】

●最終睡眠症状全般改善度

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「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」の5段階で判定

●依存性

投与終了時および投与終了後1週目の表中の項目について、「なし」「疑わしい」「あり」の3段階で判定

【使用上の注意】(一部抜粋)

●重要な基本的注意

本剤の投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状などの異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。

承認時における副作用症状発現頻度^{7)~20)}

承認時までの安全性評価対象1,102例中、190例(17.2%)348件の副作用が認められた。主なものは、ふらつき44件(4.0%)、眠気38件(3.4%)、頭痛31件(2.8%)、倦怠感31件(2.8%)、残眠感29件(2.6%)、悪心23件(2.1%)等であった。(承認時:2000年9月) 重大な副作用として、連用による薬物依存、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る反跳性不眠、いらいら感等の離脱症状、せん妄、錯乱、夢遊症状、幻覚、興奮、脱抑制、意識レベルの低下等の精神症状および意識障害、一過性前向性健忘、もうろう状態、呼吸抑制、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

	不眠症①	不眠症②	計
評価対象例数	895例	207例	1,102例
副作用発現例数	153例	37例	190例
副作用発現率	17.1%	17.9%	17.2%
副作用発現件数	274件	74件	348件

副作用の種類	不眠症① 件数(%)	不眠症② 件数(%)	計 件数(%)
精神神経系			
ふらつき	34(3.8)	10(4.8)	44(4.0)
めまい	8(0.9)	3(1.4)	11(1.0)
立ちくらみ	1(0.1)	0	1(0.1)
眠気	27(3.0)	11(5.3)	38(3.4)
残眠感	18(2.0)	11(5.3)	29(2.6)
頭痛	29(3.2)	2(1.0)	31(2.8)
頭重感	13(1.5)	6(2.9)	19(1.7)
頭部不快感	2(0.2)	1(0.5)	3(0.3)
記憶障害	7(0.8)	4(1.9)	11(1.0)
記憶力低下	1(0.1)	0	1(0.1)
不安	2(0.2)	3(1.4)	5(0.5)
ふるえ	2(0.2)	0	2(0.2)
転倒	1(0.1)	1(0.5)	2(0.2)
悪夢・夢	2(0.2)	0	2(0.2)
浮遊感	2(0.2)	0	2(0.2)
気分高揚	1(0.1)	1(0.5)	2(0.2)
錯乱	2(0.2)	0	2(0.2)
錯視	1(0.1)	0	1(0.1)
幻覚	1(0.1)	0	1(0.1)
興奮	1(0.1)	0	1(0.1)
脱抑制	1(0.1)	0	1(0.1)
多弁	0	1(0.5)	1(0.1)
いらいら感	1(0.1)	0	1(0.1)
亜昏迷	0	1(0.5)	1(0.1)
酩酊状態	1(0.1)	0	1(0.1)
無気力	1(0.1)	0	1(0.1)
思考減退	1(0.1)	0	1(0.1)
注意力低下	1(0.1)	0	1(0.1)
構音障害	1(0.1)	0	1(0.1)
消化器			
悪心	20(2.2)	3(1.4)	23(2.1)
苦味	6(0.7)	0	6(0.5)
嘔吐	4(0.4)	1(0.5)	5(0.5)
食欲不振	3(0.3)	0	3(0.3)
腹痛	3(0.3)	0	3(0.3)
胃痛	2(0.2)	0	2(0.2)

不眠症①:統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を除く
不眠症②:統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症**

副作用の種類	不眠症① 件数(%)	不眠症② 件数(%)	計 件数(%)
上腹部痛	1(0.1)	0	1(0.1)
胃不快感	1(0.1)	0	1(0.1)
下痢	1(0.1)	0	1(0.1)
軟便	1(0.1)	0	1(0.1)
口唇の荒れ	1(0.1)	0	1(0.1)
舌異常感	1(0.1)	0	1(0.1)
循環器			
動悸	1(0.1)	1(0.5)	2(0.2)
低血圧	0	1(0.5)	1(0.1)
不整脈	0	1(0.5)	1(0.1)
皮膚			
発疹	3(0.3)	0	3(0.3)
そう痒感	1(0.1)	1(0.5)	2(0.2)
骨格筋			
倦怠感	24(2.7)	7(3.4)	31(2.8)
不快感	2(0.2)	0	2(0.2)
疲労	9(1.0)	3(1.4)	12(1.1)
下肢脱力感	2(0.2)	0	2(0.2)
無力症	1(0.1)	0	1(0.1)
下肢筋肉痛	1(0.1)	0	1(0.1)
肩こり	1(0.1)	0	1(0.1)
こわばり感	1(0.1)	0	1(0.1)
その他			
口渇	9(1.0)	0	9(0.8)
複視	2(0.2)	0	2(0.2)
眼のしょぼしょぼ感	1(0.1)	0	1(0.1)
かぜ症候群	1(0.1)	0	1(0.1)
いびきの悪化	1(0.1)	0	1(0.1)
口周囲感覚異常	1(0.1)	0	1(0.1)
耳鳴	1(0.1)	0	1(0.1)
味覚減退	1(0.1)	0	1(0.1)
味覚異常	1(0.1)	0	1(0.1)
顔面腫脹感	1(0.1)	0	1(0.1)
胸部圧迫感	0	1(0.5)	1(0.1)
体のほてり感	1(0.1)	0	1(0.1)
発汗	1(0.1)	0	1(0.1)
異常感覚	1(0.1)	0	1(0.1)

承認時における臨床検査値異常変動発現頻度^{7)~20)}

承認時までの安全性評価対象例中、投与前後で臨床検査が実施された812例中、37例(4.6%)60件の臨床検査値異常変動が認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇1.5%(12/778)、γ-GTP上昇1.1%(8/702)、AST(GOT)上昇1.0%(8/777)、LDH上昇1.0%(7/700)等であった。(承認時:2000年9月)

	不眠症①	不眠症②	計
評価対象例数	630例	182例	812例
異常変動発現例数	27例	10例	37例
異常変動発現率	4.3%	5.5%	4.6%
異常変動発現件数	44件	16件	60件

臨床検査値異常の種類	件数/例数(%)	件数/例数(%)	件数/例数(%)
血液学的検査			
赤血球増加	1/597(0.2)	0/173	1/770(0.1)
白血球増多	2/597(0.3)	0/173	2/770(0.3)
白血球減少	2/597(0.3)	0/173	2/770(0.3)
好酸球増多	2/448(0.4)	0/146	2/594(0.3)
好中球増多	1/448(0.2)	0/145	1/593(0.2)
単球増多	0/448	1/146(0.7)	1/594(0.2)
リンパ球減少	1/448(0.2)	0/146	1/594(0.2)
血小板減少	1/572(0.2)	0/158	1/730(0.1)
AST(GOT)上昇	5/600(0.8)	3/177(1.7)	8/777(1.0)
ALT(GPT)上昇	6/601(1.0)	6/177(3.4)	12/778(1.5)
Al-p上昇	3/571(0.5)	1/164(0.6)	4/735(0.5)
LDH上昇	5/527(0.9)	2/173(1.2)	7/700(1.0)
LAP上昇	1/111(0.9)	0/10	1/121(0.8)
γ-GTP上昇	5/535(0.9)	3/167(1.8)	8/702(1.1)
総ビリルビン上昇	1/523(0.2)	0/160	1/683(0.1)
総コレステロール上昇	1/221(0.5)	0/20	1/231(0.4)
血清Na低下	1/570(0.2)	0/169	1/739(0.1)
血清K低下	1/566(0.2)	0/167	1/733(0.1)
尿検査			
尿蛋白陽性	1/529(0.2)	0/152	1/681(0.1)
尿糖陽性	1/528(0.2)	0/152	1/680(0.1)
ウロビリノーゲン陽性	3/527(0.6)	0/152	3/679(0.4)

不眠症①:統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を除く
不眠症②:統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症**

●安全性評価対象例の中には、承認された用量外(2.5、15、20mg/日)*投与された症例を含む。

*承認された用法・用量:通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5~10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

**承認された効能・効果:不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)

市販後における副作用症状および臨床検査値異常変動発現頻度²⁾

市販後に実施された使用成績調査(調査期間:2000年12月~2003年11月)での安全性評価対象例3,443例中、153例(4.44%)に221件の副作用が認められ、このうち、臨床検査値異常変動は54例(1.57%)93件であった。

主なものは、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT、GPT)増加15件(0.44%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加13件(0.38%)、傾眠12件(0.35%)、浮動性めまい11件(0.32%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST、GOT)増加11件(0.32%)、肝機能異常10件(0.29%)であった。
重篤な副作用は2例に2件(譫妄、骨折各1件)認められた。(使用成績調査終了時)

解析対象例数	3,443例
副作用等の発現例数	153例
副作用等の発現率	4.44%
副作用等の発現件数	221件

副作用の種類 ^{*1}	発現例:件数(%) ^{*2}
血液およびリンパ系障害	3 (0.09)
貧血	3 (0.09)
代謝および栄養障害	3 (0.09)
高カリウム血症	1 (0.03)
低ナトリウム血症	1 (0.03)
低蛋白血症	1 (0.03)
精神障害	17 (0.49)
不安	3 (0.09)
譫妄	5 (0.15)
妄想	1 (0.03)
うつ病	1 (0.03)
不眠症	2 (0.06)
易刺激性	1 (0.03)
躁病	1 (0.03)
悪夢	1 (0.03)
落ち着きのなさ	1 (0.03)
一過性精神病	1 (0.03)
異常行動	1 (0.03)
神経系障害	45 (1.31)
味覚消失	1 (0.03)
健忘	1 (0.03)
失調	1 (0.03)
脳梗塞	1 (0.03)
意識レベルの低下	1 (0.03)
浮動性めまい	11 (0.32)

副作用の種類 ^{*1}	発現例:件数(%) ^{*2}
蟻走感	1 (0.03)
頭痛	5 (0.15)
過眠症	4 (0.12)
記憶障害	2 (0.06)
精神運動亢進	1 (0.03)
逆行性健忘	1 (0.03)
鎮静	3 (0.09)
傾眠	12 (0.35)
会話障害	1 (0.03)
三叉神経痛	1 (0.03)
前兆を伴わない片頭痛	1 (0.03)
血管障害	1 (0.03)
高血圧	1 (0.03)
胃腸障害	16 (0.46)
上腹部痛	2 (0.06)
便秘	4 (0.12)
消化不良	1 (0.03)
胃潰瘍	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.03)
舌炎	1 (0.03)
悪心	2 (0.06)
逆流性食道炎	1 (0.03)
胃不快感	3 (0.09)
嘔吐	1 (0.03)
糞腫	1 (0.03)

*1:「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」の器官別大分類(SOC),基本語(PT)に基づき集計した。(MedDRA ver.7.0)
*2:器官別大分類(SOC)は症例数で,基本語(PT)は件数で記載した。

副作用の種類 ^{*1}	発現例:件数(%) ^{*2}
肝胆道系障害	16 (0.46)
肝機能異常	10 (0.29)
肝障害	6 (0.17)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.17)
湿疹	2 (0.06)
発疹	3 (0.09)
顔面腫脹	1 (0.03)
腎および尿路障害	1 (0.03)
失禁	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	1 (0.03)
閉経期症状	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	8 (0.23)
無力症	2 (0.06)
不快感	1 (0.03)
異常感	2 (0.06)
宿酔	1 (0.03)
倦怠感	2 (0.06)
臨床検査	54 (1.57)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15 (0.44)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (0.32)
抱合ビリルビン増加	1 (0.03)
血中ビリルビン増加	3 (0.09)
血中塩化物減少	2 (0.06)
血中塩化物増加	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	4 (0.12)

副作用の種類 ^{*1}	発現例:件数(%) ^{*2}
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (0.23)
血中カリウム減少	1 (0.03)
血中カリウム増加	1 (0.03)
血中ナトリウム減少	2 (0.06)
血中尿素減少	1 (0.03)
血中尿素増加	4 (0.12)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (0.38)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.06)
ヘマトクリット減少	1 (0.03)
ヘモグロビン減少	1 (0.03)
血小板数減少	1 (0.03)
総蛋白減少	2 (0.06)
総蛋白増加	1 (0.03)
赤血球数減少	1 (0.03)
白血球数減少	3 (0.09)
白血球数増加	2 (0.06)
血小板数増加	3 (0.09)
尿中蛋白陽性	1 (0.03)
尿中ウロビリリン陽性	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.15)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.09)
背部損傷	1 (0.03)
転倒	2 (0.06)
骨折	1 (0.03)
挫傷	1 (0.03)

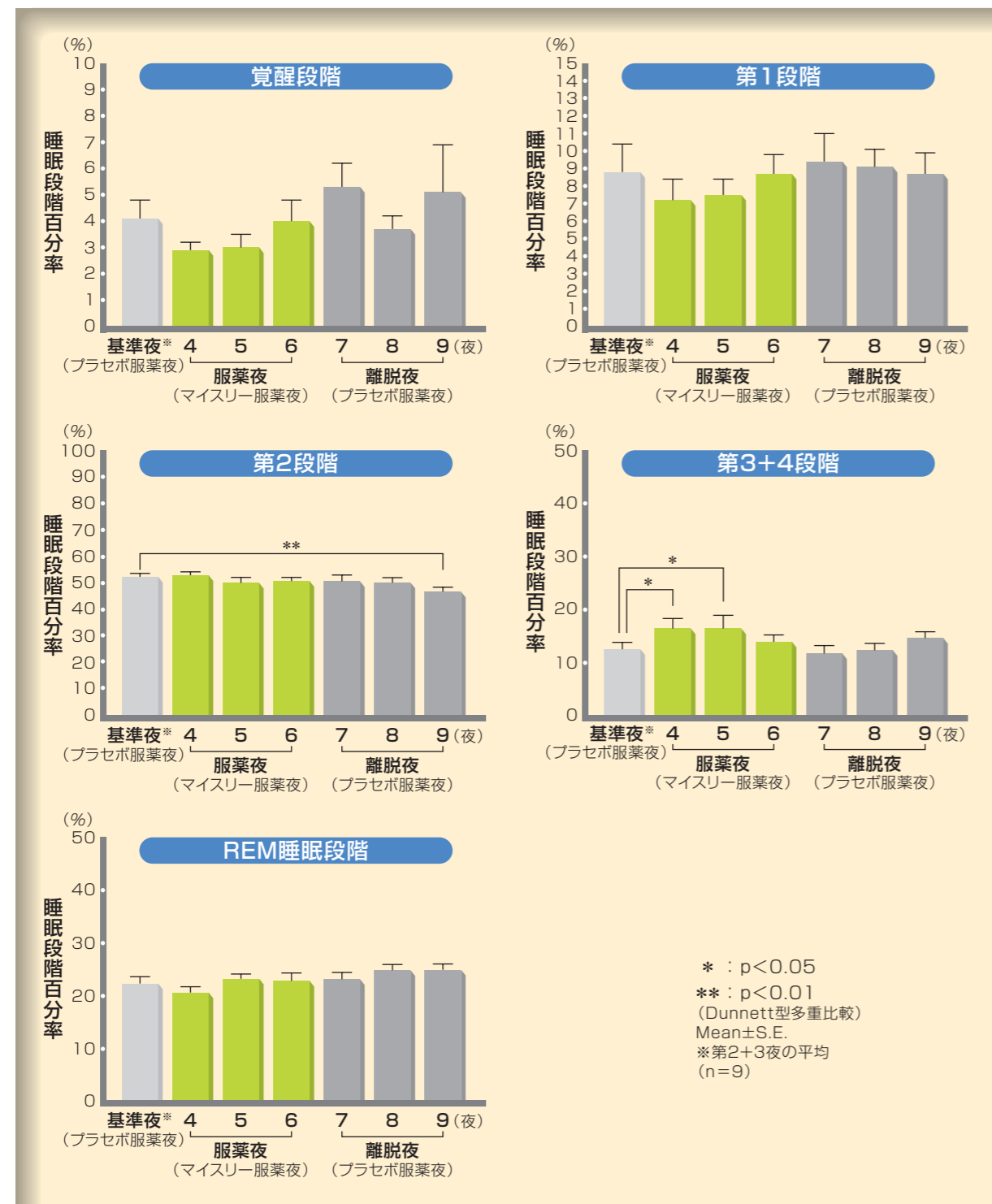
*1:「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」の器官別大分類(SOC),基本語(PT)に基づき集計した。(MedDRA ver.7.0)
*2:器官別大分類(SOC)は症例数で,基本語(PT)は件数で記載した。

●安全性評価対象例の中には、承認された用量外^{*}投与された症例を含む。

※承認された用法・用量:通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5~10mgを就寝直前に経口投与する。
なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。

睡眠段階に及ぼす影響(健康成人男子)²²⁾

マイスリー投与によって、基準夜に比べて服薬夜で第3+4段階(徐波睡眠)が有意に増加した。その他の睡眠段階については、第2段階が第9夜で有意に減少したほかは、有意な変化は認められなかった。



【試験方法】

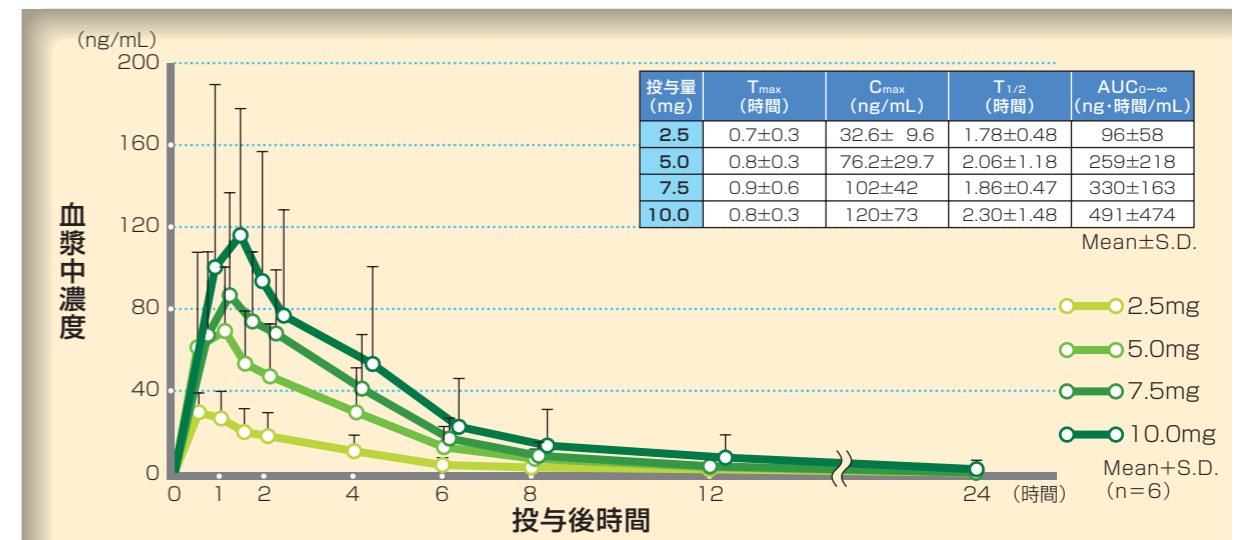
健康成人男子(9例)に、単盲検交叉試験により、プラセボ、マイスリー10mgを1日1回就寝直前経口投与し睡眠段階に及ぼす影響を終夜睡眠ポリグラフィにより検討。投与期間は9日間(プラセボ3日間、マイスリー3日間、プラセボ3日間)。なお、基準夜(先のプラセボ3日間)については初夜効果を考慮して、変化の大きいと考えられる第1夜の記録を除外し、第2夜と3夜の平均をもって基準値とした。

健康成人における血漿中濃度²³⁾

1. 単回経口投与

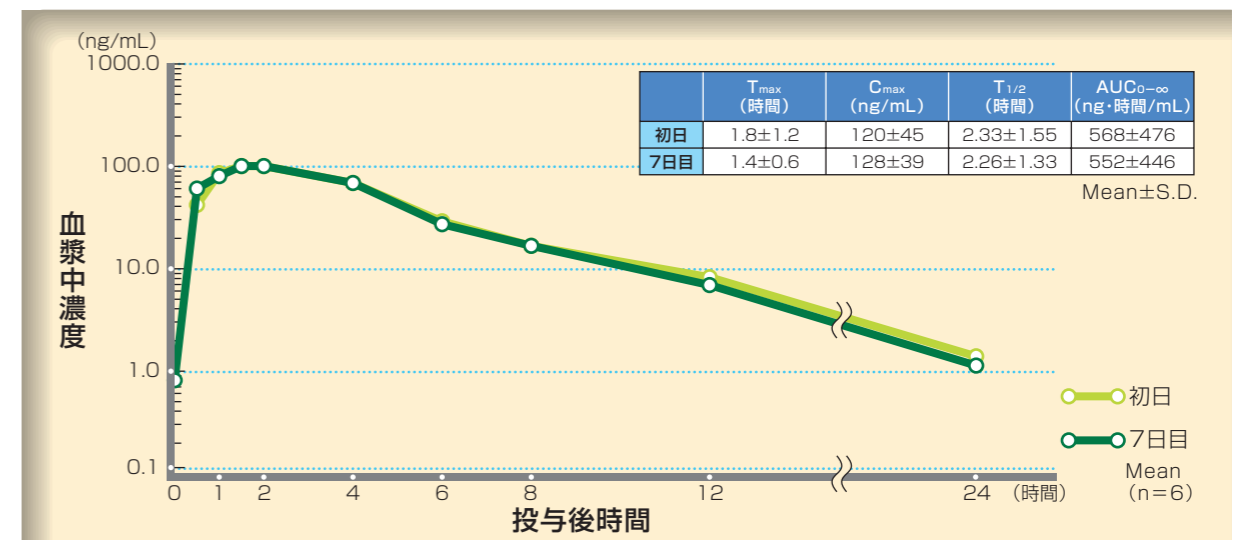
健康成人男子6例にゾルピデム酒石酸塩錠2.5~10mgを空腹時に単回経口投与したところ、ゾルピデムは速やかに吸収され、投与約0.7~0.9時間に最高血漿中濃度(C_{max})に達したあと、消失半減期(T_{1/2})1.78~2.30時間で速やかに減少した。

C_{max}および血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量に比例して増加した。



2. 反復経口投与

健康成人男子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。



高齢者における血漿中濃度²³⁾²⁴⁾

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1日1回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6例²³⁾に比べて最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は1.8倍、C_{max}は2.1倍、AUC_{0-∞}は5.1倍、T_{1/2}は2.2倍大きかった²⁴⁾。

	T _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0-∞} (ng・時間/mL)
高齢者(n=7)	1.5±0.5	164.1±93.7	4.6±1.7	1337.8±577.6
健康成人(n=6)	0.8±0.3	76.2±29.7	2.06±1.18	259±218

Mean±S.D.

肝機能障害患者における血漿中濃度[外国人データ]²⁵⁾

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倍有意に大きかった。

	T _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0-∞} (ng・時間/mL)
肝硬変患者(n=8)	0.69±0.54	499±215**	9.91±7.57 ¹⁾	4203±3773*
健康成人(n=8)	0.72±0.42	250±57	2.15±0.25	788±279

Mean±S.D., 1)のみn=7
*:p<0.05 **:p<0.01
(Mann-Whitney U検定)

慢性腎機能障害患者における血漿中濃度[外国人データ]²⁶⁾

慢性腎障害を有する患者16例(クレアチニンクリアランス0~47mL/分)にゾルピデム酒石酸塩錠10mgを20分間静脈内持続注入したところ、健康成人に比べてβ相での分布容量(Vd_β)のみ有意に大きかった。

	投与量 (mg)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0-∞} (ng・時間/mL)	Vd _β (L/kg)	Cl (L/時間/kg)
腎障害患者(n=16)	10	2.8±0.4	717±143 ¹⁾	0.72±0.07*	0.30±0.08
健康成人(n=20)	8	1.7±0.1	483±57	0.54±0.02	0.26±0.03

Mean±S.E.M., 1)8mgに換算
*:p<0.05
(Mann-Whitney U検定)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)(一部抜粋)

重篤な肝障害のある患者

[代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

【使用上の注意】(一部抜粋)

●慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

高齢者(「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)

肝障害のある患者(「禁忌」及び「薬物動態」の項参照)

腎障害のある患者[排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)

透析患者における血漿中濃度[外国人データ]²⁷⁾

週3回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日間反復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、血中での蓄積は認められなかった。

	T _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0-∞} (ng・時間/mL)
単回投与(n=11*)	1.7±1.0	172±96	2.4±1.3	796±527
反復投与(n=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.

分布

1. 乳汁中移行(ヒト)[外国人データ]²⁸⁾

授乳中の婦人5例にゾルピデム酒石酸塩錠20mgを夕食30分後に経口投与したとき、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。

2. 脳への移行(ラット)²⁹⁾

ラットに¹⁴C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濃度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。

3. 胎盤・胎児への移行(ラット)³⁰⁾

妊娠18日目のラットに¹⁴C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すべての胎児組織内放射能濃度が、48時間後には羊水を除くすべての組織内放射能濃度が検出限界以下となった。

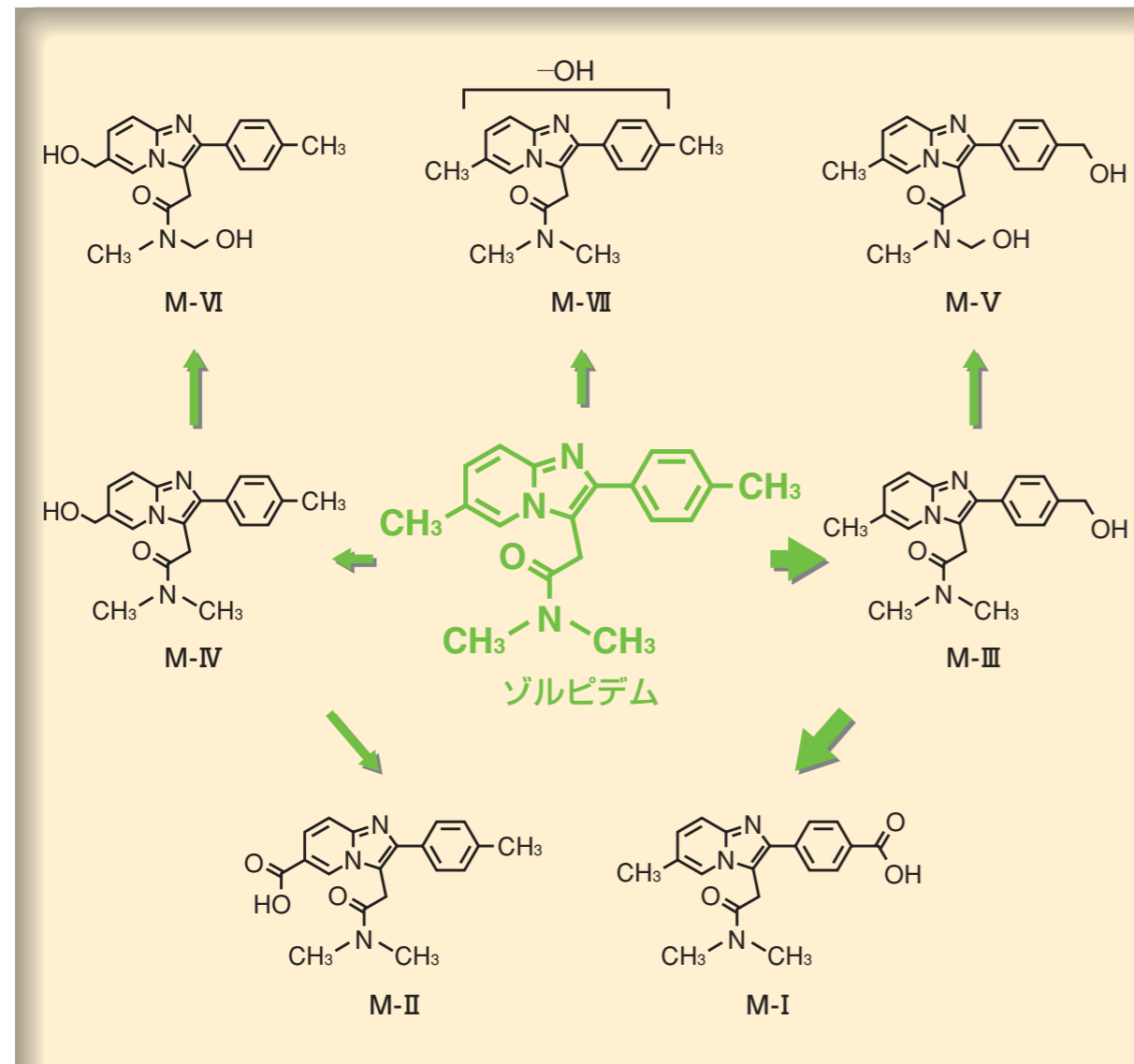
4. 血漿蛋白結合率(ヒト)³¹⁾

ヒトにゾルピデム酒石酸塩錠10mgを経口投与した後の*in vivo*での血漿蛋白結合率は、96.0~96.3%であった。

代謝

1. 推定代謝経路(ラット、サル、ヒト)[海外データ]^{32)~35)}

ラット、サル、ヒトに¹⁴Cゾルピデム酒石酸塩を投与して代謝物を単離、同定し、代謝経路を推定したところ、ゾルピデムは主に4種の経路で代謝されたと考えられた。①フェニル基上のメチル基が水酸化されてM-IIIとなり、さらに酸化されてカルボン酸体のM-Iに至る経路、②イミダゾピリジン環上のメチル基が酸化されてM-IVとなり、さらに酸化されてカルボン酸体のM-IIに至る経路、③生成したM-III、M-IVのアミド窒素上のメチル基が水酸化されM-V、M-VIに至る経路、④芳香環の1つが水酸化されてM-VIIに至る経路であり、動物、ヒトともに①が主代謝経路であり、未変化体としての排泄は無視しうる程度であった。

2. 肝代謝酵素[海外データ]³⁶⁾³⁷⁾

ゾルピデムはヒト肝ミクロゾームのチトクロームP450により代謝され、CYP3A4、CYP2C9、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C19が関与していることが明らかであった³⁶⁾。

各酵素の寄与率は、CYP3A4が61%、CYP2C9が22%、CYP1A2が14%、CYP2D6およびCYP2C19はいずれも3%以下と推定された³⁷⁾。

排泄

1. 尿中および糞中への排泄[外国人データ]³⁸⁾

健康成人3例に¹⁴Cゾルピデム酒石酸塩を20.2mg単回経口投与したときの放射能の尿中、糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の55.8%、36.5%であった。

2. 単回投与²³⁾

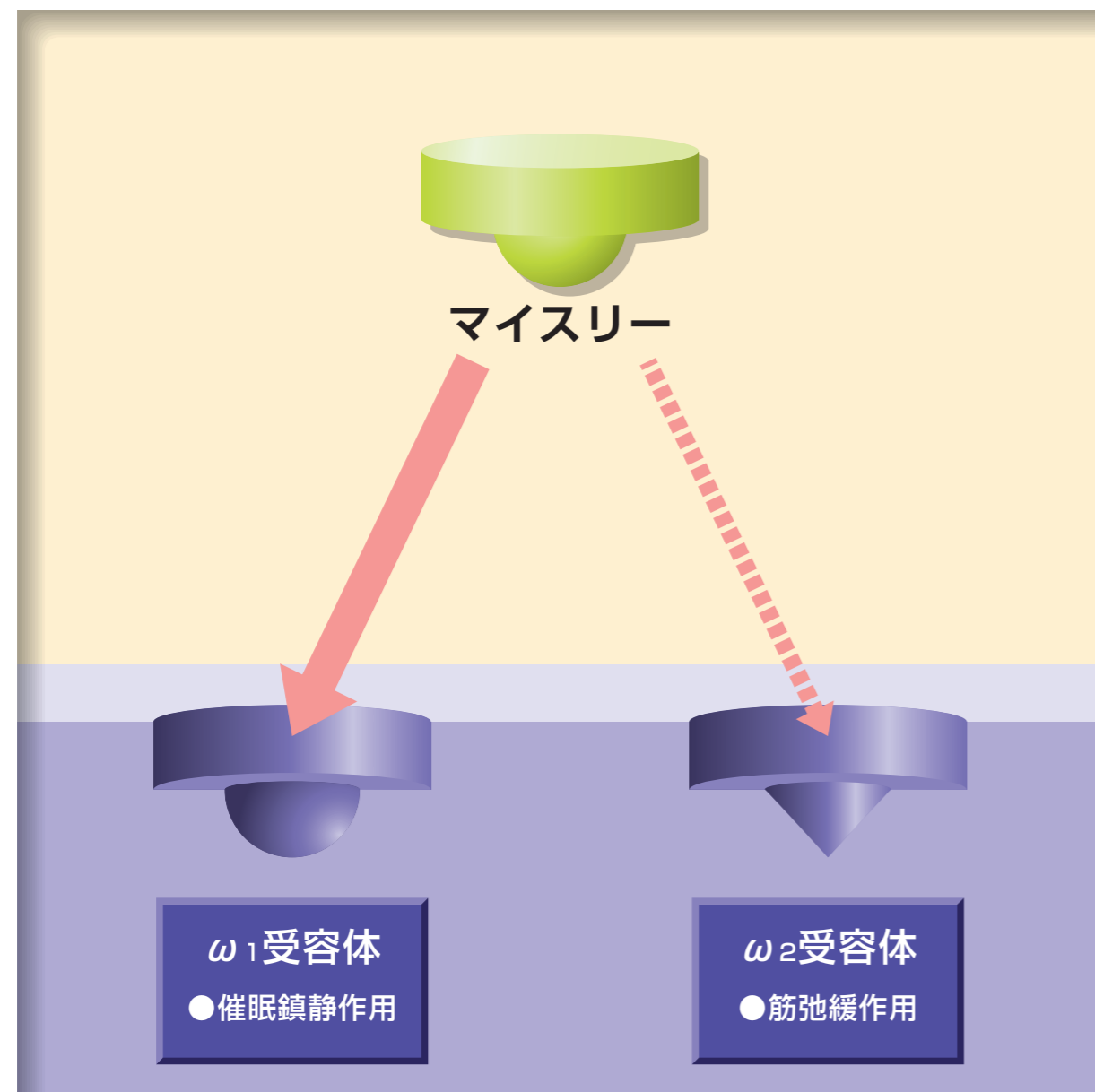
健康成人男子6例にゾルピデム酒石酸塩錠2.5~10mgを空腹時に単回経口投与したところ、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は、いずれの投与量でも投与量の0.5%以下であった。

3. 反復投与²³⁾

健康成人男子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および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。

作用機序

マイスリーは、中枢神経系のGABA-ベンゾジアゼピン受容体複合体のサブタイプである ω_1 受容体に選択的に結合する(*in vitro*)ことで、催眠鎮静作用を示すと考えられる。



参考

中枢のGABA-ベンゾジアゼピン受容体複合体には ω_1 受容体、 ω_2 受容体の2つのサブタイプがある。これらの受容体の脳内分布は異なり、 ω_1 受容体は小脳、嗅球、淡蒼球などに多く分布し主に催眠鎮静作用に、 ω_2 受容体は脊髄、海馬、線条体などに多く分布し主に筋弛緩作用に深く関与している。

監修:久留米大学医学部 精神神経科 教授 内村 直尚

ω_1 受容体に対する作用選択性(*in vitro*)¹⁾

ゾルピデム酒石酸塩は ω_1 受容体の多い小脳で最も高い親和性を示し、 ω_2 受容体が混在する大脳では若干弱い親和性を示したが、 ω_2 受容体の多い脊髄に対しては弱い親和性しか示さず、ゾルピデム酒石酸塩は、 ω_1 受容体を選択的に作用することが示唆された。



Ki:阻害定数。数値が小さいほど、受容体に対する親和性が高い。

【試験方法】

雄性Wistar系ラットを断頭後、小脳、大脳皮質および脊髄を摘出して作製した細胞膜標本に、ゾルピデム酒石酸塩と³H diazepamを加え、結合阻害作用をKi値によって検討。

GABA受容体サブユニットに対する親和性(*in vitro*)

● ω_1 受容体、 ω_2 受容体における親和性①³⁹⁾

ω_1 および ω_2 受容体それぞれの薬理学的特性を示すサブユニットの組合せの1つである $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ および $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ に対する親和性を検討したところ、ゾルピデムは $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ に対して高い親和性を示した。

サブユニット	ゾルピデム	ゾピクロン	トリアゾラム
IC ₅₀ 値 (nM)			
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$ (ω_1 受容体)	46.3	104	1.5
$\alpha_5\beta_2\gamma_2$ (ω_2 受容体)	≥10000	119	1.4
IC ₅₀ 比*	≥216	1.1	0.9

*): $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ に対するIC₅₀値/ $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ に対するIC₅₀値 (n=3~6)

IC₅₀:リガンドの結合を50%阻止するのに要する濃度の単位 (nM)。数値が小さいほど受容体に対する親和性が高い。

【試験方法】

ラット細胞から得た $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ または $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ サブユニットをトランスフェクト(再構築)されたヒト細胞膜標本に、各薬剤と³H flumazenilを加えて、³H flumazenilの結合能に対する各薬剤の作用を検討。

● ω_1 受容体、 ω_2 受容体における親和性②⁴⁰⁾

ω_1 および ω_2 受容体の4種類の受容体に対する親和性を検討したところ、ゾルピデムは ω_1 受容体である $\alpha_1\beta_1\gamma_2$ に対して高い親和性を示した。また、 ω_2 受容体である $\alpha_5\beta_1\gamma_2$ に対しては低い親和性を示した。

サブユニット	ゾルピデム	フルニトラゼパム	トリアゾラム		
Ki値 (nM)	ω_1 受容体	$\alpha_1\beta_1\gamma_2$	111.9±17.0	11.5±1.6	1.8±0.4
		$\alpha_2\beta_1\gamma_2$	760.6±88.3	5.2±0.4	1.2±0.2
	ω_2 受容体	$\alpha_3\beta_1\gamma_2$	2149.5±492.3	15.7±3.6	3.0±0.7
		$\alpha_5\beta_1\gamma_2$	25846.1±2150.5	5.5±0.4	1.2±0.3

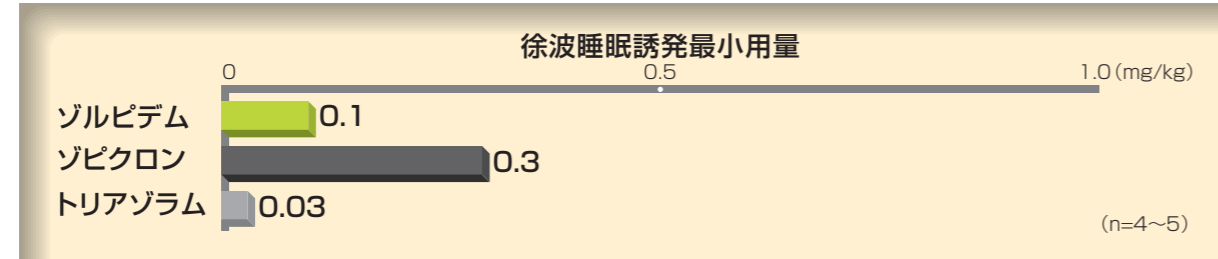
Mean±S.E.M. (n=3)

【試験方法】

ヒト胎児脳から得た各サブユニットをトランスフェクトされたHEK293細胞に、各薬剤と³H flumazenilを加えて、³H flumazenilの結合能に対する各薬剤の結合阻害作用をKi値によって検討。

催眠作用(ラット)⁴¹⁾⁴²⁾

ゾルピデム酒石酸塩(以下ゾルピデム)は0.1mg/kg以上の腹腔内投与で脳波を高振幅徐波化させ、徐波睡眠を誘発した。

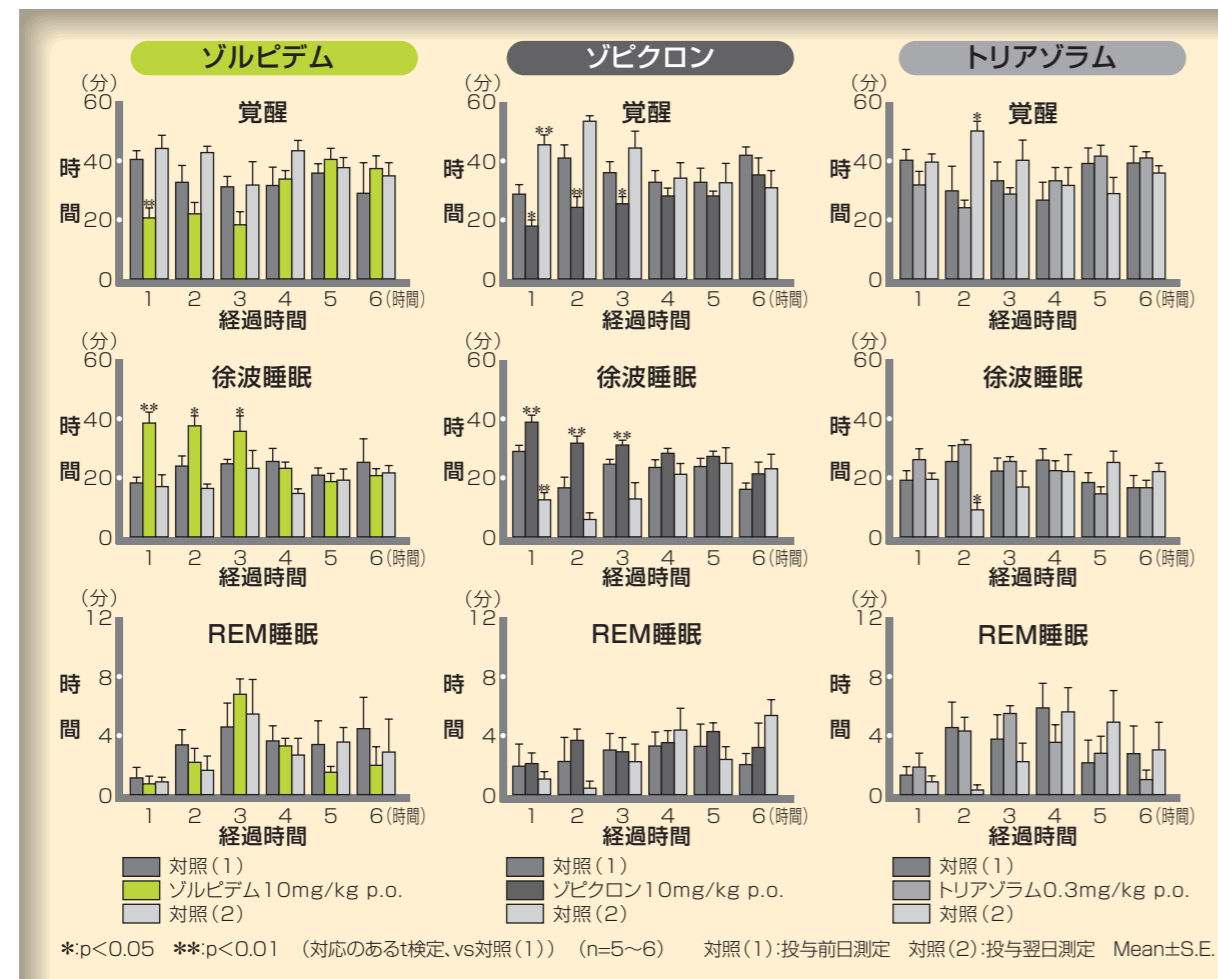


【試験方法】

人工呼吸下でアルクロニウムによって不動化し脳波測定用の電極を植え込んだ雄性Sprague Dawley系ラットに、各薬剤を腹腔内投与。脳波を記録し、ラットのS.M.(感覚運動野)における作用を検討。

睡眠-覚醒サイクルに対する影響(ラット)⁴³⁾⁴⁴⁾

ゾルピデム酒石酸塩(以下ゾルピデム)は10mg/kgの経口投与で、徐波睡眠を有意に増加させ、覚醒時間を減少させたが、REM睡眠に対しては影響しなかった。投与翌日は投与前日とほぼ同じ状態に回復した。



【試験方法】

脳波測定用の電極を植え込んだ雄性Sprague Dawley系ラットに、各薬剤を経口投与。脳波を記録し、ラットの睡眠-覚醒サイクルに及ぼす影響を検討。

中枢神経系に対する作用(鎮静、抗痙攣、筋弛緩作用)(マウス)²⁾

マウスを用いて、ゾルピデム酒石酸塩の鎮静、抗痙攣、筋弛緩作用を検討したところ、ゾルピデムは鎮静作用を示す量の4倍の用量で抗痙攣作用、11倍の用量で筋弛緩作用を示した。

作用	試験項目	ED ₅₀ 値 (mg/kg)
鎮静作用	自発運動	8.4
抗痙攣作用	電気ショック	33.1
筋弛緩作用	traction	92.4

ED₅₀:薬物が50%の作用を示すのに必要な用量。

(n=6~10)

【試験方法】

雄性ICR系マウスに、ゾルピデム酒石酸塩を経口投与し、鎮静作用(マウスの運動性を指標)、抗痙攣作用(電気ショック後の強直性痙攣発現の有無を指標)、筋弛緩作用(スチール線にマウスを両前足で懸垂させると素早くスチール線に両後足をかけ、さらに前進するという反応の有無を指標)を検討。

一般症状および行動³⁾

10mg/kgの経口投与で、一般症状において腹臥姿勢、ふらつき歩行および常同行動を示し、また100mg/kgの経口投与で側臥姿勢、自発運動減少、眼瞼下垂、触反応低下、筋弛緩および体温低下を示し、さらに群居行動を消失させた(ラット)。

中枢および体性神経系³⁾

10mg/kg以上の経口投与で体温を低下させ(ラット)、32mg/kg以上の経口投与で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(マウス)、条件回避反応の回避率を減少させた(ラット)。10mg/kgの静脈内投与で脊髄反射に作用を示さなかった(ネコ)。また、 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増強作用を示した(*in vitro*)。0.25%の点眼投与で角膜反射において局所麻酔作用を示さなかった(モルモット)。

自律神経系および平滑筋³⁾

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(*in vitro*)。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または停止を示した(*in vitro*)。100mg/kgの経口投与で瞳孔径に明らかな作用を示さなかった(ウサギ)。

呼吸および循環器系³⁾

1mg/kgの経口投与で心拍数の増加および嘔吐を示した(覚醒イヌ)。また、10mg/kg以上の経口投与で血圧低下を、100mg/kgの経口投与でアセチルコリン降圧反応の抑制およびアドレナリン昇圧反応の増強傾向を示した(覚醒ラット)。一方、0.1mg/kg以上の静脈内投与で呼吸数の減少傾向および大腿動脈血流量の増加傾向を示し、1mg/kgの静脈内投与では降圧および心拍数の減少を示し、5例中1例が死亡した(麻酔イヌ)。 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および心拍数の減少を示した(*in vitro*)。1mg/kgの静脈内投与で心電図に作用を示さなかった(麻酔イヌ)。

消化器系³⁾

100mg/kgの経口投与で胃腸管内輸送能を抑制した(ラット)が、1mg/kgの経口投与で生体位胃腸管運動には明らかな作用を示さなかった(覚醒イヌ)。

水および電解質代謝³⁾

100mg/kgの経口投与で尿量、尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- および尿酸排泄量に明らかな作用を示さなかった(ラット)。

血管系³⁾

100mg/kgの経口投与で出血時間(マウス)および血小板凝集(ウサギ)に作用を示さなかった。

単回投与毒性⁴⁵⁾

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。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		
	雄	雌	サル
経口	695	1030	>2000
腹腔内	610	580	—

反復投与毒性⁴⁵⁾

ラットおよびカニクイザル(6,31,156mg/kg)を用いて13週間および52週間経口投与試験を実施し亜急性、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、軽度な肝臓の体重比重量増加等、156mg/kgで過度の中枢抑制によると思われる死亡例の増加、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。

生殖発生毒性⁴⁵⁾

●繁殖試験

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

●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以上で体重の低下、125mg/kgで波状肋骨の発現増加が認められた。しかし、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。

●周産期および授乳期投与試験

ラットでの周産期および授乳期投与試験(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で出産児数、出生時体重の減少等がみられたほか、親の加害行為による生存率低下がみられた。以上より、ラットにおける無毒性量は、母動物では5mg/kg、出生児では25mg/kgと推定された。

その他の特殊毒性⁴⁵⁾

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。

2. 抗原性

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

3. 変異原性

サルモネラ菌およびマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス小核試験およ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、ゾルピデムは変異原性を示さなかった。

4. がん原性

ラット(5,22.5,100mg/kg)に104ないし109週間、マウス(5,22.5,100mg/kg)に100週間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。

製剤の安定性⁴⁶⁾

■ 製剤の各種条件下における安定性

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℃	PTP包装および瓶包装	36カ月	変化なし
加速試験	40℃・75%RH	PTP包装および瓶包装	6カ月	変化なし

試験項目: 外観、確認試験、崩壊試験、定量、溶出試験(pH6.5リン酸塩緩衝液:100回転)、薄層クロマトグラフ法
別に、25℃48カ月保存品について、溶出試験(2液:50回転)および類縁物質試験を実施した結果問題を認めなかった。

PTP包装: ポリ塩化ビニル・アルミニウム箔包装

瓶包装: ポリエチレン瓶(栓付き)

包装

錠 5 mg: 100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)、1,000錠(バラ)

錠 10mg: 100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)、1,000錠(バラ)

承認番号

錠 5 mg:21200AMZ00560
錠 10mg:21200AMZ00561

承認年月日

錠 5 mg:2000年9月22日
錠 10mg:2000年9月22日

薬価基準収載年月日

錠 5 mg:2000年11月17日
錠 10mg:2000年11月17日

販売開始年月日

錠 5 mg:2000年12月13日
錠 10mg:2000年12月13日

国際誕生年月日

1987年6月9日

投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第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。

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。

●製造販売

名称:アステラス製薬株式会社
住所:東京都中央区日本橋本町2-5-1

●販売提携

名称:サノフィ株式会社
住所:東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

主要文献

- 1) 佐藤 壽ほか:社内報告書 (DIR000019)
- 2) 佐藤 壽ほか:社内報告書 (DIR000020)
- 3) 本坊敏保:社内報告書 (DIR000027)
- 4) Wilkinson C. J. : J. Clin. Psychiatry **56** (7) 309, 1995 [MYS00192]
- 5) Coupez J. M. : 社内報告書 (DIR000017)
- 6) Villikka K. et al: Clin. Pharmacol. Ther. **62** (6) 629, 1997 [MYS00249]
- 7) 工藤義雄ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 3, 1993 [MYS00103]
- 8) 風祭 元ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 23, 1993 [MYS00104]
- 9) 工藤義雄ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 57, 1993 [MYS00106]より一部改変
- 10) 筒井末春ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 101, 1993 [MYS00108]より一部改変
- 11) 工藤義雄ほか:臨床医薬 **9** (1) 79, 1993 [MYS00099]
- 12) 筒井末春ほか:臨床医薬 **9** (2) 387, 1993 [MYS00102]
- 13) 筒井末春ほか:臨床医薬 **16** (5) 649, 2000 [MYS00466]
- 14) 北守 茂ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 121, 1993 [MYS00109]
- 15) 古田寿一ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 149, 1993 [MYS00111]
- 16) 八木剛平ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 167, 1993 [MYS00112]
- 17) 松岡幸彦ほか:社内報告書 (DIR000025)
- 18) 片山宗一ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 137, 1993 [MYS00110]
- 19) 筒井末春ほか:臨床と研究 **70** (5) 1591, 1993 [MYS00114]
- 20) 山田通夫ほか:臨床医薬 **9** (Suppl.2) 179, 1993 [MYS00113]
- 21) アステラス製薬株式会社 育薬研究所 市販後調査センター: 新薬と臨牀 **54** (10) 1261, 2005 [MYS00828]
- 22) Nakajima T. et al: Life Sci. **67** (1) 81, 2000 [MYS00491]
- 23) 工藤義雄ほか:臨床医薬 **6** (4) 651, 1990 [MYS00097]より一部改変
- 24) 本間 昭ほか:社内報告書 (DIR000024)
- 25) Bercoff E. et al:社内報告書 (DIR000015)
- 26) Bouchet J. L. et al:社内報告書 (DIR000016)
- 27) Fillastre J. P. et al:社内報告書 (DIR000018)
- 28) Pons G. et al: Eur. J. Clin. Pharmacol. **37** (3) 245, 1989 [MYS00032]
- 29) Garrigou D. et al:社内報告書 (DIR000013)
- 30) 石橋光治ほか:薬物動態 **8** (4) 437, 1993 [MYS00119]
- 31) 石橋光治ほか:薬物動態 **8** (4) 445, 1993 [MYS00120]
- 32) 橋本知子ほか:社内報告書 (DIR060011)
- 33) Mas-Chamberlain C. et al:社内報告書 (DIR060012)
- 34) Vajta S. et al:社内報告書 (DIR060013)
- 35) Warrington S. J. et al:社内報告書 (DIR000014)
- 36) Pichard L. et al: Drug Metab. Dispos. **23** (11) 1253, 1995 [MYS00199]
- 37) Moltke L. L. et al: Br. J. Clin. Pharmacol. **48** (1) 89, 1999 [MYS00346]
- 38) Warrington S. J. et al:社内報告書 (DIR000022)
- 39) Faure-Halley C. et al: Eur. J. Pharmacol. **246** (3) 283, 1993 [MYS00095]
- 40) Hadingham K. L. et al: Mol. Pharmacol. **43** 970, 1993 [MYS00606]
- 41) Depoortere H.:社内報告書 (DIR000002)
- 42) Depoortere H.: Le traitement du signal en électrophysiologie expérimentale et clinique du système nerveux central, ed by Court L. et al. Commissariat à l'Energie Atomique, 427, 1986 (DIR000006)
- 43) Depoortere H.:社内報告書 (DIR000004)
- 44) Depoortere H.:社内報告書 (DIR060015)
- 45) 福原良文:社内報告書 (DIR000026)
- 46) 安田 勉ほか:社内報告書 (DIR060016)