

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 「クニヒロ」

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「クニヒロ」

Zolpidem Tartrate Tablets 5 mg 「KUNIHIRO」

Zolpidem Tartrate Tablets 10mg 「KUNIHIRO」

剤形	割線入りのフィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	向精神薬、習慣性医薬品(注意－習慣性あり) 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	錠 5mg :1 錠中 ゾルピデム酒石酸塩 (日局) 5mg 含有 錠 10mg :1 錠中 ゾルピデム酒石酸塩 (日局) 10mg 含有		
一般名	和名 : ゾルピデム酒石酸塩 洋名 : Zolpidem Tartrate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		錠 5mg	錠 10mg
	製造販売承認年月日	2012年2月15日	2012年2月15日
	薬価基準収載年月日	2015年3月25日	2015年3月25日
	発売年月日	2015年6月22日	2015年6月22日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元 : 皇漢堂製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先	TEL:		
問い合わせ窓口	皇漢堂製薬株式会社 学術担当 TEL : 0120-023-706 FAX : 06-6482-7492 受付時間 平日9:00~17:00 (土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.kokando.co.jp/medical_personnel.html		

本 IF は 2024 年 3 月改訂(第 1 版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要-日本病院薬剤師会-

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)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性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、製薬企業の医薬品情報担当者(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1988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、医薬品の適性使用のための情報、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目17
1. 開発の経緯	1. 警告内容とその理由
2. 製品の治療学的特性	2. 禁忌内容とその理由
3. 製品の製剤学的特性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5. 重要な基本的注意とその理由
6. RMP の概要	6. 特定の背景を有する患者に関する注意
II. 名称に関する項目2	7. 相互作用
1. 販売名	8. 副作用
2. 一般名	9. 臨床検査結果に及ぼす影響
3. 構造式又は示性式	10. 過量投与
4. 分子式及び分子量	11. 適用上の注意
5. 化学名(命名法)又は本質	12. その他の注意
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	IX. 非臨床試験に関する項目21
III. 有効成分に関する項目3	1. 薬理試験
1. 物理化学的性質	2. 毒性試験
2. 有効成分の各種条件下における安定性	X. 管理的事項に関する項目22
3. 有効成分の確認試験法、定量法	1. 規制区分
IV. 製剤に関する項目4	2. 有効期間
1. 剤型	3. 包装状態での貯法
2. 製剤の組成	4. 取扱い上の注意点
3. 添付溶解液の組成及び容量	5. 患者向け資材
4. 力価	6. 同一成分・同効薬
5. 混入する可能性のある夾雑物	7. 国際誕生年月日
6. 製剤の各種条件下における安定性	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
7. 調製法及び溶解後の安定性	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
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
9. 溶出性	11. 再審査期間
10. 容器・包装	12. 投与期間制限医薬品に関する情報
11. 別途提供される資材類	13. 各種コード
12. その他	14. 保険給付上の注意
V. 治療に関する項目10	XI. 文献24
1. 効能又は効果	1. 引用文献
2. 効能又は効果に関連する注意	2. その他の参考文献
3. 用法及び用量	XII. 参考資料25
4. 用法及び用量に関連する注意	1. 主な外国での発売状況
5. 臨床成績	2. 海外における臨床支援情報
VI. 薬効薬理に関する項目12	XIII. 備考26
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	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
2. 薬理作用	2. その他の関連資料
VII. 薬物動態に関する項目13	
1. 血中濃度の推移	
2. 薬物速度論的パラメータ	
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
4. 吸収	
5. 分布	
6. 代謝	
7. 排泄	
8. トランスポーターに関する情報	
9. 透析等による除去率	
10. 特定の背景を有する患者	
11. その他	

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、非ベンゾジアゼピン系に分類され、 ω_1 受容体に選択的に作用する薬剤であり、本邦では 2000 年に上市され、不眠症への比較的短期の睡眠導入剤として使用されている。

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「ZJ」及びゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「ZJ」は、ザイダスファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、規格及び試験方法、加速試験及び生物学的同等性試験を実施した。2012 年 2 月にゾルピデム酒石酸塩を主成分とする後発医薬品として承認され、2012 年 6 月に発売した。2015 年 3 月にザイダスファーマ株式会社から皇漢堂製薬株式会社に製造販売承認が承継され、販売名を変更(「ZJ」→「クニヒロ」)した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ω_1 受容体に選択的に作用する比較的短期の睡眠導入剤である日本薬局方ゾルピデム酒石酸塩錠の後発医薬品である。
- (2) 反復投与しても依存性が形成されにくい。
- (3) 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料、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料	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

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」

(2) 洋名

Zolpidem Tartrate Tablets 5mg 「KUNIHIRO」

Zolpidem Tartrate Tablets10mg 「KUNIHIRO」

(3) 名称の由来

「有効成分の一般的名称」+「剤形」+「含量」+「屋号」

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)

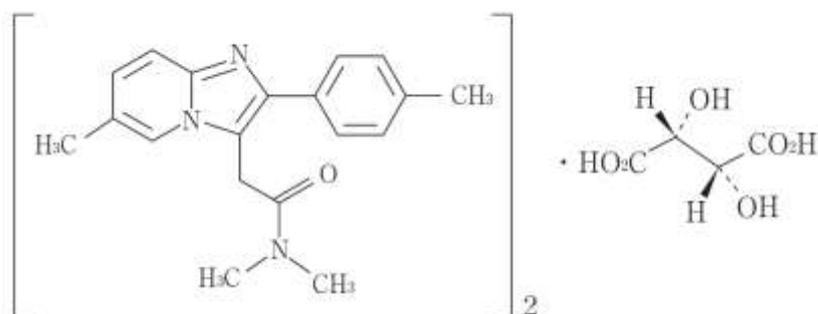
Zolpidem Tartrate(JAN)

Zolpidem(INN)

(3) ステム

催眠鎮静剤、ゾルピデム誘導体：-pidem

3. 構造式又は示性式



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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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¹⁾。

(2) 溶解性

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¹⁾。

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

溶解度(37°C)²⁾

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³⁾。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 190°C(分解)³⁾

(5) 酸塩基解離定数

解離定数(25°C)²⁾

pKa₁:2.84(カルボキシル基 滴定法)

pKa₂:3.96(カルボキシル基 滴定法)

pKa: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 [α]²⁰_D : 約+1.8°(1g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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)¹⁾

- (1) ドラーゲ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)¹⁾

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	ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」	ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」
剤形	割線入りフィルムコーティング錠	割線入りフィルムコーティング錠
色	淡いだいだい色	淡いだいだい色
外形		
直径 (mm)	6.6mm	8.6mm
厚さ (mm)	2.6mm	3.2mm
質量 (mg)	90mg	180mg

(3) 識別コード

販売名	ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」	ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」
識別コード	KSK311	KSK317
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名	ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」	ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」
有効成分 (1 錠中)	日局ゾルピデム酒石酸塩 5mg	日局ゾルピデム酒石酸塩 10mg
添加物	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、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	

(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

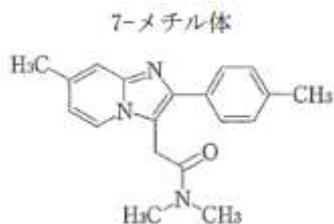
該当しない

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¹⁾。



[1]

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

PTP包装品及びバラ包装品は、加速条件下で6ヵ月間安定であり、最終包装形態で保存すれば室温で市場流通期間中少なくとも3年間は品質の安定な製剤であると推定された。⁴⁾

	保存条件	包装形態	試験項目	結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH 6ヵ月	・PTP包装品 ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔、紙箱 ・バラ包装品 高密度ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、紙箱	・性状 ・確認試験 ・含量均一性 ・溶出性 ・含量	いずれの試験項目とも規格に適合し、変化は認められなかった。

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

(1)溶出挙動における類似性

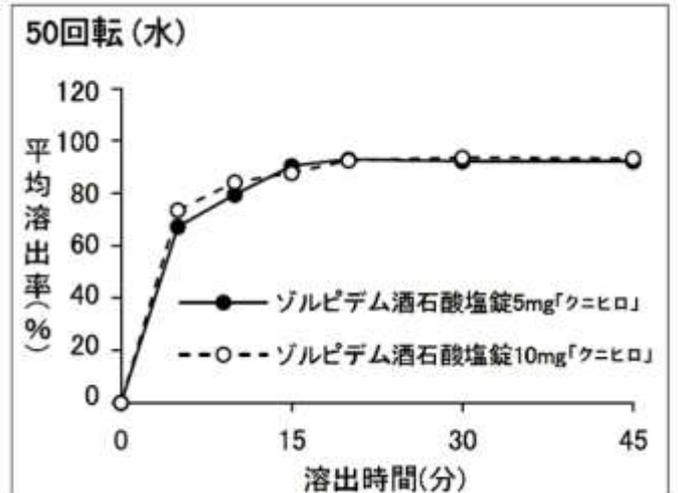
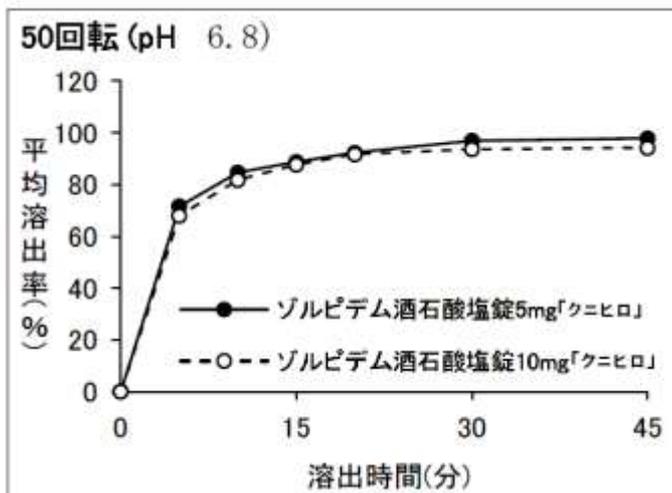
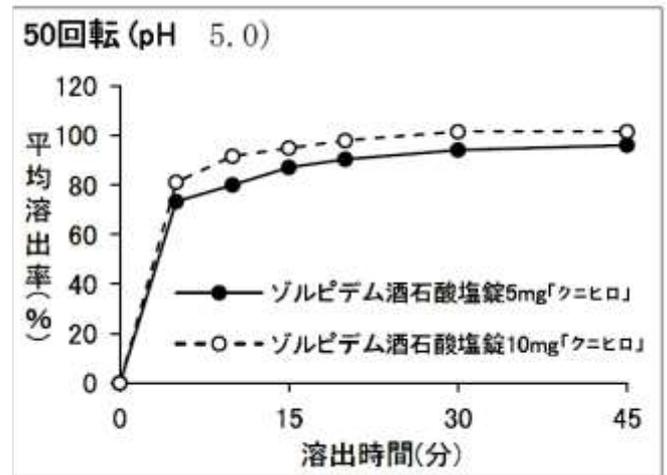
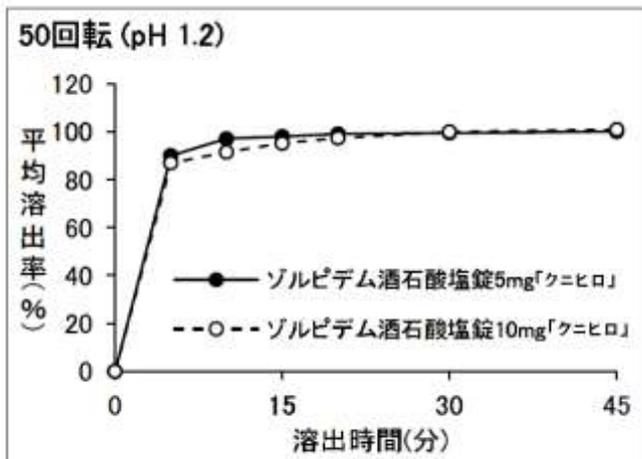
1) ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」

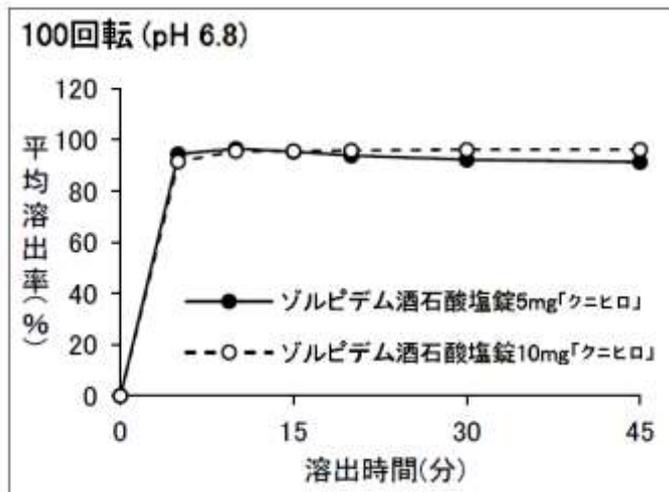
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」(試験製剤)と標準製剤(ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」)の溶出挙動の同等性を評価した結果、溶出曲線及び試験結果から、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

試験方法	日本薬局方 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	pH 1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
		pH 5.0	薄めたMcIlvaine緩衝液	
		pH 6.8	日本薬局方 溶出試験第2液	
水		日本薬局方精製水		
回転数	50回転(pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8, 水),100回転(pH 6.8)			

判定基準

平均溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH 5.0	
	pH 6.8	
	水	
100 回転	pH 6.8	
個々の溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	個々の溶出率が、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ を超えるものがない。
	pH 5.0	
	pH 6.8	
	水	
100 回転	pH 6.8	





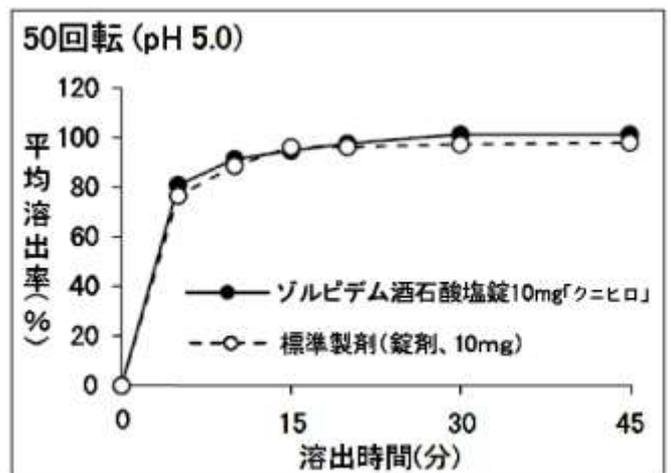
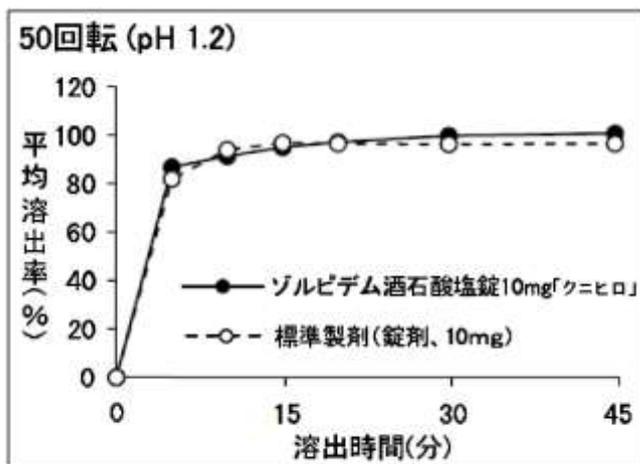
2)ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」

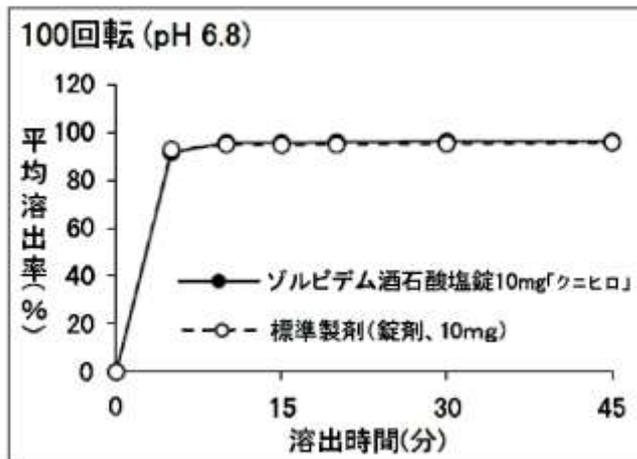
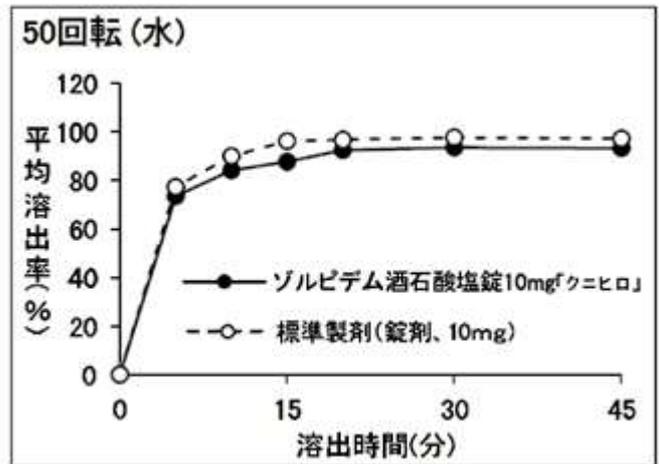
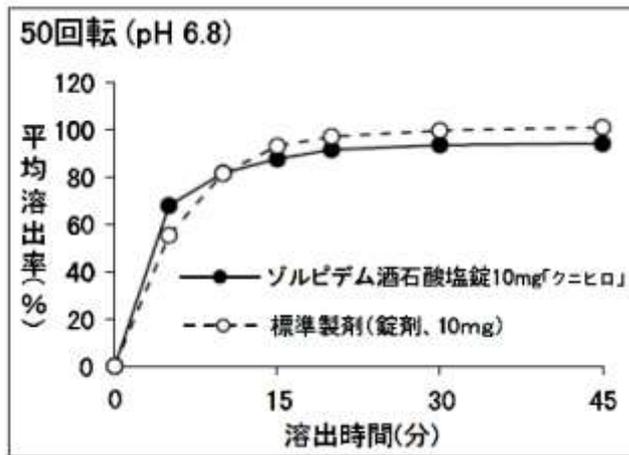
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」と標準製剤(錠剤、10mg)の溶出挙動の類似性を評価した結果、溶出曲線及び試験結果から、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

試験方法	日本薬局方 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	pH 1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
		pH 5.0	薄めたMcIlvaine緩衝液	
		pH 6.8	日本薬局方 溶出試験第2液	
水		日本薬局方精製水		
回転数	50回転(pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8, 水),100回転(pH 6.8)			

判定基準

平均溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH 5.0	
	pH 6.8	
	水	
100 回転	pH 6.8	





(2) 公的溶出試験への適合性

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」及びゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」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。⁵⁾

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

22. 包装

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」： 100 錠 (PTP: 10 錠×10)
 1000 錠 (PTP: 10 錠×100)
 1000 錠 (バラ)
 ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」： 100 錠 (PTP: 10 錠×10)
 1000 錠 (PTP: 10 錠×100)
 1000 錠 (バラ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP製品：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔
 バラ製品：高密度ポリエチレン(ボトル)、ポリプロピレン(キャップ)

11. 別途提供される資料類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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)

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

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。

(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]

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第Ⅱ相用量探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、ゾルピデム酒石酸塩(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 $p<0.01$)⁶⁾。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⁶⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.2 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、ゾルピデム酒石酸塩 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」以上の改善率はゾルピデム酒石酸塩群で 65.6% (42 例/64 例)、Nitrazepam 群で 52.2% (35 例/67 例) であり、U 検定でゾルピデム酒石酸塩群が有意に優った ($p < 0.05$)⁷⁾。

副作用発現率は、ゾルピデム酒石酸塩群で 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⁷⁾。

17.1.3 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、ゾルピデム酒石酸塩 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」以上の改善率はゾルピデム酒石酸塩群で 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⁸⁾。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、ゾルピデム酒石酸塩群の 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、ゾルピデム酒石酸塩群で 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⁸⁾。

17.1.4 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、ゾルピデム酒石酸塩 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」以上の改善率はゾルピデム酒石酸塩群で 67.9% (142 例/209 例)、Zopiclone 群で 61.6% (135 例/219 例) であった⁹⁾。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、ゾルピデム酒石酸塩群の 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、ゾルピデム酒石酸塩群で 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 ($p < 0.01$)⁹⁾。

注) ゾルピデム酒石酸塩の承認された用法及び用量は「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。

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

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬:ゾピクロン、エスゾピクロン

注意:関連のある化合物の効能・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

18. 薬効薬理

18.1 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^{10),11)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 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¹²⁾、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^{12),13),14),15),16)}。

18.3 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^{17),18),19),20)}。

18.4 動物の脳波に対する作用

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^{21),22),23)}。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^{24),25)}。ラットにおいて、作用発現は速やかで、持続は短かった²³⁾。

18.5 その他の中枢作用

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²⁶⁾。また、ラットにおいて、抗不安作用を示した²⁷⁾。

18.6 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²⁸⁾。

(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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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²⁹⁾。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²⁹⁾。

単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ

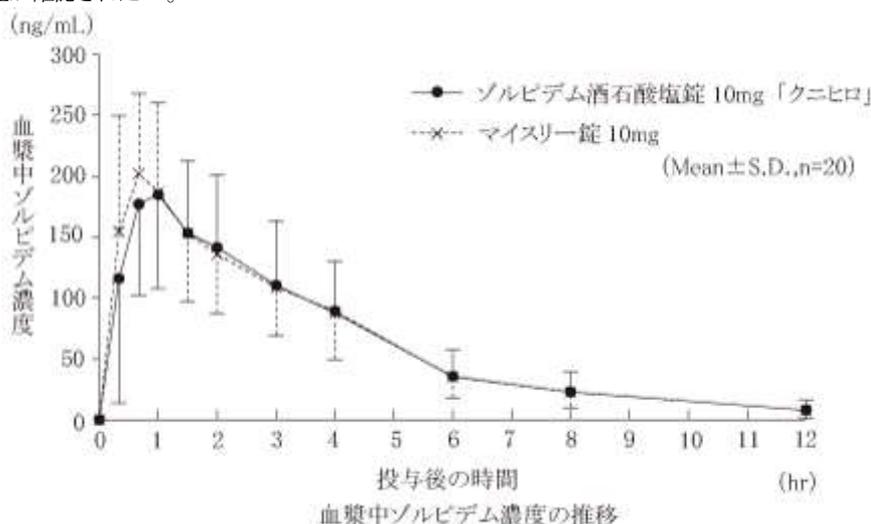
投与量(mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
2.5	0.7±0.3	32.6±9.6	1.78±0.48	96±58
5.0	0.8±0.3	76.2±29.7	2.06±1.18	259±218
7.5	0.9±0.6	102±42	1.86±0.47	330±163
10.0	0.8±0.3	120±73	2.30±1.48	491±474

(Mean±S.D.)

16.1.2 生物学的同等性試験

〈ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」〉

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」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下单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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁰⁾。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」	765.1±326.0	214.8±84.3	1.0±0.8	2.6±0.8
マイスリー錠 10mg	776.6±275.1	223.5±72.1	0.8±0.6	2.5±0.7

(Mean±S.D., n=20)

血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 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。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性試験**〈ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」〉**

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「クニヒロ」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(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」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³¹⁾。

(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****16.2 吸収****16.2.2 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 (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.) に遅延する傾向にあったが、 C_{max} 、AUC ともに大きな差はなかった²⁹⁾。

2) 併用薬の影響**16.7 薬物相互作用****16.7.1 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2)} 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³²⁾。[10.2 参照]

注 2) ゾルピデム酒石酸塩の承認された用法及び用量は「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。

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

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

16.2 吸収

16.2.1 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2)}して求めたバイオアベイラビリティは 66.6%であった³³⁾(外国人データ)。

注 2)ゾルピデム酒石酸塩の承認された用法及び用量は「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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

16.3 分布

16.3.1 乳汁中への移行

授乳中の女性 5 例にゾルピデム酒石酸塩錠 20mg^{注2)}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³⁴⁾(外国人データ)。[9.6 参照]

注 2)ゾルピデム酒石酸塩の承認された用法及び用量は「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。

(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

(6) 血漿蛋白結合率

6.3 分布

16.3.2 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³⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

ゾルピデム酒石酸塩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³⁶⁾。また、ゾルピデム酒石酸塩は肝薬物代謝酵素 CYP3A4 のほか CYP2C9、CYP1A2 など複数の分子種により代謝される^{37),38)}。[10. 参照]

(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

該当資料なし

(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

16.5 排泄

健康成人 6 例にゾルピデム酒石酸塩錠 2.5~10mg^{注2)}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²⁹⁾。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²⁹⁾。

注 2) ゾルピデム酒石酸塩の承認された用法及び用量は「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。

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

「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

慢性腎障害を有する患者 16 例(C_{Lcr}: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2)}したところ、健康成人に比べ 8 相での分布容量(V_{dβ})のみ有意に大きかった³⁹⁾(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³⁹⁾(外国人データ)。[9.2 参照]

16.6.2 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2)}を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 は 5.3 倍大きかった⁴⁰⁾(外国人データ)。[2.2、9.3.1、9.3.2 参照]

肝硬変患者における薬物速度論的パラメータ

対象	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/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)

16.6.3 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、T_{max} で 1.8 倍、AUC で 5.1 倍、t_{1/2} で 2.2 倍大きかった⁴¹⁾。[7.3、9.8 参照]

注 2) ゾルピデム酒石酸塩の承認された用法及び用量は「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。

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]

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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3)}

注 3) 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. その他の注意

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
- (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
該当資料なし
- (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「クニヒロ」 ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」	向精神薬(第三種向精神薬) 習慣性医薬品 ^{注4)} 処方箋医薬品 ^{注5)}
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4)}

注 4) 注意－習慣性あり

注 5) 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. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資料:なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:マイスリー錠 5 mg、マイスリー錠 10mg

同 効 薬:ゾピクロン、エスゾピクロン、トリアゾラム、ニトラゼパム等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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「クニヒロ」	2012年2月15日	22400AMX00350000	2015年3月25日	2015年6月22日
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「クニヒロ」	2012年2月15日	22400AMX00349000	2015年3月25日	2015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

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

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。

13. 各種コード

販売名	容量	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(13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5mg「クニヒロ」	PTP100 錠	1129009F1017	1129009F1343	1217841020101	622178402
	PTP1000 錠			1217841020102	
	バラ 1000 錠			1217841020201	
ゾルピデム酒石酸塩 錠10mg「クニヒロ」	PTP100 錠	1129009F2013	1129009F2340	1217858020101	622178502
	PTP1000 錠			1217858020102	
	バラ 1000 錠			1217858020201	

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方 解説書(廣川書店)
- 2) オレンジブック総合版ホームページ <<http://www.jp-orangebook.gr.jp/>> (2024/6/6 アクセス)
- 3) 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)
- 4) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験)
- 5) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料(溶出性試験)
- 6) 工藤義雄 他:臨床医薬 1993;9(Suppl.2):57-79
- 7) 工藤義雄 他:臨床医薬 1993;9(1):79-105
- 8) 筒井末春 他:臨床医薬 1993;9(2):387-413
- 9) 筒井末春 他:臨床医薬 2000;16(5):649-669
- 10) ラット大脳皮質・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.3)(1)、(2))
- 11) ラット小脳他・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.3)(1))
- 12) 延原健二 他:神経精神薬理 1992;14(2):137-144
- 13) 菅野道 他:神経精神薬理 1993;15(9):589-602
- 14) 中込和幸 他:神経精神薬理 1993;15(9):603-615
- 15) Nakajima, T. et al.:Psychiatry Clin. Neurosci. 2000;54(1):37-40
- 16) Nakajima, T. et al.:Life Sci. 2000;67(1):81-90
- 17) 鈴木牧彦 他:神経精神薬理 1993;15(6):375-389
- 18) 内海光朝 他:神経精神薬理 1994;16(1):45-56
- 19) Isawa, S. et al.:日本神経精神薬理学雑誌 2000;20(2):61-69
- 20) Uchiumi, M. et al.:日本神経精神薬理学雑誌 2000;20(3):123-130
- 21) 佐藤壽 他:ブレインサイエンス 1994;5(3):309-320
- 22) ネコ・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.1)(1)ii)
- 23) ラット・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.1)(1)iii)
- 24) ネコ・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.1)(2)i)
- 25) ラット・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.1)(2)ii)
- 26) マウス・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.2)(1))
- 27) ラット・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.2)(2))
- 28) マウス・薬理作用(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要ホ.1.2)(5))
- 29) 工藤義雄 他:臨床医薬 1990;6(4):651-675
- 30) 皇漢堂製薬株式会社:社内資料(生物学的同等試験)
- 31) 皇漢堂製薬株式会社:社内資料(生物学的同等試験)
- 32) Villikka, K. et al.:Clin. Pharmacol. Ther. 1997;62(6):629-634
- 33) 海外健康成人・バイオアベイラビリティ試験(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要へ.3.3)(2))
- 34) Pons, G. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989;37(3):245-248
- 35) 石橋光治 他:薬物動態 1993;8(4):445-455
- 36) 海外健康成人・薬物動態(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要へ.2.3)(1)、(2))
- 37) Pichard, L. et al.:Drug Metab. Dispos. 1995;23(11):1253-1262
- 38) Moltke, L. L. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1999;48(1):89-97
- 39) 海外慢性腎障害患者・薬物動態(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要へ.3.2)(3))
- 40) 海外肝硬変患者・薬物動態(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要へ.3.2)(2))
- 41) 高齢不眠症患者・薬物動態(マイスリー錠:2002年9月22日承認 申請資料概要へ.3.2)(1))

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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。

注)「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するQ&A について(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 無包装状態での製剤安定性

〈ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「クニヒロ」〉

湿度に対する安定性試験では若干の硬度の低下が見られたが、製品の取り扱い上問題とはならない程度の変化であった。その他の項目については、変化は認められなかった。温度及び光に対する安定性試験では、品質の変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「クニヒロ」〉

湿度に対する安定性評価では若干の硬度の低下が見られたが、製品の取り扱い上問題とはならない程度の変化であった。その他の項目については、変化は認められなかった。温度及び光に対する安定性評価では、品質の変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(2) 粉砕後の安定性

〈ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても、性状(外観)に変化は認められず、含量は規格内であった。

保存条件	性状(外観)		含量(%)	
	開始時	終了時	開始時	終了時
湿度 遮光, 25°C ±2°C / 60% RH ±5%RH 30 日後	淡いだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	99.4	100.6 変化なし
光 60 万 lux・hr 120 万 lux・hr	淡いだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	99.6	97.4 変化なし
		変化なし	99.8	89.5 変化なし

〈ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても、性状(外観)に変化は認められず、含量は規格内であった。

保存条件	性状(外観)		含量(%)	
	開始時	終了時	開始時	終了時
湿度 遮光, 25°C ±2°C / 60% RH ±5%RH 30 日後	淡いだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	98.6	99.7 変化なし
光 60 万 lux・hr 120 万 lux・hr	淡いだいだい色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	100.1	98.0 変化なし
		変化なし	101.0	94.0 変化なし

(3) 割線分割後の安定性

〈ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても、性状(外観)に変化は認められず、含量は規格内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25℃±2℃ / 60% RH±5%RH 30日後	淡いだいだい色のフィルムコーティング錠で分割面は白色であった	変化なし	99.1	100.5 変化なし
光	120万 lux・hr	淡いだいだい色のフィルムコーティング錠で分割面は白色であった	変化なし	100.4	98.1 変化なし

〈ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても、性状(外観)に変化は認められず、含量は規格内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25℃±2℃ / 60% RH±5%RH 30日後	淡いだいだい色のフィルムコーティング錠で分割面は白色であった	変化なし	98.6	99.9 変化なし
光	120万 lux・hr	淡いだいだい色のフィルムコーティング錠で分割面は白色であった	変化なし	101.9	98.8 変化なし

(4) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は「内服薬経管投与ハンドブック第3版」(株)じほう;監修 藤島一郎、執筆 倉田なおみを参考にして実施した。

1) 崩壊懸濁試験

- ① シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ② 約 55 °C に設定した温湯を約 20 mL 採取し、シリンジの筒先をキャップで閉じ、横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ シリンジを手で 水平状態から 90 度 15 往復横転させ、崩壊・懸濁の状況を目視で確認する。
- ④ 崩壊していることが確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊しない場合は、⑤の操作へ進む。

- ⑤ 錠剤の場合、1 錠を乳鉢で細かく破壊したものについて①～ ④ の作業を行う。

この時点にて崩壊・懸濁しない場合、本試験を中止し、簡易懸濁不適とする。

○:投与可能

△:チューブを閉塞する危険性のある崩壊状況

×:投与困難

2) 通過性試験

- ① シリンジからキャップを取り外し、経管チューブに取りつけ、1) の試験で得られた懸濁液を流速約 2~3 mL / 秒で注入し、その通過性を確認する。
- ② 懸濁液を経管チューブ内に全て押し込んだ後、さらに水 40 mL を同じシリンジで採取し、経管チューブ内を洗いこむ。
- ③ 洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物がなければ通過性に問題なしとする。

○:残存物なくチューブ通過

△:残存物がわずかにあるがチューブを通過

×:閉塞してチューブを通過しない

2) 試験結果

製品名	規格	簡易懸濁試験				通過性試験 使用経管チューブ:8 Fr.
		未粉砕		粉砕		
		5分	10分	5分	10分	
ゾルピデム酒石酸塩錠 「クニヒロ」	5 mg	○	—	—	—	○
	10 mg	○	—	—	—	○

上記内容は、本剤の懸濁性及び経管チューブ通過性を検討した結果を示した資料であり、

簡易懸濁法により調製された本剤の臨床上の有効性・安全性の評価は行っておりません。

本剤を簡易懸濁して経管投与される場合は、医療機関の先生方の責任のもとに実施して頂きますようお願いいたします。

2. その他の関連資料

該当資料なし

ソルピデム酒石酸塩錠 5mg/10mg 「クニヒロ」

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

兵庫県尼崎市長洲本通 2 丁目 8 番 27 号