

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

入眠剤

日本薬局方 **ゾルピデム酒石酸塩錠**

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 5mg・10mg「MEIJI」

剤形	フィルムコート錠
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	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 5 mg 含有 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 10 mg 含有
一般名	和名：ゾルピデム酒石酸塩（JAN） 洋名：Zolpidem Tartrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載年月日：2012年6月22日 発売年月日：2012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： 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・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2022年7月改訂(第10版)の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 2
 - (1) 和名 …………… 2
 - (2) 洋名 …………… 2
 - (3) 名称の由来 …………… 2
2. 一般名 …………… 2
 - (1) 和名 (命名法) …………… 2
 - (2) 洋名 (命名法) …………… 2
 - (3) システム …………… 2
3. 構造式又は示性式 …………… 2
4. 分子式及び分子量 …………… 2
5. 化学名 (命名法) …………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 2
7. CAS 登録番号 …………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 3
 - (1) 外観・性状 …………… 3
 - (2) 溶解性 …………… 3
 - (3) 吸湿性 …………… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数 …………… 3
 - (6) 分配係数 …………… 3
 - (7) その他の主な示性値 …………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …………… 4
4. 有効成分の定量法 …………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …………… 5
 - (2) 製剤の物性 …………… 5
 - (3) 識別コード …………… 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …………… 5
2. 製剤の組成 …………… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …………… 5
 - (2) 添加物 …………… 5
 - (3) その他 …………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 7
7. 溶出性 …………… 8
8. 生物学的試験法 …………… 10

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 10
11. 力価 …………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 11
14. その他 …………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 12
2. 用法及び用量 …………… 12
3. 臨床成績 …………… 12
 - (1) 臨床データパッケージ …………… 12
 - (2) 臨床効果 …………… 12
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 12
 - (4) 探索的試験 …………… 12
 - (5) 検証的試験 …………… 12
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 12
 - 2) 比較試験 …………… 12
 - 3) 安全性試験 …………… 12
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 12
 - (6) 治療的使用 …………… 13
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …………… 13
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …………… 13

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 …………… 14
2. 薬理作用 …………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 14
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 15
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 15
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 15
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 15
 - (4) 中毒域 …………… 16
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 16
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 16
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 16
 - (1) 解析方法 …………… 16
 - (2) 吸収速度定数 …………… 16
 - (3) バイオアベイラビリティ …………… 16
 - (4) 消失速度定数 …………… 16

(5) クリアランス	16
(6) 分布容積	16
(7) 血漿蛋白結合率	16
3. 吸収	16
4. 分布	17
(1) 血液-脳関門通過性	17
(2) 血液-胎盤関門通過性	17
(3) 乳汁への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	18
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18
6. 排泄	18
(1) 排泄部位及び経路	18
(2) 排泄率	18
(3) 排泄速度	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	19
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	20
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	20
7. 相互作用	21
(1) 併用禁忌とその理由	21
(2) 併用注意とその理由	21
8. 副作用	21
(1) 副作用の概要	21
(2) 重大な副作用と初期症状	21
(3) その他の副作用	22
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	22
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	22
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	22
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23

14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	24
(1) 薬効薬理試験	24
(2) 副次的薬理試験	24
(3) 安全性薬理試験	24
(4) その他の薬理試験	24
2. 毒性試験	24
(1) 単回投与毒性試験	24
(2) 反復投与毒性試験	24
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) その他の特殊毒性	24
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
(1) 薬局での取扱い上 の留意点について	25
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	25
(3) 調剤時の留意点について	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27
XI. 文献	
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29
XIII. 備考	
その他の関連資料	33

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・製剤学的特性

(1) 本剤は、非ベンゾジアゼピン系である。(2、14 頁参照)

(2) 製剤は、誤薬を防ぐ目的で PTP シートの裏面に薬効、含量と用法の記載がある。また、錠剤裏面には、含量の刻印表示がある。(5 頁参照)

(3) 5 mg 錠及び 10 mg 錠ともに、PTP 包装（10 錠シート）及びバラ包装がある。(25 頁参照)

(4) 副作用

重大な副作用（頻度不明）として、依存性、離脱症状、精神症状、意識障害、一過性前向性健忘、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. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）

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 5mg 「MEIJI」

ZOLPIDEM TARTRATE Tablets 10mg 「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)

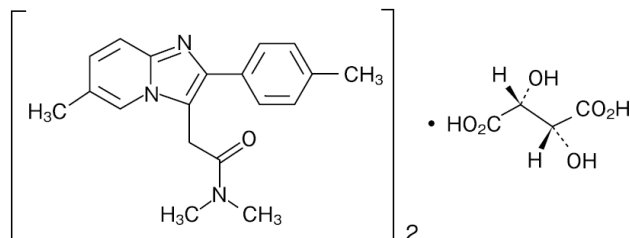
Zolpidem (INN)

(3) ステム

-pidem: hypnotics/sedatives, zolpidem derivatives ¹⁾

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：(C₁₉H₂₁N₃O)₂・C₄H₆O₆

分子量：764.87

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

7. CAS 登録番号

99294-93-6 (Zolpidem tartrate)

82626-48-0 (Zolpidem)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。
光によって徐々に黄色となる。
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0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

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

溶解度(37°C)³⁾

pH1.2 : 10 mg/mL 以上

pH4.0 : 10 mg/mL 以上

pH6.8 : 4.7 mg/mL

水 : 8.9 mg/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° (1 g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20 mL、100 mm)

比吸光度 : $E_{1cm}^{1\%}(237\text{ nm})=676$ 、 $E_{1cm}^{1\%}(294\text{ nm})=375$ (0.1 mol/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

(日局ゾルピデム酒石酸塩の確認試験による)⁵⁾

- (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)

4. 有効成分の定量法

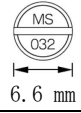

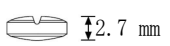


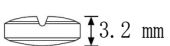
(日局ゾルピデム酒石酸塩の定量法による)⁵⁾

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			重量 (mg)	識別コードの 表示部位
			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 コート錠	淡い だいたい色				93.6	製剤本体 PTP シート
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」	割線入り フィルム コート錠	淡い だいたい色				186	製剤本体 PTP シート

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 7. 溶出性」の項を参照のこと。

(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) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にそれぞれ下記の成分を含有する。

販売名	有効成分	含量
ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」	日局ゾルピデム 酒石酸塩	5 mg
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」		10 mg

(2) 添加物

販売名	添 加 物
ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」	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」	

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装	6ヵ月	性状・確認試験	*1	*1
				製剤均一性	*2	*2
				純度試験（類縁物質）、水分	変化なし	
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 88.3~102.2%	*1 95.9~101.8%
				定量試験（対表示量）	*1 99.68~100.17%	*1 99.57~100.59%
		ポリエチレン瓶	6ヵ月	性状・確認試験	*1	*1
				製剤均一性	*2	*2
				純度試験（類縁物質）、水分	変化なし	
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 88.3~102.2%	*1 95.2~99.7%
				定量試験（対表示量）	*1 99.68~100.17%	*1 98.88~100.14%
苛酷試験	40℃ (密栓・遮光)	無包装	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 98.8~104.0%	*1 98.6~101.7%
				定量試験（対表示量）	*1 99.3%	*1 98.8%
				硬度(N) ^{*3}	54.6	54.2
	25℃、75%RH (開放・遮光)	無包装	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 98.8~104.0%	*1 97.0~100.4%
				定量試験（対表示量）	*1 99.3%	*1 98.5%
				硬度(N) ^{*3}	54.6	40.0
	1000 lux (室温)	無包装	50日 総照射量 120万lux・hr	性状	*1	*1
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 98.8~104.0%	*1 97.7~99.4%
				定量試験（対表示量）	*1 99.3%	*1 98.7%
				硬度(N) ^{*3}	54.6	40.9

*1：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。

*2：日局 製剤均一性 含量均一性試験に適合した。

*3：参考値

包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

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	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装	6ヵ月	性状・確認試験	*1	*1
				製剤均一性	*2	*2
				純度試験（類縁物質）、水分	変化なし	
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 91.9~101.7%	*1 92.7~104.2%
				定量試験（対表示量）	*1 99.49~100.15%	*1 99.93~100.31%
		ポリエチレン瓶	6ヵ月	性状・確認試験	*1	*1
				製剤均一性	*2	*2
				純度試験（類縁物質）、水分	変化なし	
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 91.9~101.7%	*1 86.5~102.7%
				定量試験（対表示量）	*1 99.49~100.15%	*1 99.37~100.13%
苛酷試験	40℃ (密栓・遮光)	無包装	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 79.7~97.9%	*1 93.9~97.6%
				定量試験（対表示量）	*1 98.6%	*1 97.9%
				硬度(N) ^{*3}	62.3	65.2
	25℃、75%RH (開放・遮光)	無包装	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 79.7~97.9%	*1 95.2~98.3%
				定量試験（対表示量）	*1 98.6%	*1 98.0%
				硬度(N) ^{*3}	62.3	44.6
	1000 lux (室温)	無包装	50日 総照射量 120万lux・hr	性状	*1	*1
				溶出性 (50 rpm、水、15分)	*1 79.7~97.9%	*1 94.5~96.8%
				定量試験（対表示量）	*1 98.6%	*1 98.3%
				硬度(N) ^{*3}	62.3	46.3

*1：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。

*2：日局 製剤均一性 含量均一性試験に適合した。

*3：参考値

包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「明治」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 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製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」

試験液量：900 mL、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。

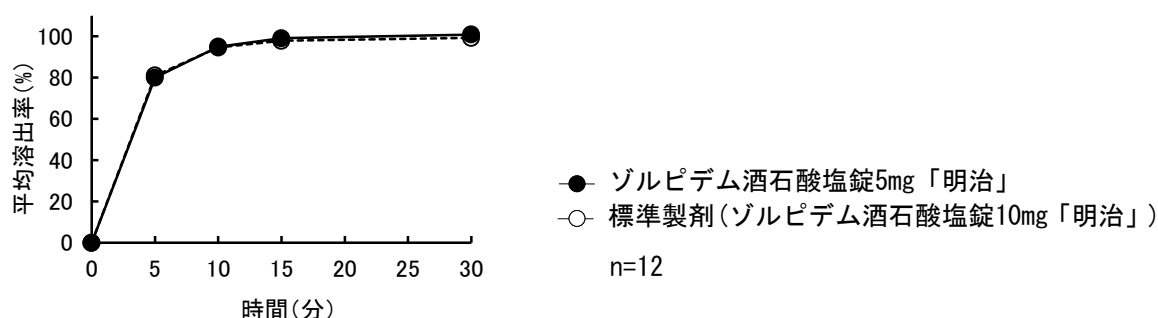


図 ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表 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

表 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：900 mL、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)

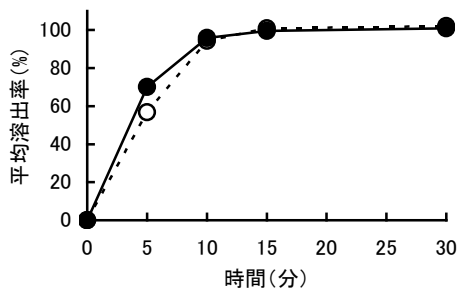
判定基準

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。

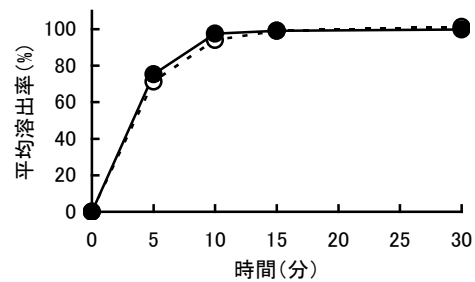
結果

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。

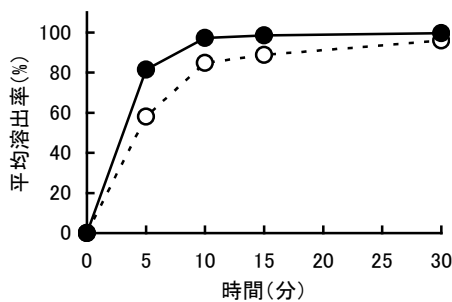
試験液①：pH1.2、毎分50回転



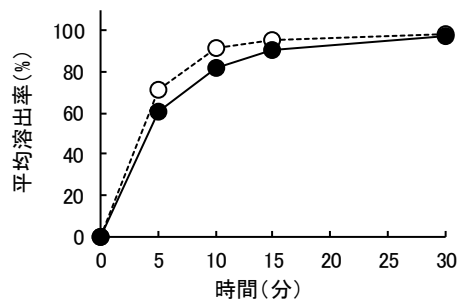
試験液②：pH5.0、毎分50回転



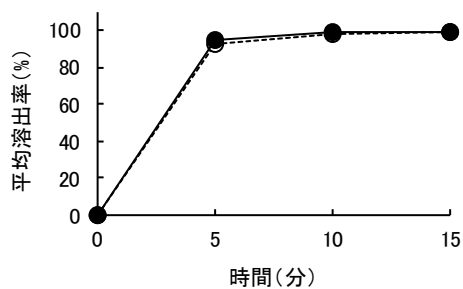
試験液③：pH6.8、毎分50回転



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」
○ 標準製剤 (錠剤、10 mg)

n=12

図 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 試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」	標準製剤 (錠剤、10 mg)	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、900 mL

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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(日局ゾルピデム酒石酸塩錠の確認試験による) ⁵⁾

紫外可視吸光度測定法 (極大吸収波長：235～239 nm 及び 292～296 nm)

10. 製剤中の有効成分の定量法

(日局ゾルピデム酒石酸塩錠の定量法による) ⁵⁾

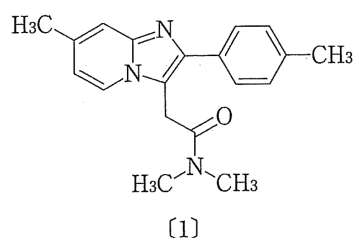
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

日局では、原薬において、混在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⁾。



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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）

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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10 mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5 mg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10 mgを超えないこととする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤に対する反応には個人差があり、また、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）は用量依存的にあらわれるので、本剤を投与する場合には少量（1回5 mg）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、10 mgを超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。
- (2) 本剤を投与する場合、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、患者が起床して活動を開始するまでに十分な睡眠時間がとれなかった場合、又は睡眠途中において一時的に起床して仕事等を行った場合などにおいて健忘があらわれたとの報告があるので、薬効が消失する前に活動を開始する可能性があるときは服用させないこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
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試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群¹²⁾

- ・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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾

ベンゾジアゼピン系化合物ではないが、ベンゾジアゼピン結合部位に選択的に結合し、同様の作用を示す。ベンゾジアゼピン結合部位は抑制性神経伝達物質 GABA_A 受容体のサブユニットに存在し、ここに結合することにより GABA_A 受容体への GABA の親和性を高め、GABA_A 系の神経抑制機構を増強して催眠鎮静作用を示す。

ゾルピデムはベンゾジアゼピン系睡眠薬と比較して ω_1 選択性が高く、催眠鎮静作用に比べて抗不安作用、抗痙攣作用や筋弛緩作用が弱いのが特徴である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「明治」¹³⁾

(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」と標準製剤（錠剤、10 mg）それぞれ1錠（ゾルピデム酒石酸塩として10 mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食下、単回経口投与した。第I期と第II期の休薬期間は7日間以上とした。投与前、投与0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、4、6、8及び12時間後の計13時点で採血を行い、HPLC法にて血漿中ゾルピデム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ AUC_t 、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。その結果、 AUC_t 、 C_{max} ともに試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

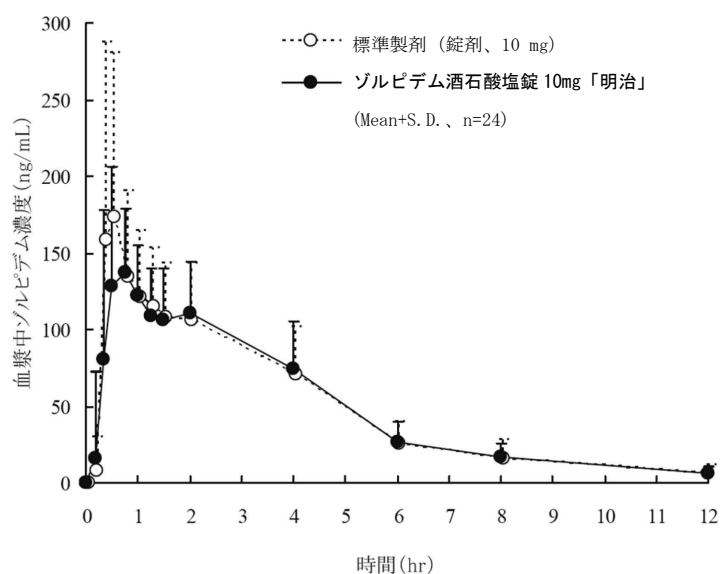


図 10 mg 錠投与時の血漿中ゾルピデム濃度推移

表 10 mg 錠投与時の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	
		AUC_t (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「明治」	24	577.33 ± 178.71	189.53 ± 56.54	0.75 ± 0.47	2.51 ± 0.71
標準製剤（錠剤、10 mg）	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 、 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。

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg「明治」⁹⁾

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。（「IV. 7. 溶出性」の項を参照のこと。）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モーメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

kel : 0.30368 ± 0.11784 hr⁻¹ (Mean ± S. D.) (健康成人男子に 10 mg 錠単回経口投与時)¹³⁾

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

以下の報告がある^{2)、14)}。

ゾルピデム 50、500 および 5000ng/mL（フリー塩基換算）の濃度でのヒト血漿蛋白結合率は 96.0～96.2%であった（各濃度 n=3、*in vitro*、平衡透析法）。また、健康成人男子（3例）がゾルピデム酒石酸塩錠 10mg を服用後 30 分および 4 時間の血漿蛋白結合率は 96.3%、96.0%であった（平衡透析法）。

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

以下の報告がある¹⁵⁾。

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ューレ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。

4. 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¹⁵⁾。

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

該当資料なし

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¹⁶⁾。(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¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

以下の報告がある⁴⁾。

授乳中の婦人 5 例にゾルピデム酒石酸塩錠 20 mg を経口投与時、未変化体の乳汁中排泄率は 0.004~0.019%、投与後 3 時間目の乳汁中/血漿中濃度比は 0.11~0.18 (注:承認 1 日用量は最大 10 mg、外国人データ)。

(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¹⁵⁾。

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¹⁸⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

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のない代謝物である²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C9、CYP1A2 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

以下の報告がある¹⁵⁾。

ラットにゾルピデム酒石酸塩を経口投与および門脈内投与時のバイオアベイラビリティはそれぞれ 45.8%、46.2%とほぼ一致したことから、経口投与したゾルピデムは消化管からほぼ完全に吸収され、肝臓での初回通過時に吸収量の約 54%が除去されることが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

以下の報告がある¹⁹⁾。

健常成人男子にゾルピデム酒石酸塩 2.5*~10mg（各用量 6 例）を空腹時に単回投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は 2.5、5、7.5、10mg 投与でそれぞれ 0.12、0.12、0.17、0.15%であった。ゾルピデム酒石酸塩 10mg（6 例）を連続経口投与した時の尿中未変化体排泄率は第 1、4、7 日目ともそれぞれ 0.15、0.12、0.10%であった。

*：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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

本剤は血液透析では除去されない。

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

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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重篤な肝障害のある患者〔代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 急性閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (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。〕

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。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 衰弱患者〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。〕
- 2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 3) 心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕
- 4) 肝障害のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- 5) 腎障害のある患者〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 6) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 2) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力などの低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

7. 相互作用

相互作用

本剤は、主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C9、CYP1A2 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用 (頻度不明)

- ① **依存性、離脱症状**：連用により薬物依存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があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- ② **精神症状、意識障害**：せん妄、錯乱、幻覚、興奮、脱抑制、意識レベルの低下等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- ③ **一過性前向性健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状 (夢遊症状等)**：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)、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。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。異常が認められた場合には投与を中止すること。

- ④ **呼吸抑制**：呼吸抑制があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。
- ⑤ **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ - GTP、Al - Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

(3) その他の副作用

その他の副作用	
種類\頻度	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 (GPT) 上昇、 γ - GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇
腎臓	蛋白尿
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、口の錯感覚、食欲亢進
循環器	動悸
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感
骨格筋	倦怠感、疲労、下肢脱力感、筋痙攣
眼	複視、視力障害、霧視
その他	口渇、不快感、転倒 ^{注2)} 、味覚異常

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

その他の副作用	
種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感

注1) 発現した場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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 5 mg) から投与を開始し、1回 10 mg を超えないこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本薬はヒトで胎盤を通過することが報告されており、妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれることがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。]
- 2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されており、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

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

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

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

その他の注意

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

16. その他

該当資料なし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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300 mg/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、3 mg/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。30 mg/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。300 mg/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²⁰⁾。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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」

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」

向精神薬、習慣性医薬品「注意－習慣性あり」、処方箋医薬品「注意－医師等の処方箋により使用すること」

有効成分：ゾルピデム酒石酸塩
向精神薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年 外箱等に最終年月表示（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

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。
錠剤分割後は遮光保存すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

くすりのしおり：有り

患者向医薬品ガイド：有り

患者向け資材：有り（「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照）

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg 「明治」

PTP包装 100錠（10錠×10シート）

バラ包装（ボトル入） 300錠

ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「明治」

PTP包装 100錠（10錠×10シート）

バラ包装（ボトル入） 300錠

7. 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

8. 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

9. 国際誕生年月日

1987 年 6 月⁴⁾

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「明治」	2012年2月15日	22400AMX00440000
ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「明治」	2012年2月15日	22400AMX00441000

11. 薬価基準収載年月日

2012 年 6 月 22 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 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 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。

16. 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	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
ゾルピデム酒石酸塩錠10mg「明治」	121342301	1129009F2331	622134201

17. 保険給付上の注意

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/>> (2022/7/8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) ギ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) ギ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) ギ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) ギ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) ギ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) ギ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) 薬剤分類情報閲覧システム <<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/7/8アクセス)
- 13) ギ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】
- 14) 石橋 光治 他: 薬物動態; 8(4), 445, 1993
- 15) 石橋 光治 他: 薬物動態; 8(4), 413, 1993
- 16) Juric, S. et al.: Arch. Womens Ment. Health 12(6), 441, 2009 (PMID:19657707)
- 17) 石橋 光治 他: 薬物動態; 8(4), 437, 1993
- 18) 石橋 光治 他: 薬物動態; 8(4), 427, 1993
- 19) 工藤 義雄 他: 臨床医薬; 6(4), 651, 1990
- 20) 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。(2022年7月時点)

国名	販売名
米国	AMBIEN 他
欧州	STILNOX 10 mg、Zolpidem Tartrate 5mg・10mg Tablets 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)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本薬はヒトで胎盤を通過することが報告されており、妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれることがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。]
- 2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されており、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年2月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Neonates born to mothers using zolpidem late in the third trimester of pregnancy have been reported to experience symptoms of respiratory depression and sedation [see <i>Clinical Considerations and Data</i>]. Published data on the use of zolpidem during pregnancy have not reported a clear association with zolpidem and major birth defects [see <i>Data</i>]. Oral administration of zolpidem to pregnant rats and rabbits did not indicate a risk for adverse effects on fetal development at clinically relevant doses [see <i>Data</i>]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> Fetal/neonatal adverse reactions Zolpidem crosses the placenta and may produce respiratory depression and sedation in neonates. Monitor neonates exposed to AMBIEN during pregnancy and labor for signs of excess sedation, hypotonia, and respiratory depression and manage accordingly.</p> <p><u>Data</u></p>

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.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3(2022年5月)

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2022年7月8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

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

【使用上の注意】

小児等への投与

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年2月)	<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>
英国の SmPC (2021年8月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Zolpidem is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age, due to a lack of data to support use in this age group. The available evidence from placebo-controlled clinical trials is presented in section 5.1.</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><i>Paediatric populations</i></p> <p>Safety and efficacy of zolpidem have not been established in children</p>

	aged less than 18 years. A randomized placebo-controlled study in 201 children aged 6 - 17 years with insomnia associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) failed to demonstrate efficacy of zolpidem 0.25 mg/kg/day (with maximum of 10 mg/day) as compared to placebo. Psychiatric and nervous system disorders comprised the most frequent treatment emergent adverse events observed with zolpidem versus placebo and included dizziness (23.5% versus 1.5%), headache (12.5% versus 9.2%), hallucinations (7.4% versus 0%) (see sections 4.2 and 4.3).
--	---

米国の添付文書：AMBIEN <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (2022年7月8日アクセス)

英国の添付文書：Zolpidem Tartrate 5mg Tablets

<https://www.medicines.org.uk/emc/> (2022年7月8日アクセス)

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

IFZP014310