

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

向精神薬，習慣性医薬品^{注1)}
 指定医薬品，要指示医薬品^{注2)}
 向精神薬，習慣性医薬品^{注1)}
 指定医薬品，要指示医薬品^{注2)}

入眠剤

マイスリー®錠5mg

マイスリー®錠10mg

酒石酸ゾルピデム錠

Myslee® Tablets 5mg・10mg

	5mg	10mg
承認番号	21200AMZ00560	21200AMZ00561
薬価収載	2000年11月	
販売開始	2000年12月	
国際誕生	1987年6月	

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）

【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

	成分・分量 (1錠中)	添加物
マイスリー錠5mg	酒石酸ゾルピデム5mg	乳糖，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910，カルボキシメチルスターチナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，酸化チタン，マクロゴール6000，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	酒石酸ゾルピデム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	フィルムコート錠 (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	フィルムコート錠 (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，成人には酒石酸ゾルピデムとして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．

【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）

- (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」及び「薬物動態」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」及び「薬物動態」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．（「薬物動態」の項参照）〕
- (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．〕

2. 重要な基本的注意

- (1)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．
- (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．

注1) 注意—習慣性あり

注2) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

(3)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、作用が减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

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、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。

※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：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）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。

4) 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。

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（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
※ 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
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
循環器	動悸	
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒感	
骨格筋	倦怠感、疲労、下肢脱力感	
※ その他	口渇、複視、不快感	

注)発現した場合には、投与を中止すること。

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

(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。]

(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。（「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

※徴候、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。

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。

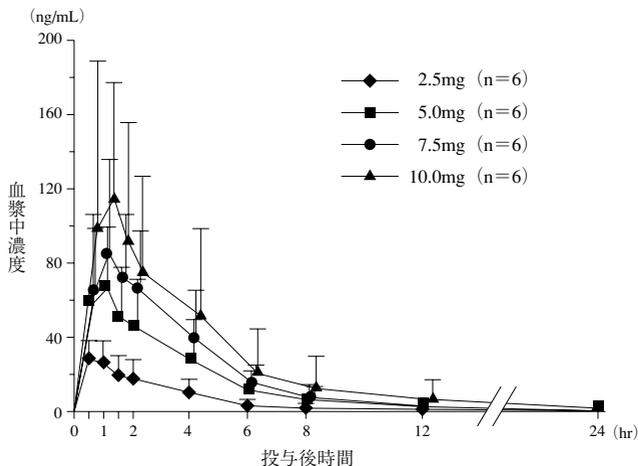
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)健康成人

健康成人6例に酒石酸ゾルピデム錠2.5~10mgを空腹時に単回経口投与したところ、ゾルピデムは速やかに吸収され、投与後0.7~0.9時間に最高血漿中濃度(Cmax)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。Cmax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¹⁾。また、健康成人6例に酒石酸ゾルピデム錠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¹⁾。

単回経口投与時の血漿中未変化体濃度 (Mean±S.D.)



(工藤義雄ほか：臨床医薬 6(4)651, 1990, 図6より改変)

単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (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.)

(2)高齢患者

高齢患者7例(67~80歳、平均75歳)に酒石酸ゾルピデム錠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Cmaxで2.1倍、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})で1.8倍、AUCで5.1倍、t_{1/2}で2.2倍大きかった²⁾。

(3)肝機能障害患者(外国人のデータ)

肝硬変患者8例に酒石酸ゾルピデム錠20mgを経口投与したところ、同年齢の健康成人に比べてCmaxは2.0倍、AUCは5.3倍大きかった³⁾。

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)

(注)本剤の承認された1日用量は最大10mgである。

(4)腎機能障害患者(外国人のデータ)

慢性腎障害を有する患者16例(Cr: 0~47mL/min)に酒石酸ゾルピデム10mgを20分間静脈内持続注入したところ、健康成人に比べβ相での分布容量(Vd_β)のみ有意に大きかった⁴⁾。

また、透析を受けている慢性腎障害患者9例に酒石酸ゾルピデム錠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(下表)⁵⁾。

透析患者における薬物速度論的パラメータ

	例数	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
単回投与	11*	1.7 ± 1.0	172 ± 96	2.4 ± 1.3	796 ± 527
反復投与	9	0.8 ± 0.6	203 ± 96	2.5 ± 1.2	930 ± 651

*反復投与9例と同一症例を含む

(Mean±S.D.)

(注)本剤の承認された用法は経口投与である。

2. 代謝

本剤の大部分は肝で代謝され、その主なものは芳香環のメチル基が酸化されてカルボン酸となった薬理活性を有しない代謝物であった⁶⁾。また、本剤は肝薬物代謝酵素CYP3A4のほかCYP2C9, CYP1A2など複数の分子種により代謝される⁷⁾⁸⁾。

3. 排泄

健康成人6例に酒石酸ゾルピデム錠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¹⁾。また、健康成人6例に酒石酸ゾルピデム錠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¹⁾。

4. 乳汁中への移行(外国人のデータ)

授乳中の婦人5例に酒石酸ゾルピデム錠20mg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⁹⁾。

(注)本剤の承認された1日用量は最大10mgである。

【臨床成績】**

比較試験を含む臨床試験¹⁰⁻²¹⁾(長期投与試験は除く)における、統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症での改善率は59.6%(476例/799例)であった。

【薬効薬理】

1. 動物の脳波に対する作用

酒石酸ゾルピデムは、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²²⁻²⁴⁾。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²⁵⁾²⁶⁾。作用発現は速やかで、持続は短かった²⁴⁾。

2. その他の中枢作用

酒石酸ゾルピデムは、マウス及びラットにおいて、鎮静作用の他に、抗痙攣作用、抗不安作用、筋弛緩作用等を示すが、鎮静作用が最も少量であられた²⁷⁾²⁸⁾。

3. 反復投与の影響

酒石酸ゾルピデムは、マウスにおいて、反復投与しても耐性の形成は弱かった²⁹⁾。

4. 作用機序

酒石酸ゾルピデムは、ω₁(BZD₁)受容体に対して選択的な親和性を示し、GABA系系の抑制機構を増強するものと考えられる³⁰⁾³¹⁾。

5. 臨床薬理

(1)夜間睡眠に及ぼす影響

酒石酸ゾルピデム錠10mgを健康成人に就寝前に投与すると、睡眠潜時を短縮し³²⁾、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³²⁻³⁶⁾。

(2)記憶機能に対する作用

健康成人に酒石酸ゾルピデム錠10mgを投与した1時間後



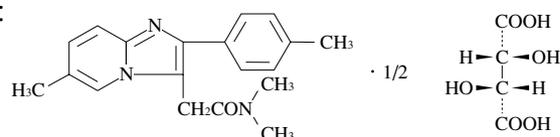
には明らかな催眠作用がみられたが、翌朝の記憶検査では影響はみられなかった³⁷⁻⁴⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：酒石酸ゾルピデム Zolpidem Tartrate (JAN)
(WHO recommended INN : Zolpidem)

化学名：(+)-*N,N*,6-Trimethyl-2-*p*-tolylimidazo[1,2-*a*]
pyridine-3-acetamide hemi L-tartrate

構造式：



分子式：C₁₉H₂₁N₃O · 1/2C₄H₆O₆

分子量：382.43

融点：約190℃ (分解)

分配係数 (1-オクタノール/水系)：

水：1.18 pH1：0.39 pH3：0.52

pH5：4.61 pH7：309 pH9：377

旋光度：[α]_D²⁰：約+1.8° (1g, *N,N*-ジメチルホルムアミド,
20mL, 100mm)

性状：酒石酸ゾルピデム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、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。光によって徐々に着色する。

【包装】

錠5mg：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)

【主要文献】

- 1) 工藤義雄ほか：臨床医薬 6 (4) 651, 1990 [MYS00097]
- 2) 本間 昭ほか：未発表 (DIR000024)
- 3) Bercoff, E. et al.：未発表 (DIR000015)
- 4) Bouchet, J.L. et al.：未発表 (DIR000016)
- 5) Fillastre, J.P. et al.：未発表 (DIR000018)
- 6) Warrington, S. et al.：未発表 (DIR000014)
- 7) Pichard, L. et al.：Drug Metab. Dispos. 23 (11) 1253, 1995 [MYS00199]
- 8) Moltke, L.L. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 48 (1) 89, 1999 [MYS00346]
- 9) Pons, G. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 37 (3) 245, 1989 [MYS00032]
- 10) 工藤義雄ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 3, 1993 [MYS00103]
- 11) 風祭 元ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 23, 1993 [MYS00104]
- 12) 工藤義雄ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 57, 1993 [MYS00106]
- 13) 筒井末春ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 101, 1993 [MYS00108]
- 14) 工藤義雄ほか：臨床医薬 9 (1) 79, 1993 [MYS00099]
- 15) 筒井末春ほか：臨床医薬 9 (2) 387, 1993 [MYS00102]

- 16) 筒井末春ほか：臨床医薬 16 (5) 649, 2000 [MYS00466]
- 17) 北守 茂ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 121, 1993 [MYS00109]
- 18) 古田寿一ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 149, 1993 [MYS00111]
- 19) 八木剛平ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 167, 1993 [MYS00112]
- 20) 松岡幸彦ほか：未発表 (DIR000025)
- 21) 片山宗一ほか：臨床医薬 9 (Suppl.2) 137, 1993 [MYS00110]
- 22) 佐藤 壽ほか：ブレインサイエンス 5 (3) 309, 1994 [MYS00444]
- 23) Depoortere, H.：未発表 (DIR000001)
- 24) Depoortere, H.：未発表 (DIR000002)
- 25) Depoortere, H.：未発表 (DIR000003)
- 26) Depoortere, H.：未発表 (DIR000004)
- 27) 佐藤 壽ほか：フジサワ研究所報告 (DIR000020)
- 28) Perrault, G. et al.：未発表 (DIR000007)
- 29) Perrault, G. et al.：未発表 (DIR000008)
- 30) Schoemaker, H. et al.：未発表 (DIR000009)
- 31) 佐藤 壽ほか：フジサワ研究所報告 (DIR000019)
- 32) 延原健二ほか：神経精神薬理 14 (2) 137, 1992 [MYS00098]
- 33) 菅野 道ほか：神経精神薬理 15 (9) 589, 1993 [MYS00123]
- 34) 中込和幸ほか：神経精神薬理 15 (9) 603, 1993 [MYS00116]
- 35) Nakajima, T. et al.：Psychiatry Clin. Neurosci. 54 (1) 37, 2000 [MYS00457]
- 36) Nakajima, T. et al.：Life Sci. 67 (1) 81, 2000 [MYS00491]
- 37) 鈴木牧彦ほか：神経精神薬理 15 (6) 375, 1993 [MYS00136]
- 38) 内海光朝ほか：神経精神薬理 16 (1) 45, 1994 [MYS00154]
- 39) Isawa, S. et al.：日本神経精神薬理学雑誌 20 (2) 61, 2000 [MYS00492]
- 40) Uchiumi, M. et al.：日本神経精神薬理学雑誌 20 (3) 123, 2000 [MYS00518]

【文献請求先】

文献請求先：藤沢薬品工業株式会社 安全性情報部
〒532-8514 大阪市淀川区加島2丁目1番6号
お問い合わせ先：藤沢薬品工業株式会社 DIセンター
〒541-8514 大阪市中央区道修町3丁目4番7号
TEL(06) 6201-4312

販売

藤沢薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町3丁目4番7号

製造

静岡フジサワ株式会社

静岡県富士市中河原88番地

提携

藤沢サノフィ・サンテラボ株式会社

東京都港区虎ノ門1丁目26番5号

®商標権者 **sanofi~synthelabo**・フランス

Fujisawa

