

## マイスリー（酒石酸ツルピデム）に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、藤沢薬品工業株式会社、  
藤沢サノフィ・サンテラボ株式会社、サノフィ・サンテラボ株式会社にある。

藤沢薬品工業株式会社  
藤沢サノフィ・サンテラボ株式会社  
サノフィ・サンテラボ株式会社

## 目 次

より詳細な目次はイ～トの各章に掲げた。

	頁
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等 .....	1
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	1
2. 特徴及び有用性 .....	7
3. 特許状況 .....	8
4. 外国における使用状況 .....	8
5. 一般的名称 .....	8
6. 同種同効品 .....	9
ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法 .....	31
ハ. 安定性 .....	75
二. 毒性 .....	115
総括 .....	115
1. 急性毒性 .....	119
2. 亜急性及び慢性毒性 .....	122
3. 生殖に及ぼす影響 .....	129
4. 依存性 .....	138
5. 抗原性 .....	139
6. 変異原性 .....	141

	頁
7. がん原性	144
8. 類縁物質、代謝物の毒性	149
 ホ. 薬理作用	 151
1. 効力を裏付ける試験	151
総括	151
2. 一般薬理	180
総括	180
 ヘ. 吸收、分布、代謝、排泄	 187
総括	187
1. 被験物質及びその定量法	193
2. 動物における成績	194
3. ヒトにおける成績	206
4. 製剤の生物学的同等性	219
 ト. 臨床試験	 225
総括	225
1. 臨床試験成績	230
1) 第Ⅰ相試験	230
2) 前期第Ⅱ相試験	235
3) 後期第Ⅱ相試験	251
4) 第Ⅲ相二重盲検比較試験	268
5) 一般臨床試験	312
6) 高齢者での試験	316
7) 臨床薬理試験	325
8) 長期投与試験	353
9) 申請効能・効果外疾患（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症） での成績（参考）	359
2. 臨床試験成績のまとめ	390
1) 有効性のまとめ	390
2) 安全性のまとめ	395
3) ゾルビデムの臨床的意義	426

頁

3. 海外での臨床試験成績の要約（参考） .....	439	
◎機能・効果（案）, 用法・用量（案）, 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....		449
1. 効能・効果（案）及びその設定根拠 .....	449	
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠 .....	452	
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....	455	
◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....		461
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	461	

## イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

	頁
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	1
1) 背景 .....	1
2) 外国での開発の経緯 .....	2
3) 日本での開発の経緯 .....	2
(1) 非臨床試験 .....	2
(2) 臨床試験 .....	3
2. 特徴及び有用性 .....	7
3. 特許状況 .....	8
4. 外国における使用状況 .....	8
5. 一般的名称 .....	8
6. 同種同効品 .....	9

## イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

### 1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

酒石酸ゾルピデム（以下ゾルピデムと略記）は、フランスのSanofi-Synthelabo社（1999年5月旧社名Synthelabo Recherche社より改称、以下サンテラボ社と表記する）で開発されたイミダゾピリジン構造を有する非benzodiazepine系睡眠薬である。

#### 1) 背景

1950年代後半に開発されたbenzodiazepine（以下BZDと略記）系睡眠薬が、近年は不眠症治療の第一選択薬として広く処方されている。BZDは薬理学的には催眠鎮静作用のほかに抗痙攣作用、抗不安作用及び筋弛緩作用を有し、一般にこれら作用間の分離はみられていない。初期のBZD系睡眠薬は血中消失半減期の長い、いわゆる長時間型であった。これら薬物はその血中半減期が長いため、反跳性の不眠や不安を惹起しにくい反面、翌朝への残遺効果、日中の覚醒度の低下及び筋弛緩作用にもとづく転倒等の副作用が問題視された。これら長時間型の欠点を改良すべく短時間型あるいは超短時間型のBZD系薬剤がその後開発された。これら薬剤では長時間型の欠点がある程度改良されたものの、長時間型ではみられなかった反跳性の不眠や不安を起こすことが報告されている。また、BZD系薬剤の多くは睡眠脳波上、stage 2睡眠を増加させ、stage 3 + 4（徐波睡眠）及びREM睡眠を減少させるなど、睡眠の質やリズムに影響を及ぼし、また、呼吸抑制や記憶障害を起こすことも報告されている。さらに、反復投与により効果の耐薬性、依存性が形成され、投与中止により退薬症候が生じることがあるなど、社会的にも問題視され、ある種のものは本邦でも第三種向精神薬として1990年8月よりその取扱いが厳しく規制されるようになった。

中枢神経系にはBZDに高い親和性を示す部位が存在し、BZD受容体と命名された。しかし、その後の研究で、BZD受容体にはBZD以外の構造を持つ化合物の中にも高い親和性を示すものもあることが判明したため、"BZD"と化学構造で規定する名称は好ましくないとして、1988年Langer and Arbillaは、オメガ（ $\omega$ ）受容体に改称することを提唱した。中枢の $\omega$ 受容体には2つのサブタイプが存在し、それぞれ $\omega_1$ 、 $\omega_2$ 受容体と呼ばれる。これら受容体の脳内分布は異なり、 $\omega_1$ 受容体が小脳、嗅球、淡蒼球、大脳皮質第4層等に多いのに対して、 $\omega_2$ 受容体は筋緊張に関する脊髄や記憶に関する海馬に多く、したがって関与する生理的機能も異なることが考えられた。BZD系薬剤は一般に、これら受容体に対する選択性が低いため、催眠鎮静作用、抗痙攣作用、抗不安作用及び筋弛緩作用の間の分離が悪いと考えられ、 $\omega_1$ ないし $\omega_2$ 受容体に選択性のある化合物は、これら作用の間の分離ができる可能性が考えられた。

## 2) 外国での開発の経緯

サンテラボ社では $\alpha_1$ 受容体のサブタイプに選択的に作用する薬剤を開発すべく、BZD構造とは異なるイミダゾピリジンをプロトタイプとして1979年より研究を開始し、1980年ゾルビデムを発見した。ゾルビデムは $\alpha_1$ に特異性が高く、動物実験で選択的な催眠鎮静作用を示すことから、催眠鎮静剤として上述のBZD系薬剤の欠点が改良される可能性が示唆され、1982年より臨床試験が開始された。その結果、BZDとは異なる特徴及び有用性が確認され、フランスで1986年7月に申請、1987年6月に許可、1988年2月に発売された。

## 3) 日本での開発の経緯

我が国では、藤沢薬品工業（株）において、サンテラボ社の日本子会社であるサンテラボ薬品（株）（その後、2000年1月にサノフィ・サンテラボ（株）と改称）との共同開発を前提にサンテラボ社よりの導入交渉が開始された。各種試験成績を評価し、本邦での開発を決定し、藤沢薬品工業（株）とサンテラボ薬品（株）との間に、共同開発契約が締結され、その後、これら2社と藤沢サンテラボ（株）（その後、2000年7月に藤沢サノフィ・サンテラボ（株）と改称）との間に共同開発契約が締結された（サンテラボ薬品（株）及び藤沢サンテラボ（株）；原薬輸入承認申請、藤沢薬品工業（株）；原薬輸入・製剤製造承認申請）。

### （1）非臨床試験

物理的化学的性質の追試確認、製剤検討、規格・試験法の設定検討、原薬、製剤の安定性試験などを順次行った。製剤組成はサンテラボ社のそれをほぼ踏襲し、原薬が光に対して比較的不安定であったため、当初遮光目的でフィルムコート錠とした。しかし、向精神薬に対する反応性は一般に個人差が大きいことが言われており、ゾルビデムでもそれがうかがえたこと、また、高齢者には少量から投与する可能性があったことから患者毎のきめ細かい用量設定が可能な製剤として、フィルムコート割線錠の検討を開始した。検討の結果、非割線錠との間にin vitroでの生物学的同等性が、相対比較試験の結果長期安定性が保証され分割後の品質にも問題はないと考えられたため、最終製剤は割線錠とした。

本剤の検討開始時にはフランスで既に申請済であり、海外で催眠作用、睡眠一覚醒サイクルに対する作用、鎮静作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用、抗不安作用及び作用機序等の有効性試験及び急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖に及ぼす影響、依存性、変異原性及びがん原性試験の安全性試験等の非臨床試験が実施されていた。それらより、本剤は $\alpha_1$ 受容体への親和性が高く、選択的な催眠鎮静作用を有すること及び臨床推定用量が10mg程度（体重50kgとして0.2mg/kg）であるのに対し、亜急性・慢性毒性試験における毒性学的無影響量はラットで6mg/kg、カニクイザルでは156mg/kg以上であり、他の毒性試験においても特に問題となる所見は認められなかったことから、睡眠薬としての有用性が期待され、一般薬理試験を追加実施した後、

臨床試験を開始した。その後臨床試験と並行してサルの脳波に対する作用等の薬効薬理及び蓄積性試験等を追加実施した。

## (2) 臨床試験

### i. 第Ⅰ相試験 (p. 230~234)

健常成人男子志願者を対象に2回にわたって実施した。最初の試験は、フランスでの標準用量は1日1回10mgであったが、米国では7.5mgになる可能性があったこと、及び欧米人と日本人の体格差を考慮し、投与量は10mgを最高用量と想定し、2.5, 5, 7.5, 10mgの単回投与及び10mg 1日1回7日間の反復投与を行った。その結果、5mg以上の投与量で用量に依存して催眠鎮静作用が認められ、忍容性に問題はないと考えられた。この成績をもとに1日1回5~10mgの用量で前期第Ⅱ相臨床試験を実施したが、10mgでも効果の頭打ちがみられず、用量検索試験では15mgの用量設定の必要性が示唆された。このため、第2回目の第Ⅰ相臨床試験を

実施した。本試験では12.5及び15mgの単回投与及び15mg 1日1回7日間の反復投与を順に行なったが忍容性に問題はなかった。

### ii. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相臨床試験以降の試験は1988年7月18日付薬審1第18号通知による「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じて実施した。

#### i ) 前期第Ⅱ相試験 (p. 235~250, p. 359~364)

精神分裂病・躁うつ病に伴う不眠症（以下、精神疾患に伴う不眠症と略記）及びそれ以外の不眠症（以下“不眠症”と略記）を対象に漸増法により3試験を実施した。なお、「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じて“不眠症”，次いで精神疾患に伴う不眠症の順に実施した。

“不眠症”を対象とした2試験では2.5~15mg/日の用量範囲で漸増された。その結果、最終判定時の睡眠症状全般改善度（「中等度改善」以上、以下、改善率と略記）は53.1~71.1%であった。精神疾患に伴う不眠症を対象とした試験では、5~20mg/日の用量範囲で漸増された。その結果、最終判定時の改善率は65.0%であった。概括安全度判定で「安全である」又は「問題なし」（以下、安全率と略記）と判断された症例は“不眠症”で92.9~94.7%，精神疾患に伴う不眠症で87.5%と試験間で差は見られず、忍容性に特に問題は認められなかった。

以上の試験成績から、本剤の有用性が示唆されたので、引き続き至適用量を検索するための後期第Ⅱ相試験を実施した。

#### ii ) 後期第Ⅱ相試験 (p. 251~267, p. 365~372)

精神科において、“不眠症”患者を対象に、プラセボを对照として5, 10及び15mg/日の用量で二重盲検群間比較による用量検索試験を実施した。その結果、改善率は5mg/日群52.6%，10mg/日群60.0%，15mg/日群55.3%といずれもプラセボ群(27.8%)

に有意に優り、10mg/日群と15mg/日群での改善率はほぼ同じであった。また、安全率では、3実薬群ともにプラセボ群と差がなく、有用率（「有用」以上）は改善率とほぼ同じ成績であったことから至適用量は10mg/日と考えられた。また、内科・心療内科において、“不眠症”を対象に5, 10及び15mg/日の3用量で用量検索オープン試験を、また、精神科において精神疾患に伴う不眠症患者を対象に、10~20mg/日の用量で、漸増法による用量検索オープン試験をそれぞれ実施した。その結果、これら試験でも10mg/日が至適用量との成績が得られた。

以上の試験成績から、“不眠症”及び精神疾患に伴う不眠症、いずれにおいても至適用量は10mg/日と考えられた。

#### iii. 第Ⅲ相試験 (p. 268~311, p. 373~381)

本剤10mg/日と、不眠症に対する有用性が確立されており、睡眠薬の第Ⅲ相二重盲検比較試験の対照薬として最も頻用されてきたnitrazepam 5mg/日との二重盲検群間比較試験を、精神科で“不眠症”を対象に、また、精神疾患に伴う不眠症を対象にそれぞれ実施した。また、本剤10mg/日と、本剤と同じく短時間型の睡眠薬であるtriazolam 0.25mg/日との二重盲検群間比較試験を内科・心療内科で“不眠症”を対象に実施した。

“不眠症”を対象としたnitrazepamとの比較試験では、nitrazepam群の改善率、安全率及び有用率がそれぞれ52.2, 81.3及び43.3%であったのに対して、本剤はそれぞれ65.6, 83.5及び62.5%であり、安全率に差はなく、改善率及び有用率では本剤が有意に優り、その有用性が検証された。精神疾患に伴う不眠症患者を対象としたnitrazepamとの比較試験では、nitrazepam群の改善率、安全率及び有用率がそれぞれ58.1, 79.7及び54.1%であったのに対して、本剤ではそれぞれ58.9, 90.2及び58.9%で、改善率では両剤間に差はみられなかったが、安全率では本剤が優る傾向がみられた。臨床的に許容される改善率、有用率の差△を10%とした時の同等性推論では、有用率においてゾルピデム群がnitrazepam群に比べ同等以上であることが検証された。

“不眠症”を対象としたtriazolamとの比較試験では、triazolam群の改善率、安全率及び有用率がそれぞれ75.0, 94.6及び75.0%であったのに対し、本剤はそれぞれ63.5, 88.9及び63.5%と有意差はみられなかったものの下回る成績であった。本試験ではtriazolamとの同等性（非劣性）は検証できなかったが、後述する臨床薬理試験ではtriazolamとは異なる特徴が見出された。

これらの臨床試験成績をもって、1993年1月に「不眠症」を効能・効果とした原薬輸入及び製剤製造承認申請を行ったが、その後の審査経過として、新医薬品第三調査会から、「提出された臨床試験成績をもって本剤の臨床的位置付けを明らかにし、臨床的に有用であるか否かの評価を行うことは困難である」との問題点が示され、更に、その後の調査会において「提出された資料よりみて、本剤の有用性が検証されたとは思えないので、追加試験によりそれを検証すること」との見解が示された。

これを受け、追加試験の実施に向けて、精神疾患に伴う不眠症を対象としたnitrazepam 5mgとの二重盲検比較試験、“不眠症”を対象としたzopiclone 7.5mgとの二重盲検比較試験の計2試験のプロトコール骨子案を作成し調査会に提出したところ、以下の見解が示された。

- 「1)精神疾患に伴う不眠症についても短時間型睡眠薬との比較試験の実施が望ましい。ただし、効能を「不眠症（精神疾患に伴うものを除く）」と変更するならば、追加試験の実施は不要である。
- 2)“不眠症”については、本薬の特徴を明らかにするためにはtriazolamとの間で安全性の差を検証することが望ましいが、医療現場でtriazolamを長期投与することが避けられている現状で、長期投与で副作用の発現を待つ形の試験を組むことは現実的に困難であることから、提出されたzopicloneとの比較試験は次善の策として妥当である。ただし、zopicloneはtriazolamとの比較試験により安全性に優れることが立証されていない薬剤であるため、zopicloneと比較した場合の臨床的意義について別途明確にする必要がある。」

上記の経緯を踏まえ、本薬の効能・効果を再検討した結果、精神疾患に伴う不眠症治療においては、原疾患の治療が優先されるべきであること、また、短時間型睡眠薬の有効性プロファイル（入眠障害には有効性が高いが、既にいくつかの抗精神病薬やBZD系薬剤が投与されている精神疾患患者では、有効性が十分ではない）を考慮した上で、本薬の適応は“不眠症”のみとするのが妥当と判断し、最終的に、“不眠症”を対象としたzopiclone 7.5mgとの二重盲検比較試験と健常成人男子を対象としたzopiclone 7.5mgとの比較臨床薬理試験2試験（夜間睡眠に及ぼす影響及び記憶機能等に及ぼす影響の検討）の計3試験を追加で実施した。

その結果、zopicloneとの二重盲検比較試験においては、改善率、安全率及び有用率がzopiclone群でそれぞれ、61.6、50.7及び50.2%に対し、ゾルピデム群でそれぞれ、67.9、66.4及び54.1%と改善度において、臨床的に許容される改善率の差 $\Delta=10\%$ としたときのゾルピデムのzopicloneに対する同等性（非劣性）が検証された。更に、概括安全度では、ゾルピデムがzopicloneに有意に優ったことから、ゾルピデムの“不眠症”に対する臨床的有用性が検証された。

#### iv. 一般臨床試験 (p. 312~315)

割線錠を用いた一般臨床試験においても、本剤の有効性、安全性及び有用性が確認された。

#### v. 高齢者での試験 (p. 316~324)

高齢の不眠症患者を対象に本剤5~10mg/日の用量を中心におこなった試験を実施した。高齢者では、ゾルピデム血中濃度の増加が見られる (p. 208) が、本臨床試験の成績では、成人に比べて改善率、安全率及び有用率において明らかな差はみられなかった。

## vi. 臨床薬理試験

### i) 夜間睡眠に及ぼす影響 (p. 325~339)

短期睡眠室試験は健常成人男子志願者を対象に、  
との単盲検比較で、また、  
また、前述の経緯から、  
試験を追加実施した。プラセボとの単盲検比較では本剤10mg就寝前投与により睡眠潜時は明らかに短縮されたが、stage 3 + 4 (徐波睡眠) 及びstage REM潜時には影響せず、睡眠構造にも影響しなかった。Triazolam 0.25mgとの比較試験では、triazolamでstage 2の有意な増加、stage REMの有意な減少、離脱夜 (投与中止後) でのstage REMの反跳的増加、総睡眠時間及び睡眠効率の減少が認められたのに対し、ゾルピデム10mgはstage 2, stage REMには影響せず、stage 3 + 4を有意に増加させ、また、triazolamに認められた反跳性不眠や翌朝への持ち越し効果は認められなかった。Zopicloneとの単盲検比較では、zopicloneはstage 3 + 4を有意に増加させたほか、stage 2の増加、stage REMの抑制といったBZD系睡眠薬に特徴的な作用が認められたのに対し、ゾルピデムはstage 3 + 4を服薬夜に有意に増加させたほかは、他の睡眠パラメータをはじめとした各検査項目に対して影響を及ぼさなかった。従って、ゾルピデムはzopicloneに比べ、睡眠段階に及ぼす影響がより少ないと考えられた。

中期睡眠室試験は不眠症患者を対象に、  
本剤10mgの投与により睡眠潜時の短縮、睡眠時間の増加、夜間覚醒回数の減少、睡眠の質の改善がみられたが、stage REMの潜時、時間、出現回数に影響は見られず、投与中止後にも反跳現象は見られず、覚醒時の身体状況にも変化は認められなかった。

### ii) 記憶機能に対する作用 (p. 340~352)

健常成人男子志願者を対象に、  
nitrazepam 5mg及びプラセボの就寝前単回投与による二重盲検交差比較試験を実施した。また、  
zopiclone 7.5mgとの二重盲検比較試験を実施した。

Triazolam, nitrazepamとの比較において、服薬1時間後に実施した眠気度の他覚的指標である睡眠潜時試験 (MSLT) では本剤服用時に最も強い催眠鎮静作用が見られた。一方、memory scanによる短期記憶の検査において、triazolam, nitrazepamでは、翌朝まで記憶機能の低下が認められたが、本剤では影響は認められず、持ち越し効果の少ないことが示された。また、zopicloneとの比較では、MSLTにおいて、投与12時間後(翌朝8時)の入眠潜時間が、ゾルピデムに比べzopicloneで有意に短かったこと、及び精神運動機能の指標であるタッピング検査において、投与12.5時間後の平均タップ数が、ゾルピデムに比べzopicloneで有意に少なかったことから、ゾルピデム10mgはzopiclone 7.5mgに比べ投与翌朝の残遺効果が少ないと考えられた。また、記憶機能に及ぼす影響は、zopiclone 7.5mgと同様に少ないと考えられた。

## vii. 長期投与試験 (p. 353~358, p. 382~389)

“不眠症”及び精神疾患に伴う不眠症患者を対象に本剤 5～20mg／日を 3～6 ヶ月間投与した 3 試験の成績では、長期投与によっても安全性に特に問題はなく、効果の減弱（耐薬性）はみられず、明らかな依存性、反跳性不安を認めなかった。

以上の開発の経緯を図イー 1 に示した。

## 2. 特徴及び有用性

### 1) 非臨床試験

- 1) TriazolamなどのBZD系薬剤は、中枢の  $\omega_1$ ,  $\omega_2$ 受容体結合のKi値の比 ( $\omega_2$ のKi値/ $\omega_1$ のKi値) が約 2～3, また, zopicloneは 4 と  $\omega_1$ ,  $\omega_2$ に非特異的な親和性を示すのに対して、ゾルビデムはKi値の比が約11と  $\omega_1$ 受容体に対して選択性的親和性を示す。Dopamineなどの他の神経伝達物質に対しては受容体結合の50%阻害濃度が10  $\mu$ M以上で、 $\omega_1$ 受容体結合のKi値に比べ1000倍以上高く、親和性は極めて弱い (p. 177~178)。
- 2) 比較的選択性的催眠鎮静作用を示す。即ち、triazolamやflunitrazepamなどのBZD系薬剤は、催眠作用、鎮静作用、抗痙攣作用及び筋弛緩作用をほぼ同一レベルで示すのに対し、ゾルビデムの催眠作用は他の薬理作用に比べて強く、また鎮静作用も抗痙攣作用及び筋弛緩作用などに比べて、より低用量 (1/4~1/11量) で発現した (p. 168~173)。
- 3) ヒト (p. 206), 動物 (p. 194) いずれにおいても消化管からの吸収は良好、かつ速やかで、血漿中消失半減期は短い。また、活性代謝物がない (p. 179)。
- 4) サル、ネコ及びラットいずれの動物においても、より選択性的徐波睡眠 (stage 3 + 4) を増加させる (p. 157~164)。一方、BZD系薬剤はネコでは速波睡眠を、ラットでは徐波睡眠を起こすとともに睡眠紡錘波も著明に増加させた (p. 162~163)。
- 5) ラット及びネコにおいて覚醒一睡眠パターンへの影響がzopiclone及びBZD系薬剤に比べて少ない (p. 165~166)。
- 6) 反復投与した場合、zopiclone, triazolam及びnitrazepamの作用には明らかな耐性の形成が認められたが、ゾルビデムの作用には耐性の形成は認められないか、弱い (p. 174~176)。

### 2) 臨床試験

- 1) “不眠症”に対する改善効果は、zopiclone及びnitrazepamとの同等性（非劣性）が検証されており、また、安全性に大きな問題はない (p. 268~277, p. 289~311)。
- 2) Zopicloneで特徴的に高頻度で認められる苦味がゾルビデムではほとんど認められない (p. 301~304)。
- 3) 夜間睡眠脳波に対して、zopicloneやtriazolamで認められるstage 2, stage REMに対する影響を示さず、stage 3 + 4（徐波睡眠）を増加させる方向に作用し、生理的な睡眠の質やリズムを変化させず、また、triazolamで認められる反跳現象を認めない (p. 325~339)。

- 4) Zopiclone, triazolam, nitrazepamに比べ、翌朝までの持ち越し効果が少ない (p. 325~352)。
- 5) 長期連用しても、明らかな耐薬性、依存性、投薬中止後の睡眠障害の悪化、反跳性不安が認められない (p. 353~358, p. 382~389)。

以上のようにゾルピデムは非BZD構造を有し、 $\alpha_1$ 受容体に選択的に作用する速効性の短時間型睡眠薬である。薬理学的及び臨床薬理学的には選択的な催眠鎮静作用を有し、しかも、生理的睡眠パターンに近い睡眠をもたらすため、入眠障害、熟眠障害はもとより、作用持続時間が短いにもかかわらず途中覚醒、早朝覚醒を含むあらゆる型の不眠症に対して安定した高い有効性を示し、翌朝までの持ち越し効果が少ない。また、反復投与しても耐薬性、依存性が形成されにくく、增量なしで長期間安定した作用を示し、投与を中止しても反跳性不眠や反跳性不安を増加させない、またzopicloneとは異なり苦味の副作用はみられない等、zopiclone並びにBZD系薬剤で問題視されている点が改良されている。

従来の薬剤の欠点が改良された本剤は、不眠症治療剤の一つとして存在価値があるものと考える。

### 3. 特許状況

### 4. 外国における使用状況

1999年10月現在、フランス、米国、イギリス、ドイツを始め77カ国で発売されている。主な諸外国における許可・発売状況を表イー1にまとめた。また、フランス及び米国の添付文書の概要を表イー2及び表イー3にまとめた。

### 5. 一般的名称

#### 1) JAN

1991年11月28日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、1992年2月25日付薬新薬第11号により通知された。

一般的名称： (日本名) 酒石酸ゾルピデム (英名) zolpidem tartrate

化学名： (日本名) (+)-N,N,6-トリメチル-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ビリジン-3-アセタミド1/2 L-酒石酸塩

(英名) (+)-*N,N*,6-trimethyl-2-*p*-tolylimidazo[1,2-a]pyridine-3-acetamide hemi L-tartrate

2) INN (rec. INN list 25, WHO Drug Information Vol.39, 1985)

一般的の名称 : Zolpidem (*N,N*,6-trimethyl-2-*p*-tolylimidazo[1,2-a]pyridine-3-acetamide)

#### 6. 同種同効品

第Ⅲ相二重盲検比較臨床試験で対照薬として使用した, zopiclone, triazolam, nitrazepamと quazepam, rilmazafoneを選択し, 比較表を作成し, 表イー4に示す。

図イー1 酒石酸ゾルビデムの開発の経緯図

表イー1 外国における許可発売状況

(1999年11月現在)

国名	販売名 (会社名)	許可及び 発売年月日	剤型及 び含量	効能・ 効果	用法・用量
フランス	STILNOX (Sanofi-Synthelabo)	1987年6月 発売年月日 1988年2月	フィルムコート 割線錠 10mg	一過性不眠 短期不眠 慢性不眠	1. 就寝直前に投与 2. 65才未満の成人:10mg錠を1日1錠 3. 65才以上の成人又は肝不全を有する患者:状態に応じて1/2錠(5mg)から投与開始。 4. 但し10mgを超えてはならない 5. 小児への投与は推奨しない (1997年9月改訂)
ベルギー	STILNOCT (Sanofi-Synthelabo)	1989年2月 発売年月日 1989年4月	分割可能 糖衣錠 10mg	不眠症	1. 65才未満の成人:通常は10mg錠1錠。患者の治療反応に応じて15~20mg(1錠半又は2錠)まで增量可。投与期間はできる限り短期間。 2. 肝不全、肝硬変のある患者は用量を減少。 3. 65才以上の患者は:半錠(5mg)から投与を開始。10mgを超えてはならない。 4. 投与は就寝直前投与 (1997年3月改訂)
デンマーク	STILNOCT (Sanofi-Synthelabo)	10mg:1988年12月 5mg:1994年3月 発売年月日 10mg:1990年1月 5mg:未発表	フィルムコート錠 10mg 5mg	不眠症の 短期治療	1. 成人:10mg 就寝直前投与 2. 高齢者、衰弱した患者、肝不全の患者:状態に応じて5mg投与。例外的状況においてのみ10mgまで投与。10mgを超えてはならない。 (1999年4月改訂)
ドイツ	STILNOX (Sanofi-Synthelabo)	1990年11月 発売年月日 1991年11月	フィルムコート 割線錠 10mg	不眠症の 短期治療	1. 65才未満の成人:通常1日10mg(1錠)投与。但し、患者の治療反応に応じて5mgより投与する。 2. 高齢者、衰弱した患者:5mg(1/2錠)投与を推奨。10mgを超えてはならない。 3. 肝不全患者:状態に応じて5mg(1/2錠)より投与開始。10mgを超えてはならない。 4. 投与期間は4週間を超えてはならない。 5. 就寝直前投与 (1997年4月改訂)

国名	販売名 (会社名)	許可及び 発売年月日	剤型及 び含量	効能・ 効果	用法・用量
スペイン	STILNOX® 10 (Sanofi-Synthelabo)	1990年12月  発売年月日 1991年2月	フィルムコート 割線錠 10mg	不眠症の 短期治療	1. 成人：通常1日1錠(10mg)を 服薬する。 2. 高齢者、衰弱患者、本剤に過敏 な患者又は肝不全患者には1 ／2錠(5mg)を投与する。全て の患者に対して10mgを超えて はならない。  (1995年11月改訂)
イス	STILNOX (Sanofi-Synthelabo)	1990年3月  発売年月日 1990年9月	分割可能 糖衣錠 10mg	不眠症の 短期治療	1. 65才未満の成人：1日1錠 (10mg)を就寝直前投与する。 2. 高齢者(65才以上)、肝臓虚 弱・肝不全患者：1日1／2錠 (5mg)。状態に応じて例外的に 1錠(10mg)まで增量。但し、 10mgを超えてはならない。 3. 投与期間は4週間を超えては ならない。4週間以上の治療が 必要な場合は、患者の状態を再 評価した上で投薬する。  (1998年2月改訂)
ギリス	STILNOCT (Sanofi-Synthelabo)	5mg: 1993年12月 10mg: 1996年9月  発売年月日 5mg: 1994年6月 10mg: 1997年7月	5mg: フィルムコート 錠 10mg: フィルムコート 割線錠	不眠症の 短期治療	1. 65才未満の成人：1日10mgを 就寝直前に服薬。 2. 65才以上の高齢者及び本剤に 感受性の高い患者には5mgを 投与する。5mgを超えて投与す べきではない。 3. 肝障害の患者には5mgより投 与を開始し、状態に応じて 10mgまで增量できる(高齢者 には特に注意する)。 4. 投与期間は通常数日から2週 間とするが、臨床的に適切であ れば4週間まで延長できる。4 週間を超えてはならない。 5. 子供への使用は出来ない。  (1997年12月改訂)
アメリカ	AMBIEN (Searle)	5mg: 1992年12月 10mg: 1992年12月  発売年月日 5mg: 1993年4月 10mg: 1993年4月	フィルムコート、 割線錠 5mg 10mg	不眠症の 短期治療	1. 投与量は患者の状態に応じて 個別に決める。 2. 成人の推奨用量は10mgで就寝 直前に投与する。 3. 高齢者、衰弱した患者及び肝不 全の患者には初回投与量5mg が推奨される。 4. 1日投与量は10mgを超えては ならない。  (1997年1月改訂)

表イー2 フランスにおける添付文書の概要

(1999年11月現在)

国名	フランス
商品名	STILNOX
効能・効果	一過性不眠, 短期不眠, 慢性不眠
用法・用量	<p>1. 用法:すべての場合, 本剤は就寝直前に経口投与する。</p> <p>1) 65才未満の成人: 10mg錠を1日1回</p> <p>2) 65才以上の成人又は肝不全の患者: 推奨用量は1日5mg(1/2錠)を1回服用。 極めて希な例として, 患者の状態に応じて1日 10mg(1錠)に增量することができる。いずれの症例でも1日量が 10mg(1錠)を超えてはならない。</p> <p>2. 投与期間: 投与期間はできる限り短時間とし, 2, 3日から最長4週間までとする。</p> <p>1) 一過性不眠(例えば旅行等)では, 投与期間は2~5日を超えないようにする。</p> <p>2) 短期不眠(例えば重大な出来事に伴うもの等)では, 投与期間が2~3週間を超えないようにする。</p> <p>3) 慢性不眠(4週間以上の継続投与が必要な症例): 注意深く患者の状態を再評価した後, 投与する。</p>
禁忌	<p>本剤は次の場合は禁忌とする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ソルピデム又は医薬品成分のいずれかに過敏症を有する患者, 重症の呼吸不全を有する患者, 重症な肝不全を有する患者, 睡眠時無呼吸症候群の患者</li> </ul> <p>本剤は一般に次のような状況では禁忌である</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・15才未満の小児, アルコール関連症状を有する患者, 授乳中の婦人, 筋無力症の患者</li> </ul>
警告	<p>1. 習慣性: ベンゾジアゼピン又はその関連物質(以下鎮静/催眠剤と略す)を数週間の長期に亘って投与すると, 有効性が失われる可能性がある。この様な場合には用量を増量してはならない。</p> <p>2. 依存性: 鎮静/催眠剤を投与すると, 身体的, 精神的な依存が生じることがある。しかし, 本剤の治療量を投与したときには認められていない。治療量以上では, 用量の増加や投与期間の延長とともに, またベンゾジアゼピンとの併用によって増大する。この危険性は, アルコール中毒や薬物乱用の経験のある患者では増大するので, その様な患者の場合は詳細な調査が必要である。</p> <p>身体的依存がある場合には, 本剤を突然中止すると, 不眠, 筋痙攣, 不安, 緊張, 激越, 錯乱, 刺激性などを特徴とする離脱症状が現れる可能性がある。重症例では, 次のような症状が現れる可能性がある。: 現実感消失, 離人症, 聰覚過敏, 四肢のしびれ感及び刺痛, 光や物理的接触に対する過敏症, 幻覚及び疲れん。</p>

警 告 (つづき)	<p>短時間作用型の鎮静／催眠剤を定期的に使用すると、特に高用量の場合、連続した2回の投与の間に、ある種の離脱症状が現れることが報告されている。しかし、これは本剤の治療量の投与では認められていない。</p> <p>3. 反跳性不眠：睡眠薬の投与を中止すると、一過性の反跳性不眠が起こる可能性がある。この場合は、その投与を行う理由となった不眠症よりも更に重症の不眠症が再発する。これは、他の症状、例えば、気分動搖、不安及び激越等を伴う可能性もある。この症状群は、主に長期投与を突然中止したとき、或いは推奨用量を超えて使用したときに起こる。従って、用量は徐々に減量し、それに応じて患者に注意を与えることが必要である。</p> <p>4. 健忘：鎮静／催眠剤は、前向性健忘を引き起こす可能性があり、これは通常、投与後数時間で発現する。そのため、本剤を就寝直前に服用し、数時間のとぎれないと睡眠が確保できる条件下で使用することが望まれる。</p> <p>5. 逆説的反応及び精神医学反応：鎮静／催眠剤の投与中に逆説的或いは精神医学的反応が起こることがあるので、この様な場合には投与を中止する。      - 不眠の悪化、悪夢、神経過敏、刺激性、激越、攻撃性、怒りの爆発、せん妄、幻覚、不適切行動、その他の行動障害、夢遊      この症状は高齢者或いは小児患者で起こりやすい。</p>
使用上の注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鎮静／催眠剤は、精神疾患の一次的な治療法としては適用されない。</li> <li>・鎮静／催眠剤は、抑うつや抑うつと関連した不安の治療に単独で使用するべきではない。このような患者には、可能な限り低用量を投薬する。</li> <li>・アルコール又は薬物依存の既往のある患者への投与は、特に注意が必要である。</li> <li>・呼吸器不全の患者では、特に不安や激越が呼吸代償不全の前兆となる可能性を考慮し、鎮静／催眠剤によって呼吸抑制が起こる可能性があることに注意すべきである。</li> <li>・重症な肝不全の患者では、鎮静／催眠剤が脳障害を引き起こす可能性がある。従って、禁忌である。</li> <li>・高齢者(65才以上)では、治療は5mgから開始し、10mgを超えてはならない。</li> <li>・本剤は筋無力症を増悪させるため、例外的な症例においてのみ、慎重な医学的監視のもとで投与すること。</li> </ul>

薬物相互作用	<p><b>併用を避けるべき相互作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アルコール:</li> </ul> <p>アルコールはベンゾジアゼピン類及びその関連物質の鎮静作用を増幅する。機敏性の低下は運転者や機械操作者に危険をもたらすので、アルコール飲料及びアルコールを含有する医薬品との併用は避ける。</p> <p><b>注意すべき相互作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・麻薬類(鎮痛薬、鎮咳薬及び置換療法), バルビツール塩酸:</li> </ul> <p>呼吸抑制の危険性が増大し、過量の場合、致死的となる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・他の中枢神経抑制薬:</li> </ul> <p>モルヒネ誘導体(鎮痛薬、鎮咳薬), バルビツール酸塩類、鎮静抗うつ薬, H1-ヒスタミン拮抗性鎮静薬、抗不安薬、神經遮断薬、クロニシン及びその関連化合物、サリドマイドは中枢神経系抑制を増大し、機敏性を低下させるので、運転者や機械操作者に重大な危険をもたらす可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・クロザピン:</li> </ul> <p>循環虚脱及び呼吸器・心臓の停止の危険性が増大する。</p>
妊婦・授乳婦	<p>妊婦: 動物試験で、催奇形性が認められていないことより、ヒトにおける胎児奇形性はないものと考えられるが、臨床的には妊娠中に使用した本剤の胎児奇形性及び毒性を評価するに十分なデータが得られていない。従って、用心のため妊娠初期3ヶ月間は使用しないことが望ましい。</p> <p>高用量の鎮静／催眠剤を投与した母親から生まれた新生児に、緊張低下、低体温、呼吸障害等が発現する可能性があるため、妊娠後期3ヶ月間は出来れば最小用量を投与すべきである。生後数日の新生児に離脱症状が現れる可能性がある。</p> <p>授乳: 鎮静／催眠剤の乳汁中への排出濃度は低いが、投与により新生児に鎮静作用(嗜睡、筋緊張低下)を起こす可能性がある。従って、本剤の使用が避けられない場合は、患者は授乳しないこと。</p>
運転者・機械操作能力に対する作用	鎮静、健忘、集中困難及び筋肉障害により、車の運転や機械操作の能力に影響を与える可能性がある。機敏性の低下による障害の危険性は睡眠不足の場合更に増大する。

副作用	<p>副作用は患者の感受性の個体差と関連しており、通常患者が服用後すぐに就寝せず、眠らないでいると、投与後1時間で発現する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・錯乱、逆説的反応又は精神医学的反応(警告及び使用上の注意参照)、めまい、平衡障害、めまい感、運動失調、頭痛、日中の眠気、機敏性の低下、筋力低下、複視。</li> </ul> <p>よりまれには</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・無力症、消化管障害、リビドーの変化、皮膚反応、</li> <li>・健忘：前向性健忘が治療量で起きることがある。この危険性は投与量が多くなると増大する。中には健忘に行動障害を伴う場合もある。</li> <li>・習慣性、依存性、反跳性不眠(警告及び使用上の注意を参照)。</li> </ul>
過量投与	<p>すべての薬物過量の症例と同様に、多剤中毒の予後を悪くすることがあるので、その可能性を常に考慮に入れること。</p> <p>本剤の過量投与の徵候は、主に、眠気から昏睡までの中枢神経系の抑制を特徴とする。軽度の症例では、精神錯乱や嗜眠も存在する可能性がある。本剤の投与量 400mgまでの単剤過量では、その転帰は常に良好と報告されている。</p> <p>より重症な症例としては、運動失調、緊張低下、低血圧、呼吸抑制、まれに昏睡、ごくまれに死亡などがある。</p> <p>本剤の過量が他の中枢神経系抑制薬やアルコールと組み合わさると、より重症で、致命的となる可能性のある症例群が報告されている。</p> <p>過量投与の場合には、通常の予防的措置を取ること：特殊治療室への搬送、心臓及び呼吸パラメーターの監視、必要に応じ適当な補液の灌流など。過量服用後1時間以内の場合には、患者に意識があれば嘔吐を誘発させ、意識がなければ胃洗浄を行い、十分に気道を確保する。1時間以上経過している場合には、活性炭投与により、吸収を低下させることができる。</p> <p>故意又は事故によるベンゾジアゼピンの過量投与の診断や治療に、フルマゼニルが有用なことがある。</p> <p>本剤の作用のフルマゼニルによる拮抗は、神経症状(痙攣)の発現を促す可能性がある。</p>

表イー3 米国における添付文書の概要

(1999年11月現在)

国名	米国
商品名	AMBIEN
効能・効果	不眠症の短期的治療
用法・用量	<p>1. 用量: 本剤の投与量は個別に定める。</p> <p>成人(推奨用量): 10mg 1日1回を就寝直前に投与する。</p> <p>1) 高齢者及び衰弱患者: 初回投与量 5mg 1日1回が推奨される。</p> <p>2) 肝不全の患者: 初回投与量 5mg 1日1回が推奨される。</p> <p>3) 本剤の1日投与量は 10mg を超えてはならない。</p> <p>2. 投与期間: 通常 7~10 日間とする。2~3週間以上投与する場合は、患者の状態を再評価することが推奨される。なお、本剤は1ヶ月を超える量を処方すべきではない。</p>
禁忌	知られていない。
警告	<p>睡眠障害は身体的／精神的疾患の兆候かも知れないので、注意深く診断した後に不眠の対症療法を実施するべきである。7~10日の治療で不眠が改善されない場合は、身体的／精神的疾患の存在を示唆している可能性がある。不眠の悪化、思考や行動異常の出現は精神的／身体的疾患に基づくものかも知れない。本剤のいくつかの重篤な副作用は用量依存的であるため、高齢者には有効な最小量を使用することが重要である。</p> <p>種々の思考異常や行動異常が鎮静／催眠剤の使用により起こる。これらの変化のいくつかは脱抑制によるものであり、アルコール及び他の中枢神経抑制剤で発現するものと類似している。その他報告されている行動変化としては奇異行動、激越、幻覚及び性格異常がある。記憶障害や他の精神神経症状は不意に起こる可能性がある。うつ病患者では鎮静／催眠剤により自殺企図を含め抑うつが悪化することが報告されている。</p> <p>上述した異常行動の原因を確定できるのはまれである。いずれにしても、いかなる行動の異変や症状も注意深く、速やかに診断されなければならない。</p> <p>鎮静／催眠剤の急激な減量或いは中止により、離脱症状に似た症状や徴候が起こることが報告されている。他の鎮静／催眠剤と同様、本剤は作用発現が速やかなため就寝直前に服用されるべきである。機械操作者や運転者には服薬の翌日に performance の障害等が発生する可能性があるので、十分注意する様、予め知らせるべきである。また、アルコールとの併用で相加作用が示されているので、アルコールとともに服用すべきではない。本剤が他の中枢神経抑制剤と併用される場合は、相加作用があるので用量調整がされるべきである。</p>
使用上の注意	<p>1. 一般的注意</p> <p>1) 高齢者、衰弱患者: 反復投与或いは鎮静・催眠剤への過剰な感受性により起こる運動／認知機能の障害が、高齢者や衰弱者の治療においては注意されるべきである。このような患者での推奨用量は、5mg 1日1回とし、慎重な観察を行う。</p>

使用上の注意 (つづき)	<p>2) 合併症を有する患者:</p> <p>(i) 呼吸機能障害を有する患者: 本剤の治療量を健常人及び軽～中等度の慢性閉塞性肺疾患の患者に投与したとき、呼吸抑制作用を示したとの報告はない。一般に、鎮静・催眠剤は呼吸機能を抑制することが知られているので、呼吸機能障害の患者に投与する場合には注意すべきである。</p> <p>(ii) 腎障害を有する患者: 末期腎不全患者に本剤を反復投与しても、蓄積や薬物動態パラメータの変化を示していない。腎障害患者での用量調節の必要はないが、これらの患者では慎重な観察が必要である。</p> <p>(iii) 肝障害を有する患者: 肝障害のある被験者では、消失の延長が知られているので、肝障害患者への投与は5mgから開始し、慎重に観察すべきである。</p> <p>(iv) うつ病患者: 他の鎮静・催眠剤と同様、抑うつ症状又はその徴候のある患者への本剤の投与は注意して行うべきである。これらの患者は自殺傾向があり、予防的措置が必要な可能性がある。従って、1回処方量は常に有効な最小量とすべきである。</p>
薬物相互作用	<p>1) 中枢神経作用薬: 単回投与相互作用試験(健常志願者)において、ハロペリドールは本剤との併用で薬物動態及び薬動力学的作用に対して影響を示さなかった。イミプラミンとの併用では、イミプラミンのCmaxが20%低下した以外、薬物動態学的相互作用はみられなかったが、覚醒度の低下に対して相加作用が認められた。クロルプロマジンとの併用でも、薬物動態学的相互作用はみられなかったが、覚醒度及び精神運動機能の低下に対して相加作用が認められた。アルコールとの併用では精神運動機能に対して、相加作用が認められた。全ての中中枢神経抑制薬は本剤との併用により中枢神経抑制作用を増強する可能性があるので、薬理作用を十分考慮するべきである。</p> <p>2) その他の薬剤: 本剤とシメチジン及び本剤とラニチジンとの相互作用試験において、いずれの薬剤も本剤の薬物動態及び薬動力学的作用に影響を与えたなかった。また、ジゴキシンの動態に影響を与せず、健常人でワルファリンのプロトロンビン時間に影響を与えたかった。本剤の鎮静・催眠作用はフルマゼニルで拮抗されるが、薬物動態には有意な変化はみられなかった。</p>
妊娠・授乳婦	<p>1) 催奇形性作用: 動物生殖試験は常にヒトの反応を予測できるものではないので、本剤の妊娠中の使用は明らかに必要な場合に限るべきである。</p> <p>2) 催奇形性作用以外の作用: 妊娠中に本剤を服用した母親から生まれた新生児に対する影響は未検討であるが、鎮静・催眠剤を服用した母親から産まれた新生児は出生後に離脱症状を起こす危険性がある。また、妊娠中に鎮静・催眠剤を服用した母親から弛緩性の新生児が生まれたとの報告がある。</p>

妊婦・授乳婦 (つづき)	3) 分娩及び出産:分娩及び出産中の本剤の使用は確立されていない。 4) 授乳中の母親:総投与量の0.004~0.019%が授乳中の母親の乳汁に排泄されたが、乳児への本剤の影響は不明である。授乳中の母親での使用は望ましくない。
小児への使用	18才未満の子供における安全性及び有効性は確立されていない。
高齢者への 使用	アメリカでの試験において、本剤の投与を受けた60才以上の高齢者は154人で、本剤10mg以下の投与を受けた患者では、3種類の有害事象が3%発現しており(めまい3%, 眠気5%, 下痢3%),これはプラセボの発現率(めまい0%, 眠気2%, 下痢1%)の少なくとも2倍であった。 海外の試験(総計1959例)において、30例(1.5%)に転倒が報告されており、そのうち28/30例(93%)が70才以上で、うち23/28例(82%)で10mgを超える本剤が投与されていた。また、24例(1.2%)に錯乱が報告され、そのうち18/24例(75%)が70才以上の患者であり、うち14/18例(78%)で10mgを超える量の本剤が投与されていた。
有害事象	1) 投与中止に至った有害反応:アメリカの市販前臨床試験(投与量1.25mg~90mg、計1701例)では、約4%の患者が何らかの有害事象により投与が中止されており、最も多い事象は日中の眠気(0.5%),めまい(0.4%),頭痛(0.5%),恶心(0.6%),嘔吐(0.5%)であった。海外での試験(投与量1~50mg、計1959例)では、約4%が有害事象により投与を中止しており、最も一般的な事象は日中の眠気(1.1%),めまい(0.8%),健忘(0.5%),恶心(0.5%),頭痛(0.4%),転倒(0.4%)であった。 2) 比較対照臨床試験での発現率: i) 最も多く認められた有害事象:本剤(≤10mg)の短期試験(~10夜)で、プラセボ投与群と有意差がみられたものは、眠気(2%),めまい(1%)及び下痢(1%)であった。本剤(≤10mg)の長期試験(28~35夜)で有意差のみられた有害事象は、めまい(5%)及び麻薬服用感(3%)であった。 ii) 発現率1%以上の有害事象:アメリカでの短期試験11試験(本剤1.25~20mg vs プラセボ)で有害事象の発現率[本剤≤10mgにおける発現率(例数%)1%以上]は以下のとおりである。 ゾルピデム(N=685):頭痛7%, 眠気, 恶心 各2%, めまい, 下痢, 筋肉痛 各1% プラセボ(N=473):頭痛6%, 恶心3%, 筋肉痛2% 長期試験(慢性不眠症を対象、5, 10又は15mg vs プラセボ、28~35夜投与)では、本剤の治療量(≤10mg)での発現率1%以上の有害事象は以下のとおりである。

有害事象 (つづき)	<p>ゾルピデム: 口渴, アレルギー, 背痛, インフルエンザ様症状, 胸痛, 疲労, 動悸, (N=152) 頭痛, 眠気, めまい,嗜眠, 麻薬服用感, フラフラ感, 抑うつ, 異常な夢, 記憶障害, 不安, 神経過敏, 睡眠障害, 悪心, 消化不良, 下痢, 腹痛, 便秘, 食欲不振, 嘔吐, 感染, 筋肉痛, 関節痛, 上気道感染, 副鼻腔炎, 咽頭炎, 鼻炎, 発疹, 尿路感染</p> <p>プラセボ: 口渴, アレルギー, 背痛, 疲労, 頭痛, 眠気, めまい,嗜眠, フラフラ感, 抑う(N=161) つ, 不安, 神経過敏, 悪心, 消化不良, 下痢, 腹痛, 便秘, 食欲不振, 嘔吐, 感染, 筋肉痛, 関節痛, 上気道感染, 副鼻腔炎, 咽頭炎, 鼻炎, 発疹, 尿路感染</p> <p>3) 有害事象の用量相関関係: 用量比較試験で, 特に中枢神経系及び消化器系のある種の有害事象について, 用量関係を示唆する証拠が得られている。</p>
薬物乱用 及び依存性	<p>1) 規制物質: 本剤は, 連邦規制によりスケジュール IV の規制物質に分類されている。</p> <p>2) 亂用及び依存性: 薬物乱用の既往者で乱用の可能性を検討した試験では, 本剤 40mg 単回投与はジアゼパム 20mg とほぼ同等であり, 本剤 10mg はプラセボとの区別が困難であった。</p> <p>アメリカの臨床試験からは本剤の明らかな離脱症状の証拠は示されていないが, DSM-III-R の基準(uncomplicated sedative / hypnotic withdrawal)に含まれる症状(疲労, 悪心, 潮紅, 頭重感, コントロール不能な号泣, 嘔吐, 胃痙攣, パニック発作, 神経過敏, 腹部不快感)が, 本剤の最終投与から 48 時間以内にプラセボと置換した試験において報告されている(発現率1%以下)。しかし, 推奨用量の投与中に依存が生じた症例の信頼できる発現率の推定値は得られていない。まれに, 市販後の乱用, 依存性, 離脱症状の報告がある。精神障害や薬物又はアルコールの嗜癖又は乱用の経験者は, 習慣性や依存性の危険性が高いため, 本剤や他の睡眠薬を投与するときには注意深い監視が必要である。</p>
過量投与	<p>1) 徴候及び症状: ヨーロッパでの過量服用に関する市販後調査では, 倦眠から軽度の昏睡までの意識障害等が認められているが, 400mg/回(最大推奨用量の 40 倍)までは完全に回復している。本剤を含む複数の中枢神経抑制薬が関与している過量の場合は, 致命的な結果を含め, より重篤な症状が出現している。</p> <p>2) 推奨される治療法: 適切な場合には直ちに胃洗浄を行うと共に, 一般的な対症療法及び補助療法を行う。必要に応じ, 輸液の静脈内投与を行う。また, フルマゼニルが有用な可能性がある。全ての薬物過量の症例と同様に, 呼吸, 脈拍, 血圧等をモニタ一し, 一般的な補助療法を行う。本剤の過量服用後は, たとえ興奮がある場合でも鎮静剤の使用は控える。血液透析中の腎不全患者では, 本剤(治療量)が透析されないことが知られており, 過量服用の処置における透析の価値は明らかではない。</p>

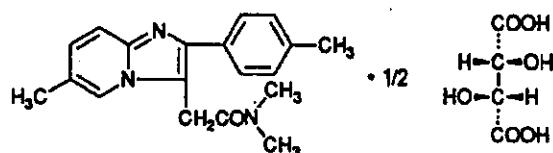
表イ-4 同種同効品一覧表

## 四. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

### 1. 有効成分に関する理化学的知見

#### (1) 名称

- 1) 一般的名称：酒石酸ゾルピデム (JAN), Zolpidem (Rec. INN)
- 2) 化学名 和名：(+) -*N,N,6*-トリメチル-2-*p*-トロリミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アセタミド・1/2 L-酒石酸塩  
英名：(+)-*N,N,6*-trimethyl-2-*p*-tolylimidazo[1,2-a]pyridine-3-acetamide hemi L-tartrate
- 3) 分子式及び分子量： $C_{19}H_{21}N_3O \cdot \frac{1}{2}C_4H_6O_6$  : 382.44
- 4) 構造式：



#### (2) 物理的化学的性質

- 1) 外観・性状：白色の結晶性の粉末。においはない。味は苦い。
- 2) 溶解性：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。
- 3) 吸湿性：本品は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) 融点：189～191℃に分解点を示した。
- 5) 酸塩基解離定数：pKa<sub>1</sub> : 2.84, pKa<sub>2</sub> : 3.96, pKa<sub>3</sub> : 6.35
- 6) 分配係数

1-オクタノール／水系

水	pH 1	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
1.18	0.39	0.52	4.61	309	377

#### 7) その他の主な示性値

pH : 4.7～4.8 (飽和水溶液)

吸光度：(0.01 g, 0.1mol/L 塩酸試液, 1000mL)

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (237nm) : 680～695

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (294nm) : 378～387

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

## 2. 製剤学的事項

### (1) 組成及び性状

ゾルピデム割線錠 5 mg :

一錠中に酒石酸ゾルピデム 5 mg を含む。

淡いだいだい色の片面割線入りフィルムコート錠

ゾルピデム割線錠 10 mg :

一錠中に酒石酸ゾルピデム 10 mg を含む。

淡いだいだい色の片面割線入りフィルムコート錠



## ハ. 安定性

### 1. 原薬

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	室温	ポリエチレン袋 ースチール缶	48箇月	水分がわずかに増加、その他の試験項目は変化なし
加速試験	40℃・75%RH	ポリエチレン袋 ースチール缶	6箇月	水分がわずかに増加し赤外吸収スペクトルが変化した、その他の試験項目は変化なし

本品は遮光した気密容器内に保存するとき、室温で4年間安定であった。

### 2. 製剤（ゾルビデム割線錠 5mg 及び 10mg）

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 包装又は 瓶包装	36箇月	変化なし
加速試験	40℃・75%RH	PTP 包装又は 瓶包装	6箇月	変化なし

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）

本品（ゾルビデム割線錠 5mg 及び 10mg）は包装（PTP 又はポリエチレン瓶）して保存するとき、25℃で3年間安定であった。



## 二. 毒 性

	頁
総 括 .....	115
1. 急性毒性 .....	119
1) ラット急性毒性試験 .....	119
2) サル急性毒性試験 .....	121
2. 亜急性及び慢性毒性 .....	122
1) ラット 13 週間経口投与試験 .....	122
2) サル 13 週間経口投与試験 .....	123
3) ラット 52 週間経口投与試験 .....	124
4) サル 52 週間経口投与試験 .....	127
5) ラットとサルの亜急性及び慢性毒性成績の比較 .....	127
3. 生殖に及ぼす影響 .....	129
1) ラット繁殖試験 (Segment I) .....	129
2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II) .....	132
(1) ラットにおける試験 .....	132
(2) ウサギにおける試験 .....	134
3) ラット周産期及び授乳期投与試験 (Segment III) .....	136
4. 依存性 .....	138
1) サルにおける身体依存性試験 .....	138
2) サルにおける精神依存性試験 .....	139
5. 抗原性 .....	139
1) モルモット抗原性試験 .....	139
2) マウス抗原性試験 .....	140
6. 変異原性 .....	141
1) 遺伝子突然変異試験 .....	141
(1) 復帰突然変異試験 .....	141
(2) 前進突然変異試験 .....	142
2) 染色体異常試験 .....	143
(1) <i>in vitro</i> の染色体異常試験 .....	143
(2) マウス小核試験 .....	143
3) DNA損傷試験 .....	144
(1) 不定期DNA合成誘発試験 .....	144

7. がん原性 .....	144
1) ラット 24 カ月間経口投与がん原性試験 .....	144
2) マウス 100 週間経口投与がん原性試験 .....	147
8. 類縁物質、代謝物の毒性 .....	149
1) マウス急性毒性試験 .....	149

## 二. 毒 性

### 総 括

酒石酸ソルピデム（以下、ゾルピデムと略称）の毒性試験として、急性毒性、亜急性及び慢性毒性、生殖に及ぼす影響、依存性、抗原性、変異原性及びがん原性の各試験を実施し、更に、ゾルピデムの類縁物質及び代謝物について急性毒性を検討した。以下にこれらの試験の一覧を示し各試験の内容を総括した。なお、試験動物として、ウサギ以外の非げっ歯類には、イヌがゾルピデム投与により嘔吐を示すためサルを用いた。

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目 又は 試験条件	動物種 又は 試験条件	投与 (処理) 経路、期間	投与量又は 処理濃度 mg/kg	成 績 mg/kg	実施施設
急性毒性	ラット	経口 腹腔内	500～2000 400～700 125～2000	LD <sub>50</sub> ♂: 695 ♀: 1030 ♂: 610 ♀: 580 LD <sub>50</sub> ♂: 684 ♀: 956	
		経口 (追加)			
		サル	経口	250～2000 概略の致死量: >2000	
亜急性・ 慢性毒性	ラット	経口, 13週間	6, 31, 156	無毒性量: ♂♀ 6	
	サル	経口, 13週間	6, 31, 156	無毒性量: ♂♀ >156	
	ラット	経口, 52週間	6, 31, 156	無毒性量: ♂♀ 6	
	サル	経口, 52週間	6, 31, 156	無毒性量: ♂♀ >156	
生殖に及ぼす影響	Seg. I ラット	経口	5, 25, 125	無毒性量 ♂親動物: >125 ♀親動物: 25 次世代児: 25	
	Seg. II ラット	経口	0.2, 1, 5, 25, 125	無毒性量 母動物: >125 次世代児: 1	
	ウサギ	経口	1.25, 5, 20	無毒性量 母動物: 5 次世代児: >20	
	Seg. III ラット	経口	5, 25, 125	無毒性量 母動物: 5 次世代児: 25	
依存性	身体依存性 サル	経口 28日間 ×2 ケール	10, 20	軽度/中等度 身体依存性形成	
	精神依存性 サル	レバー押し 自由摂取	0.25→0.5→1 mg/kg/inj. 各2週間	軽度の精神依存性形成	
抗原性	モルモット	皮下 (+PCA), 5日間	1, 10	全身性アナフィラキシー, S-D反応, PCA, ヒスタミン遊離: 陰性	
	マウス	腹腔 (+Alum), 2回	1, 10, 100 μg/mouse	PCA: 陰性	

表二ー1 毒性試験一覧表（つづき）

試験項目	動物種 又は 試験条件	投与（処理） 経路、期間	投与量又は 処理濃度 mg/kg	成績 mg/kg	実施施設
変異原性	復帰突然変異 サルモレラ菌	直接法 代謝活性化法	18.6~1860μg/7ヘト	陰性	
	前進突然変異 マウス リンパ球	直接法 代謝活性化法	150~600μg/mL	陰性	
	染色体異常 ヒト リンパ球	直接法 代謝活性化法	6.5~130μg/mL	陰性	
	小核試験 マウス	直接法 代謝活性化法	167.5~670	陰性	
	不定期DNA合成 ヒト細胞株 HSPB	直接法 代謝活性化法	50~5000μg/mL	陰性	
がん原性	ラット	経口(飼料添加), 24ヶ月	5, 22.5, 100	陰性	
	マウス	経口(飼料添加), 100週間	5, 22.5, 100	陰性	
急性毒性 類縁物質 代謝物	マウス	腹腔内、単回	原薬 400~1000 類縁物質I 1000 類縁物質IV 1000 類縁物質VII 1000 代謝物I 1000 代謝物II 1000	原薬 LD <sub>50</sub> : ♂ 815 ♀ 810 死亡率(%): 1000mg/kg 投与 ♂/♀ : 80/80 類縁物質I : 60/100 類縁物質IV : 0/0 類縁物質VII : 0/0 代謝物I : 80/60 代謝物II : 100/100	

### 1. 急性毒性：

ラット及びカニクイザルを用いて検討した。

ラットに経口投与したときの LD<sub>50</sub> 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。なお, 経口投与時の急性毒性を精査することを目的に実施した試験での LD<sub>50</sub> は 684mg/kg (雄), 956mg/kg (雌) であった。

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。

### 2. 亜急性・慢性毒性：

ラット及びカニクイザルに 13 週間及び 52 週間経口投与して亜急性, 慢性毒性を検討した。いずれの試験においても, ゾルピデムの薬理作用である催眠, 鎮静に関連した諸症状が一般症状として認められ, ラットではこれに関連して摂餌量, 摂水量の軽度な変動がみられた。ラットの 31mg/kg 以上では摂餌効率の低下を伴った軽度な体重増加抑制が, また 156mg/kg では死亡例の増加がみられたが, 死因に繋がる変化は諸検査で認められず過度の中枢抑制による死亡と思われた。その他の所見としては, 病理組織学的な変化を伴わない肝臓, 副腎の重量増加が 156mg/kg

でみられた以外には、特記すべき変化は認められなかつた。

サルではいずれの投与量、投与期間においても毒性学的な変化は認められなかつた。

亜急性・慢性毒性試験における無毒性量は、ラットで 6mg/kg、カニクイザルでは 156mg/kg 以上と推定した。

### 3. 生殖に及ぼす影響：

ラット及びウサギに経口投与して生殖発生毒性を検討した。

いずれの試験においても、親動物においては一般毒性試験と同様の所見、すなわち薬理作用や体重の抑制傾向が認められた。生殖発生に関する所見としては以下のものであった。

ラットにおける繁殖試験 (Seg. I) では、125mg/kg で雌動物の交尾までの期間のわずかな延長と、出生児 ( $F_1$ ) 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  $F_2$  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つた。

器官形成期投与試験 (Seg. II) では、ラットにおいて 5mg/kg 以上で胎児に体重の低下が、125mg/kg で波状肋骨の出現増加が認められた。しかし、出生児の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つた。ウサギにおける試験では 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。ただ、胎児については本剤投与の影響はなかつた。

ラットに周産期及び授乳期投与した試験 (Seg. III) では、25mg/kg 以上で母動物の出生児への加害行為と、それによる出生児の生存率低下がみられた。

以上の所見より、生殖に及ぼす影響における無毒性量は、ラット Seg. I では母動物、次世代児とともに 25mg/kg、ラット Seg. II では母動物で 125mg/kg 以上、胎児で 1mg/kg、出生児で 125mg/kg 以上、ウサギの Seg. II では母動物 5 mg/kg、胎児は 20mg/kg、ラット Seg. III では母動物で 5mg/kg、出生児で 25mg/kg と推定した。

### 4. 依存性：

カニクイザルにおける試験成績から、ゾルピデムは triazolam 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、triazolam や nitrazepam 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。

### 5. 抗原性：

モルモット及びマウスにゾルピデムとアジュバントの混和乳化物を投与したいずれの試験において、ゾルピデムは抗原性を示さなかつた。

### 6. 変異原性：

サルモネラ菌、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウス小核及び培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、並びにヒト細胞株 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つた。

7. がん原性：

ゾルピデムを飼料に添加してラットに 24 カ月間、マウスに 100 週間摂取させたがん原性試験において、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つた。

8. 類縁物質、代謝物の毒性：

マウスに 1000mg/kg を腹腔内投与したときの致死状況より、副生成物である類縁物質 I、代謝物のM-I 及びM-II の致死量はゾルピデムとほぼ同程度のものと推定したが、分解物である類縁物質 IV、VII についてはゾルピデムより作用は弱く、死亡はみられなかった。

以上の毒性試験から、ゾルピデムの臓器障害性は極めて弱く、低毒性と考えられた。しかし、薬理作用である催眠、鎮静作用は強く、それに関連して失調性の動作をはじめとする諸症状が低投与量から認められ、高投与量においては体重の変動や、生殖毒性試験における母動物の児への加害行動などの所見が認められた。

特殊毒性としては、軽度ないし中等度の依存性の形成能がみられたが、抗原性、変異原性、並びにがん原性はないものと推定された。

## 1. 急性毒性

### 1) ラット急性毒性試験

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。死亡は経口投与のほとんどが24時間以内そして腹腔内投与では2時間以内にみられ、いずれの場合も過度の中枢抑制作用によると思われた（表ニー2）。経口投与時の死亡、生存例の剖検では異常な変化は見られず、腹腔内投与では肝臓や脾臓の表面に白色の薄膜がみられたのみであった。

表ニー2 ラットにおける急性毒性試験成績

動物種 (系統、週齢)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
					LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	所見
ラット (OFA:SD, 6週齢)	経口	500～2000	♂ ♀	10 10	695mg/kg (570- 848) 1030 (888-1195)	虚脱、睡眠、呼吸困難 死亡発生はほとんど が24時間以内。
	腹腔内	400～ 700	♂ ♀	10 10	610mg/kg (535-695) 580 (527-638)	虚脱、睡眠、呼吸困難 死亡発生はほとんど が2時間以内。

LD<sub>50</sub> : Litchfield-Wilcoxon 法

### 2) ラット急性毒性試験(追加)

前項の経口投与試験のLD<sub>50</sub>値は、雄695mg/kg、雌1030mg/kgであった。LD<sub>50</sub>値に限ってみると本剤の急性毒性には性差のあることがうかがわれる。ただ、急性毒性の評価に際しては、LD<sub>50</sub>値だけでなく症状及びその症状発現の推移も重要な評価要素になると考えられる。しかしながら、前項の試験では症状発現時期あるいは推移などの点で情報が不足したところもあり、この点からの考察は困難であった。そこで、本試験では単回経口投与後の症状を詳しく観察し、その結果をもとにラットにおける本剤の急性毒性を再評価した。

1500及び2000mg/kg群の雌雄全例、1000mg/kg群の雌雄各3例、500mg/kg群の雄2例が死亡した(表ニー4)。

LD<sub>50</sub>値についてみると雄は684mg/kg (95%信頼限界384～1097mg/kg)、雌は956mg/kg (同946～1139mg/kg)と計算され(表ニー3)、本試験の場合も雄のLD<sub>50</sub>値は雌に比べ低値を示した。この雌雄間のLD<sub>50</sub>値の差異は表ニー4に示す通り、500mg/kg投与群の死亡数に起因している。すなわち、500mg/kgのすぐ上の投与量として設定した1000mg/kgの死亡数は雌雄いずれも3例であるが、500mg/kg投与群の死亡数は雌の0に対し雄は2例であった。このように死亡数に限ってみたときには差があるようみえるが症状的には雌雄同様であった。

すなわち、これらの症状の主なものは、昏睡、腹臥位、失調歩行及び流涙(表ニー5)であり、死亡は昏睡状態につづき起つたものである。ただし、死に至らなかった500mg/kg投与の雌にも昏睡などはみられており、その発現頻度は雌雄でほぼ同じであった。

以上の症状からすると高用量での致死量については雌雄間に若干の反応性の違いがあるとして

も、その差のもつotoxic学的意義は乏しいと考えられる。

因みに、雌雄の死亡率をMantel-Haenszel検定<sup>注1)</sup>で評価したが、その値に有意差はなく、加えて前述した95%信頼限界値は雌雄間で重なりをもっていた。

前項に示した腹腔内単回投与時のLD<sub>50</sub>値は、経口投与とは異なり雄では610mg/kg、雌では580mg/kgのLD<sub>50</sub>値を示していた。このデータからは経口投与の場合とは逆に雌の方が毒性が強いように見える。ただし、腹腔内投与の場合、死亡に至る推移及び死亡例数は雌雄間でほぼ同じであり（表二-6），加えてMantel-Haenszel検定でも雌雄に差はなかった。これらのことから腹腔内単回投与の急性毒性には性差はないものと推察される。

以上をまとめたとき、ゾルピデムの急性毒性については投与経路のいかんを問わず性差はないものと考えられる。

表二-3 ラットにおける急性毒性（経口、追加）試験

動物種 (系統、週齢)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例 数	成績	
					LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	所見
ラット (Crj:CD (SD), 5週齢)	経口	125～2000	♂ ♀	5 5	684mg/kg (384-1097) 956mg/kg (946-1139)	昏睡、腹臥位、 失調歩行 死亡発生はほとんど が2日以内。

LD<sub>50</sub> : Probit 法

表二-4 ラットにおける急性毒性(経口、追加)試験  
—死亡状況及びLD<sub>50</sub>値—

性	投与量 mg/kg	動物 数	経過日数				死亡例 (計)	死亡率 (%)	LD <sub>50</sub> 値 (95%信頼限界)			
			0									
			1h	2h	4h	6h						
♂	125	5					0	0	684mg/kg (384～1097)			
	250	5					0	0				
	500	5			2		2	40				
	1000	5				3	3	60				
	1500	5			1	2	1	5				
	2000	5	1		1	2	1	5				
♀	125	5					0	0	956mg/kg (946～1139)			
	250	5					0	0				
	500	5					0	0				
	1000	5				2	3	60				
	1500	5		1	1	1	2	100				
	2000	5			1	2	2	5				

注1) Mantel, N. et al, J. National Cancer Institute, 22, 719 (1959)

表二-5 ラットにおける急性毒性(経口、追加)試験  
—500 及び 1000mg/kg 投与群の症状—

症状	500mg/kg 群		1000mg/kg 群	
	♂	♀	♂	♀
昏睡	5	5	5	5
腹臥位	3	2	3	1
失調歩行	3	4	5	5
流涙	5	5	5	5
死亡	2	0	3	3

数字は症状発現例数

表二-6 ラットにおける急性毒性(腹腔内)試験成績  
—死亡状況及びLD<sub>50</sub>値—

性	投与量 mg/kg	動物数	経過日数						死亡例 (計)	死亡率 (%)	LD <sub>50</sub> 値 (95%信頼限界)			
			0		1h	2h	7	14						
			5min	30min										
♂	400	10	0	0	0	0	0	0	0	0	610mg/kg (535~695)			
	500	10	0	1	0	1	0	0	2	20				
	600	10	4	0	0	1	0	0	5	50				
	700	10	2	2	2	1	0	0	7	70				
♀	400	10	0	0	0	0	0	0	0	0	580mg/kg (527~638)			
	500	10	1	0	1	0	0	0	2	20				
	600	10	1	2	1	2	0	0	6	60				
	700	10	1	5	1	1	1	0	9	90				

## 2) サル急性毒性試験

表二-7 に示すように、250, 500 及び 1000mg/kg を 1 用量 1 回、1 週間間隔で計 3 回、また別の動物に 2000mg/kg を 1 回、経口投与した。いずれの群にも、よろめき、うずくまり、睡眠状態などの本剤の薬理作用によると思われる症状がみられたが、死亡は認められなかった。したがつて、概略の致死量は 2000mg/kg 以上と推察された。剖検、病理組織学的検査においても異常はなかった。

表二-7 サルにおける急性毒性試験成績

動物種、年齢、体重	カニクイザル、推定 3~7 歳、2.65~3.45kg			
投与経路(投与方法)	経口(1 週間間隔で漸増)			経口
投与量(mg/kg)	250→500→1000			2000
動物数	♂ 1	♀ 1	♂ 1	♀ 1
死亡数	0	0	0	0
一般状態	よろめき、うずくまり、横臥位、睡眠状態など			
体重	投与翌日ではわずかに減少			
剖検	特記すべき所見なし			
病理組織学的検査	特記すべき所見なし			

## 2. 亜急性及び慢性毒性

### 1) ラット 13 週間経口投与試験

4 週間の投与量設定試験（投与量：12.5, 62.5, 250mg/kg）の結果、高用量で呼吸困難や死亡例が、中用量以上で肝臓重量増加が、全用量で薬理作用及び摂餌、体重の抑制がみられたことと薬効薬理作用量（1～3 mg/kg）を考慮して、13 週間投与試験の高用量は 156mg/kg とし、以下、公比 5 で中、低用量をそれぞれ 31, 6 mg/kg に設定した（表ニー 8）。

全投与群に運動性低下や嗜眠などの薬理作用に基づくと思われる症状がみられ、これらの頻度が比較的多く、その持続時間も長かった投与初期には、軽度な摂餌量の減少と体重（雄）の増加抑制もみられた。ただし、摂餌量の変化は生理的変動の範囲内で、摂餌量の回復に伴って体重も対照群と同様の増加を示した。尿検査や血液化学的検査等には毒性変化は認められなかった。臓器重量については、軽度な肝臓重量の増加が 31 及び 156mg/kg 群に認められた。しかし、血液化学あるいは病理組織学的検査では肝臓障害を示唆する所見はなかった。したがって重量増加はみられたものの、壊死、炎症などに代表される器質的变化は起こっていないものと考えられた。この肝重量増加を導いた機序としては薬物代謝酵素の増加が考えられる。一般的に薬物代謝酵素の増加は肝細胞の肥大をうながしそ<sup>1,2)</sup>、肝臓重量を増加させるとされているが、本剤の 5 及び 156mg/kg 反復経口投与は、薬物代謝酵素の一つである P-450 量を軽度ながら増加させるとともにミクロソーム蛋白量も増やす傾向を示した（表ニー 9）。このことから、本剤の 31 及び 156mg/kg 投与でみられた肝重量の増加は薬物代謝酵素の誘導と関係があるものと思われる。これらの所見とは別に、156mg/kg では死亡例がみられた。ただし、この死亡例については、他の生存例と同様病理学的検査で異常はなく、死因となる臓器を決め得なかつたことから過度の中枢抑制によるものと推察される。

なお、回復期間中の体重増加量は対照群と同等で、肝臓重量も対照群との間に差は消失した。

以上より、ゾルピデムの 13 週間投与における無毒性量は、薬理作用は除外して考え（以下のいずれの試験においても同様に扱った），6 mg/kg と推定した。

注1) 田中寿子ら、実中研・前臨床、1, 5 (1975)

注2) 栗山俊治ら、応用薬理、15, 247 (1978)

表二-8 ラットにおける13週間経口投与試験成績

動物種、系統	ラット SD Ico			
投与期間、経路、方法	1日1回 13週間、経口(強制)投与			
投与量 (mg/kg)	対照	6	31	156
動物数 <sup>1)</sup>	♂21 ♀21	♂15 ♀15	♂15 ♀15	♂21 ♀21
死亡数 <sup>2)</sup>	0 0	0 0	1 (1) 0	3 (1) 5 (2)
一般状態	—	運動性低下 (一過性)	運動性低下、嗜眠、鎮静、常同行動 流涎:♀	
体重増加量	—	♂:一過性↓	♂: ↓9% ♂: ↓8%	
摂餌量	—	軽度低下(投与初期)		
摂水量	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—
血液化学的検査	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
臓器重量(体重比重量)	—	—	肝臓:♀↑9%	肝臓:♂♀↑14, 19%
病理組織学的検査	—	—	—	—
回復性試験(4週間)	回復期間中の体重増加量は対照群と同等で、臓器重量の変化は消滅した。			
無毒性量	♂: 6 mg/kg ♀: 6 mg/kg			

1) : 対照群、及び156mg/kg群は、回復試験用6匹を含む。

2) : 総死亡例数。()はそのうちゾルピデム投与と無関係な投与過誤死、切迫屠殺例の数

↑: 増加 ↓: 減少、%は対照群の値に対する変化率

—: 特記すべき所見なし

表二-9 ゾルピデムのラット肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

投与期間 (日)	投与量 (mg/kg)	ミクロソーム蛋白量 (mg/g liver)	チトクローム p-450 (nmol/mg)
7	0	27.75±1.93	0.75±0.02
	5	28.62±0.12	0.87±0.03
	50	35.44±1.64	0.95±0.01*
14	0	22.40±2.14	0.77±0.01
	5	29.55±1.05*	0.86±0.02*

平均±SE (n=3)

\*: p&lt;0.05

## 2) サル13週間経口投与試験

4週間投与量設定試験(6.25, 37.5, 225mg/kg)の225mg/kg群の動物が9時間に及ぶ昏睡を示し、体温低下もみられたこと、並びに同群の血漿中ゾルピデム濃度が高値(16μg/mL)であったことから、13週間試験では高用量を若干低い156mg/kgとし、以下、公比5で中用量を31mg/kgに、低用量を6mg/kgに設定した(表二-10)。

全群に鎮静、嗜眠などの薬理作用に基づくと思われる症状が認められた。156mg/kg群の1例が死亡したが、血液検査や病理学的検査成績さらに症状発現時間の点からも死因を特定できなかつた。その他には高用量群で赤血球関連値が軽微な低下傾向を示したがこれについては生理的変動と判断した。

以上の所見から、無毒性量は156mg/kg以上と推定した。

表二-10 サルにおける13週間経口投与試験成績

動物種, 年齢, 体重	カニクイザル, 推定3~6歳, 2.8~4.7kg			
投与期間, 経路, 方法	1日1回 13週間, 経口(強制)投与			
投与量 (mg/kg/日)	対照	6	31	156
動物数	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂3 ♀3
死亡数	0 0	0 0	0 0	1 0
一般状態	—	軽度の鎮静	鎮静, 失調性動作, 嗜眠, 振戦, 眼瞼下垂	—
体重	—	—	—	—
摂餌量・摂水量	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	赤血球, ヘモグロビン: ↓
血液化学的検査	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
臓器重量	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—
無毒性量	♂ ♀ : >156mg/kg			

↓: 減少

—: 特記すべき所見なし

### 3) ラット 52週間経口投与試験

13週間投与試験の156mg/kg群に過度の薬理作用によると推察される死亡がみられたこと、同群の血漿中ソルピデム濃度がヒトの臨床使用時の値にくらべて十分に高かったこと、並びに投与期間を考慮して、投与量は13週間試験と同じ用量に設定した(表二-11)。

全群に鎮静、虚脱などの薬理作用に基づく症状がみられ、156mg/kg群にはその過度な作用発現によると思われる死亡例の増加が認められた。これとは別に31及び156mg/kg群は摂餌量並びに摂水量が増加し、156mg/kg群では尿量の増加も認められた。体重は31mg/kg群の雌雄並びに156mg/kg群の雄に軽度な増加抑制がみられた。156mg/kg投与雌動物の体重増加量は対照群より大きかったが、体重増加量と摂餌量の比でみた飼料効率は31及び156mg/kgの雌雄いずれも低下していた。その他、156mg/kg群の赤血球数及びヘモグロビン量が対照群に比べて有意に低値、また尿素窒素、リン及びコレステロール量が有意に高値を示したが、いずれも軽微な変動であり、かつ対照群からの変動率を考慮したとき、必ずしも投与期間に依存したものではなかった(表二-12)。さらにこれらの項目に関連のある腎臓や骨、肝臓などには病理学的検査での異常が認められなかつことも考慮し、これらの毒性学的意義は乏しいと判断した。これらの所見とは別に156mg/kg群の剖検において副腎の肥大が、臓器重量には副腎及び肝臓の軽度増加が認められた。ただし、副腎の病理組織学的検査では異常は認められず、本剤が直接副腎に作用したとは考え難い。したがって副腎重量の増加は本剤投与によってもたらされた二次的反応の可能性がある。二次的反応の種類としてはストレスに対する適応反応がもっとも一般的である。ストレスで起こる所見としては副腎重量の他に胸腺萎縮(重量低下)<sup>注1)</sup>がある。52週間投与試験の胸腺は加齢に

注1) 小林忠義ら、胸腺—その基礎と臨床、医学書院(1968)

伴なう生理的退縮が考えられるため重量測定の対象とはされていないが、13週間反復経口投与毒性試験の156mg/kg群における胸腺重量をみると、有意ではないものの低下傾向が認められ（表ニー13），これは副腎重量増加がストレスによるとする考察を支持する。ストレスがACTH分泌をうながすことは一般的に知られていることであり、ACTH分泌亢進は副腎重量の増加へつながる。一方、ACTH分泌と相関している要素として低血糖、低酸素分圧及び低血圧などがあるが、このうち低酸素分圧とACTH上昇との関係は麻酔状態イヌで確認されている<sup>注2)</sup>。ソルビデムの156mg/kgは副腎重量の増加を導いているが、この群では虚脱や鎮静も観察されている。この症状からするとこの群の動物は低酸素状態にあったものと推測され、これがACTH分泌亢進へつながったものと思われる。これらの点を勘案したとき、156mg/kg群の副腎重量の増加については、ストレス、すなわちACTH分泌の亢進を介したものと推察される。なお、本試験でも肝臓重量の増加がみられているが、この場合も病理組織学的には異常ではなく、13週間経口投与試験の項で説明したと同様に薬物代謝酵素の誘導に関連した変化と考えられる。

以上のようにソルビデムの長期投与では31mg/kg以上で摂餌量と体重が若干変動し、摂餌効率の低下がうかがわれたことから、無毒性量は6mg/kgと推定した。

---

注2) Mary R. Dallman et al, Recent Progress in Hormone Research, 43, 113 (1987)

表二-11 ラットにおける52週間経口投与試験成績

動物種、系統、 週齢、性、体重	ラット Cr1:CD (SD)			
	6週齢	♂: 153 ~ 207g	♀: 117 ~ 157g	
投与期間、経路、 方法	1日1回52週間、経口(強制)投与			
投与量 (mg/kg)	対照	6	31	156
動物数 <sup>1)</sup>	♂30 ♀30	♂30 ♀30	♂30 ♀30	♂30 ♀30
死亡数 <sup>2)</sup>	1(0) 1(1)	1(1) 2(1)	2(2) 3(0)	5(2) 7(1)
一般状態	—	ふらつき歩行、鎮静	虚脱、鎮静、ふらつき歩行、流涎	—
体重増加量	—	—	♂↓8% ♀↓6%	♂↓15% ♀↑11%
摂餌量	—	—	♀↑10%	♂↑11% ♀↑26%
摂水量	—	—	♀↑26~39%	♂↑18~44% ♀↑33~62%
眼科学的検査	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	♀: 尿量↑0~168%
血液学的検査	—	—	—	♂: 赤血球↓5~9%, ♀ヘモグロビン↓1~6%
血液化学的検査	—	—	—	♂: 尿素窒素↑13~19%, リン↑6~20% ♀: コレステロール↑18~27%
剖検	—	—	—	♀: 副腎肥大 26週4例, 52週2例
臓器重量 (実重量)	—	—	—	♂肝臓: 26週↑12%, 52週↑11% ♀副腎: 26週↑26%, 52週↑25%
病理組織学的検査	—	—	—	—
無毒性量	♂: 6 mg/kg ♀: 6 mg/kg	♂: 6 mg/kg ♀: 6 mg/kg	—	—

1) : 26週において、各群10匹を屠殺。したがって、26週以後の匹数は各群とも≤20。

2) : 総死亡例数。()内はその内、ソルビデム投与と無関係な切迫屠殺例数。

↑: 増加 ↓: 減少 %は対照群の値に対する変化率。

数回の検査を実施したものでは、変化率巾で記載。体重増加量、摂餌量は0~52週の累積値比較。

—: 特記すべき所見なし。

表二-12 ラット52週間経口投与毒性試験

## — 156mg/kg群の赤血球、ヘモグロビン、尿素窒素、リン、コレステロール値 —

検査時期 (週)	赤血球(雄) (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	ヘモグロビン(雌) (g/dL)	尿素窒素(雄) (mg/dL)	リン(雌) (mEq/L)	コレステロール(雌) (mg/dL)
6	7.1 (5)	14.7 (3)	19** (18.8)	4.4** (12.8)	78* (20.0)
13	7.7** (6)	14.9* (5)	17* (13.3)	3.7** (15.6)	91 (19.7)
24	7.4* (5)	14.8* (6)	16* (14.3)	3.5 (6.1)	100* (17.6)
56	7.4* (9)	13.4 (1)	15** (15.4)	3.0** (20.0)	100 (26.6)

(): 対照群からの変化率(%)

\*: p&lt;0.05 \*\*: p&lt;0.01 それぞれの時点の対照群値に比べ有意差

表二-13 ラットに13週間経口投与毒性試験

## — 胸腺重量 —

投与量 (mg/kg)	実重量 (mg)		体重比重量 (mg%)	
	♂	♀	♂	♀
0	311±17	255±15	69±4	88±5
6	283±21	232±22	64±4	82±7
31	273±19	246±15	67±5	89±5
156	254±14	233±13	61±4	79±5

Mean±SD (n=15)

#### 4) サル 52 週間経口投与試験

13 週間投与試験の 156mg/kg では毒性学的变化はみられなかつたが、顯著な薬理作用の発現と、原因不明の死亡がみられたことから同用量の長期投与では毒性の発現が予想された。また、動物愛護の立場からサルに極度に強いストレスを長期にわたり与え続けることを避けたこともあるが同用量における血漿中濃度がヒトの臨床使用時にくらべて十分に高いことが 4 週間投与試験から推測されたので、安全性評価として 156mg/kg の用量は十分と考えこれを本試験の高用量に設定した。中、低用量は公比 5 でそれぞれ 31, 6mg/kg とした（表ニー14）。

52 週間という長期投与に拘わらずふらつき動作、嗜眠などの薬理作用に基づく症状がみられただけで、死亡例もなく、いずれの検査においても毒性所見はなかつた。体重は雄の 31mg/kg 以上の投与群で増加がみられたが、鎮静などの薬理作用による運動性の低下がもたらした影響と考え毒性とはとらえなかつた。156mg/kg 投与の 26 週屠殺群の下垂体重量は若干大きかつたが、52 週屠殺の動物に下垂体の変化はなく、病理組織学的に異常も認められなかつたことから 26 週時の下垂体重量については毒性的変化とは考えなかつた。

以上より、カニクイザルにソルビデムを 52 週間経口投与したときの無毒性量は 156mg/kg 以上と推定した。

表ニー14 サルにおける 52 週間経口投与試験成績

動物種、年齢、体重	カニクイザル、推定 2~3 歳、2.4~5.0kg		
投与期間、経路、方法	1 日 1 回 52 週間、経口（強制）投与		
投与量 (mg/kg)	対照	6	31
動物数 <sup>1)</sup>	♂6 ♀6	♂6 ♀6	♂6 ♀6
死亡数	0	0	0
一般状態	—	ふらつき動作 鎮静	ふらつき動作、鎮静、嗜眠、眼瞼下垂、 振戦、対刺激無反応
体重	—	—	26 週：♂↑12% 52 週：♂↑25%
摂餌量	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—
尿検査	—	—	—
血液学・血液化学的検査	—	—	—
剖検	—	—	—
臓器重量（実重量）	—	—	下垂体：↑43% (26 週)
病理組織学的検査	—	—	—
無毒性量	♂ ♀ : >156mg/kg		

1) : 26 週において各群 2 匹を屠殺。したがつて 26 週以後は各群 4 匹。

↑ : 増加 % は対照群の値に対する変化率。

— : 特記すべき所見なし。

#### 5) ラットとサルの亜急性及び慢性毒性成績の比較

ラットとサルの毒性兆候のうち最も特徴的な差異は 156mg/kg を投与した場合の死亡例の有無である。すなわち、この投与量はラットを死亡にまで至らしめたが、サルは症状の発現にとどまらせた。そこで、この種反応性の違いを 13 及び 52 週間経口投与毒性試験の 156mg/kg 群にみられた所

見に基づいて以下のように考察する。

表ニ-15、16に示すように、156mg/kg投与は両動物種に嗜眠、鎮静やふらつき動作等の症状を起こさしめた。これらの症状については本剤の薬理作用の延長線上にあるものと考えられるが、これとは別にラットでは肝臓または副腎の重量増加もみられた。ただし、統計学的には有意ではないものの、サルの肝及び副腎重量も増加傾向（表ニ-17）を示した。これらのことから、ソルビデムの156mg/kgで起こされるラット及びサルの毒性変化は質的には同じであると推察される。

表ニ-15 ラット及びサル13週間経口投与毒性試験  
—毒性兆候—

観察項目	ラット	サル
投与量	156mg/kg/日	156mg/kg/日
死亡数	♂：2/20 ♀：3/19	♂：0/2 ♀：0/3
一般状態	嗜眠、鎮静、常同行動	嗜眠、鎮静、失調性動作
体重	♂：軽度減少 ♀：変化なし	変化なし
器官重量	肝臓、副腎増加	肝臓、副腎増加傾向*

\*：表ニ-17 参照

表ニ-16 ラット及びサル52週間経口投与毒性試験  
—毒性兆候—

観察項目	ラット	サル
投与量	156mg/kg/日	156mg/kg/日
死亡数	♂：3/28 ♀：6/29	♂：0/6 ♀：0/6
一般状態	虚脱、鎮静、ふらつき歩行	嗜眠、鎮静、ふらつき動作
体重	♂：軽度減少 ♀：軽度増加	♂：軽度増加 ♀：変化なし
器官重量	肝臓、副腎増加	肝臓増加傾向*

\*：表ニ-17 参照

表ニ-17 ラット及びサルの13週及び52週間経口投与毒性試験  
—肝臓・副腎重量—

器官	投与量 (mg/kg)	ラット				サル	
		13週		52週		13週	52週
		♂	♀	♂	♀	♂+♀	♂+♀
肝臓 (g)	0	12.7	7.9	27.0	14.3	77.5	80.1
	6	12.8	7.8	26.5	12.8	80.6	75.8
	31	11.9	8.3	26.4	14.1	89.3	87.0
副腎 (mg)	156	13.4	9.8**	30.0*	15.1	88.9	98.8
	0	60	68	55	76	600	670
	6	57	68	54	74	560	640
	31	54	71	60	82	610	620
	156	60	78*	64*	95*	710	550

\* : p < 0.05

\*\* : p < 0.01

先に述べたように、ラットとサルの毒性所見の最も特徴的な差は156mg/kg群での死亡の有無である。そこで、毒性所見からラットの156mg/kg群でみられた死亡の原因を次のように推察する。まず肝臓や副腎については、若干の肥大はあったものの、病理組織学的な障害まで至っていないことからすると肝や副腎肥大が死亡原因とは考えられない。前述した通り、本剤投与による特徴

的な所見は嗜眠、鎮静などの症状である。急性毒性試験の死亡例は死亡前に腹臥位、昏睡のような重篤な症状を起こしていることから、本剤による死因は昏睡等の一般状態の異常と考えられ、本試験のラットの場合もこれらの症状、すなわち中枢に対する過度の抑制状態が死を導いたものと推測される。すなわち本剤の大量投与は薬理作用の延長線上にある中枢抑制作用をもたらすことが知られている。そこでラットとサルの薬理作用に関する感受性を、催眠作用を指標に比較してみた。血中濃度をベースとしたとき、最小有効血中濃度はラットが約 30nM、サルのそれは約 140nM であった (p. 154, 表ホー2)。これを基に概算すると、ラットはサルの 20~25% の血中濃度で同程度の中枢作用が現れるものと思われる。

そこでラット、サルに経口投与した場合の血中濃度を比較してみた (表ニー18)。サルの 156mg/kg については概算で求めたものであるが、これをラットの Cmax 及び AUC と比較してみると、ラットの Cmax は 4.72μg/mL、AUC は 32.9μg·h/mL であり、これは同用量のサルの TK パラメータ値の 41 あるいは 58% に相当する。したがって前述した薬効濃度比が 1/4~1/5 であったことを勘案すると、同じ 156mg/kg を投与するとラットの方が強い中枢作用をもつことになる。すなわち中枢への作用強度の違いが毒性学的種反応性の違いとしてラットに死亡をもたらしたものと思われる。

表 ニー18 ラット及びサル経口投与時の血中濃度比較

種	投与量 (mg/kg)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)
ラット	6	0.26	1.05
	31	1.30	5.96
	156	4.72 (41%) <sup>1)</sup>	32.9 (58%) <sup>1)</sup>
サル	6.25	0.7	1.99
	37.5	4.7	22.2
	(156) <sup>2)</sup>	(11.4) <sup>2)</sup>	(57.0) <sup>2)</sup>
	225.0	16.2	75.8

1) サルの値に対する割合

2) 概算値

### 3. 生殖に及ぼす影響

#### 1) ラット繁殖試験 (Segment I)

雄には交配前 71 日から雌の出産終了時まで、雌には交配前 15 日から妊娠末期ならびに分娩後 25 日まで連日ゾルピデムを投与し、投与された F<sub>0</sub> 世代の生殖機能、分娩、胎児、出生児 (F<sub>1</sub>) に及ぼす影響を調べ、さらに、出生児 (F<sub>1</sub>) 世代の生殖・繁殖能力を F<sub>2</sub> 出生児の離乳時まで観察して評価した。ラット 13 週経口投与毒性試験 (6, 31, 156mg/kg) の高用量は顕著な鎮静症状を示し、死亡例もみられたことから、本試験の高用量は 125mg/kg に設定し以下、公比 5 で中用量を 25mg/kg に、低用量を 5mg/kg に定めた (表ニー19)。

親動物には薬理作用としての嗜眠がゾルピデムを投与した全群でみられた。体重増加の抑制は雄では 125mg/kg 群でのみ有意であったが、雌では妊娠中並びに出産後 11 日までの間において

5mg/kg 以上で有意に抑制された。なお、本試験が実施された 1983 年当時のイギリスにおける生殖・発生毒性試験に関する指針 (Notes for guidance on reproduction studies; 1973) では、親動物の摂餌量測定が求められていなかったため、この試験では摂餌量が測定されなかった。ただし、後述の国内で実施したラット Seg II 試験では、摂餌量が測定され 5, 25 及び 125mg/kg の投与期間中に摂餌量の減少と体重増加抑制が認められた。また前述した通り、ラット 13 週間経口投与試験 (6, 31 及び 156mg/kg 投与) のいずれの薬物投与群でも摂餌量の低下が認められた。これらのことから、本試験でも親動物の摂餌量は低下していたと推測され、これにつづき体重増加抑制も起こったものと思われる。生殖行動では、125mg/kg 群の雌で性周期の乱れと交尾までの期間の若干の延長があったが、交尾率、受胎率は影響されなかった。妊娠の維持や出産状況、胎児の所見並びに児の出生時所見にソルピデム投与の影響は認められなかった。

出生児では、125mg/kg 群の生後 4 日目生存率は対照群に対し有意な低値を示したが、生後 4 日目と 25 日目の生存率との間には有意差はなかった。離乳時までの体重増加は 125mg/kg 群では有意に低く、ソルピデム投与の影響が示唆されたが離乳以後の体重変化には投与の影響はみられなかつた。離乳時の行動性検査では雄の活動度の軽度低下と、雌の水中迷路試験で遊泳時間の軽度延長傾向がみられた。

$F_1$  世代の生殖・繁殖能には  $F_0$  世代にソルピデムを投与したことが影響したと考えられる変化は認められなかつた。

以上より、ソルピデムの生殖・繁殖機能に対する無毒性量は、雄親動物 ( $F_0$ ) については 125mg/kg 以上、雌親動物 ( $F_0$ ) では 25mg/kg、次世代児 ( $F_1$ ) に対しては 25mg/kg と推定した。

表二-19 ラットにおける繁殖試験成績 (1)

動物種、系統、性、体重		ラット Cr1: CD (SD) ♂: 203~228g ♀: 189~223g			
投与期間、経路、方法		♂: 交配前 71 日～♀の出産終了時、♀: 交配前 15 日～妊娠 21 日又は出産後 25 日 1 日 1 回経口 (強制) 投与			
投与量 (mg/kg)		対照	5	25	125
動物数		♂26 ♀26	♂26 ♀26	♂26 ♀26	♂26 ♀26
$F_0$ 雄	死亡数	0	0	0	0
	一般状態	—	嗜眠	嗜眠	嗜眠、運動失調、腹臥位
	体重増加量	—	—	↓7% (交配前)	↓9%* a) (交配前)
	交尾率 (%)	96	100	96	100
	受胎率 (%)	92	100	100	100
	剖検	—	—	—	—

↓: 低下 %は対照群の値に対する変化率 —: 特記すべき所見なし

\*: P≤0.05

a) Multiple t-test

表二-19 ラットにおける繁殖試験成績（2）

投与量 (mg/kg)	対照	5	25	125
F <sub>0</sub> 雌	死亡数	0	0	1 (事故死)
	一般状態	—	嗜眠	嗜眠
	体重増加量 妊娠期間中 出産0~11日	— ↓ 10% *** ↓ 20% *	↓ 10% *** ↓ 28% **	↓ 8% ** ↓ 50% ***
	性周期・交尾潜時	—	—	正常周期動物数 ↓ * 交尾潜時の延長 * c)
	交尾率 (%)	100	100	100
	受胎率 (%)	92	100	100
	妊娠期間	正常	正常	正常
	出産率 (%)	100	100	100
	黄体数	16.3	15.3	16.4
	着床数	15.3	14.2	14.6
胎児	剖検	—	—	—
	着床前死亡率 (%)	6.1	7.5	10.8
	着床後死亡率 (%)	10.1	2.2	6.8
	生存胎児数	13.8	13.8	13.6
	性比 (雄性児%)	51.4	45.6	48.0
	F <sub>1</sub> 胎児体重 (g)	3.41	3.54	3.36
出生児	外形、内臓、骨格異常	—	—	—
	出生率 (%)	100	99	100
	出産児数	13.6	13.0	13.2
	4日生存率 (%)	98	98	94
	離乳時生存率 (%)	96	98	93
	性比 (雄性児%)	46.7	48.5	52.3
	体重	出生時 (g) 離乳時 (g)	6.1 50.7	6.1 52.6
	形態分化	正常	正常	正常
	行動・機能・発達検査	—	—	♂活動度 ↓ * c) ♀迷路遊泳時間延長傾向
F <sub>1</sub>	性周期・交尾潜時	正常	正常	正常
	交尾率 (%)	100	100	100
	授胎率・受胎率 (%)	96	96	100
	妊娠期間	正常	正常	正常
	黄体数	15.6	15.7	15.8
	着床数	14.8	14.6	14.0
	出産率 (%)	100	92	100
	剖検 (♂・♀)	—	—	—
胎児 F <sub>2</sub>	生存胎児数	14.1	13.5	13.7
	胎児体重 (g)	3.44	3.47	3.48
	外形、内臓、骨格異常	—	—	—
出生児 F <sub>2</sub>	出生児数	14.3	12.1	13.0
	出生児体重 (g)	5.7	5.8	5.9
	剖検	—	—	—
無毒性量	親動物	生殖・繁殖能 一般毒性	♂ : >125 mg/kg ♂ : 5 mg/kg	♀ : 25 mg/kg ♀ : <5 mg/kg
	次世代	F <sub>1</sub> 胎児 : >125mg/kg F <sub>1</sub> 出生児 : 25mg/kg F <sub>2</sub> 世代児 : >125mg/kg		

↓ : 低下 %は対照群の値に対する変化率

— : 特記すべき所見なし

\*: P≤0.05 \*\*: P≤0.01 \*\*\*: P≤0.001 a) Multiple t-test b)  $\chi^2$  test c) Mann-Whitney U-test

## 2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

### (1) ラットにおける試験

イギリスでの試験において 125mg/kg 群に死亡あるいは切迫屠殺、胎児の発育の軽度遅延がみられたことから、同用量を高用量にして以下公比 5 で中用量、低用量をそれぞれ 25, 5mg/kg にした試験を行った。しかし、5mg/kg は母動物及び胎児体重に影響を示したので低用量の 1, 0.2mg/kg の 2 用量を別に追加した(表二-20)。

5 mg/kg 以上の親動物は投与期間中薬理作用による行動の変化を示すとともに、摂餌量並びに体重増加の抑制が認められた。しかし、妊娠の維持、出産、哺育についてはゾルピデム投与の影響は認められなかった。胎児については 5mg/kg 以上で軽度の体重低値がみられ、骨格異常として波状肋骨の発現頻度の増加が 125mg/kg 群で認められた。これとは別にいくつかの外形、内臓異常がそれぞれ低頻度でみられたが、ゾルピデムが影響したと判断されるものはなかった。

出生児の観察ではゾルピデムの影響と考えられる身体的な変化及び成長発達、生殖能の変化は認められなかった。胎児の波状肋骨は対照群でもみられたが、出生児の成長後の軟X線検査ではいずれの群にも認められず、出生後に修復したものと考えられた。

以上より無毒性量は母動物では、一般毒性学的には 1 mg/kg、生殖能に対しては 125mg/kg 以上と推定した。次世代児に対しては、胎児では 1 mg/kg、出生児に対しては 125mg/kg 以上と推定した。

なお、波状肋骨の発生の増加は各種薬剤について知られており、いずれも器官形成期に投与した時の胎児に出現している、しかし、出生後、成長に伴い修復することも認められており、周産期胎児に限定して発現する可逆的な病理変化と見られている。また、げっ歯類に特異的な異常とみられ、さらに、ヒトとラットでは出生時の骨格発達段階が異なっている点からもラットにおける波状肋骨の所見がヒトに肋骨奇形の発生につながる可能性は極めて低いと考えられている。以上に加えて、本試験で発生頻度の増加した 125mg/kg はヒト臨床用量に比べ極端に高用量であることからも、ヒトでの肋骨奇形の発生の危険性はきわめて低いと考えられる。

表二-20 ラットにおける胎児の器官形成期投与試験成績(1)

動物種、系統、週齢		ラット		Crj:CD (SD)	10~12週齢		
投与期間、経路、方法		妊娠7日~17日		1日1回経口(強制)投与			
投与量 (mg/kg)		対照	5	25	125	対照*	0.2*
母動物	動物数	妊娠末期剖検	24	24	24	24	24
		自然分娩	13	13	13	/	/
	死亡数		0	0	1(事故死)	0	0
	一般状態		—	運動性低下、よろめき歩行		—	—
	体重増加量(投与中)		—	↓15%*	↓25%**	↓22%**	—
	摂餌量		—	↓	↓	↓	—
	妊娠期間(日)		21.9	21.9	21.9	22.0	/
	黄体数		18.3	18.2	17.2	17.8	18.1
	着床数		16.7	17.1	16.1	16.2	16.6
	剖検		—	—	—	—	—
胎児 F <sub>1</sub>	分娩異常		—	—	—	/	/
	出産率(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	/
	着床後死亡率(%)		7.2	6.3	7.2	9.0	7.3
	生存胎児数		15.5	16.0	15.0	14.7	15.4
	性比(雄性児%)		51.9	51.8	52.4	60.1	54.5
	生存胎児体重(g)		3.64	3.43**	3.49*	3.44**	3.67
	外形異常	頻度(%)	0.8	0	0.3	0.3	0
	内臓異常	頻度(%)	5.6	5.5	10.8	12.2	7.2
	骨格異常	頻度(%)	0.0	0.4	0.8	8.9	0.8
		型	波状肋骨	波状肋骨	波状肋骨	波状肋骨	複合異常
無毒性量	母動物		>125mg/kg (生殖機能)		1mg/kg (一般毒性)		
	次世代		1mg/kg (F <sub>1</sub> 胎児)				

# : 妊娠末期胎児観察追加試験群。↓:低下 %は対照群の値に対する変化率(妊娠末期剖検群動物の成績を記載)

—: 特記すべき所見なし \*: P&lt;0.05 \*\*: P&lt;0.01 (Dunnettの多重比較) /: 該当試験成績なし

表二-20 ラットにおける胎児の器官形成期投与試験成績(2)

投与量 (mg/kg)		対照	5	25	125
出生児 F <sub>1</sub>	出生率(%)	95.5	92.6	92.7	81.2
	4日生存率(%)	99.5	98.9	99.4	90.6
	離乳率(%)	99.0	99.0	100.0	98.9
	体重(g)	出生時 離乳時	6.38 60.4	6.43 59.9	6.31 59.6
	外形異常頻度(%)	0	0	0	0
	骨格観察(軟X線)	—	—	—	—
	行動、機能検査	—	—	—	—
	交尾率(%) ♂/♀	96.0/96.2	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	授・受胎率(%) ♂/♀	95.8/96.0	88.5/88.5	100.0/100.0	100.0/100.0
	黄体数	17.6	17.0	17.4	18.7
胎児 F <sub>2</sub>	着床数	16.6	15.7	15.5	17.3
	着床後死亡率(%)	7.3	6.4	8.8	7.7
	生存胎児数	15.4	14.7	14.2	16.0
	性比(雄性児%)	48.8	52.2	53.5	49.1
	生存胎児体重(g)	3.51	3.49	3.62	3.45
外形異常頻度(%)		0	0	0	0
無毒性量		次世代	>125mg/kg (F <sub>1</sub> 出生児)		

—: 特記すべき所見なし \*: P&lt;0.05 \*\*: P&lt;0.01 (Dunnettの多重比較)

(2) ウサギにおける試験

a) ウサギにおける試験

非妊娠ウサギに 20, 40 及び 60mg/kg を 9 日間, 妊娠ウサギに 20mg/kg を 13 日間投与した予備試験で 20mg/kg 群において摂餌の低下がみられたことから, 本試験では高用量を 20mg/kg として, 公比 4 で中, 低用量を 5, 1.25mg/kg に設定した (表ニ-21)。

薬理作用である鎮静が 5mg/kg 以上でみられ, 体重は投与期間の前半において特に 20mg/kg 群で抑制された。生殖機能パラメーターのうち流産が 20mg/kg 群の 1 例に認められた。この流産は 1 例に限られていたことから, 本剤投与との関連性については不明と判断された。なお, 本試験は 1983 年にフランスにおいて実施されたが当時の EEC の生殖・発生毒性試験に関する指針 (Reproduction studies; 1980) では, 親動物の摂餌量測定は求められていなかったため, この試験では摂餌量は測定されなかった。ただし, 次項の追加試験においては本剤の 20mg/kg は摂餌量の減少と体重増加抑制をもたらしたことから, 本試験の体重抑制も摂餌量の減少によるものと推測される。

胎児における諸観察項目においてはゾルピデムの影響はなく, 催奇形性は認められなかった。

以上より, ウサギの器官形成期投与における胎児に対するゾルピデムの無毒性量は 20mg/kg 以上と推定した。なお, 母動物の生殖機能に対する無毒性量については流産の原因が明らかでなかったので特定することができなかった。

表ニ-21 ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験成績

動物種, 系統, 体重		ウサギ ch: bb: HM Ch. Himalaya 2~2.5kg		
投与期間, 経路, 方法		妊娠 6 日~18 日 1 日 1 回経口 (強制) 投与		
投与量 (mg/kg)		対照	1.25	5
動物数		12	12	12
母動物	死亡率 (%)	0	0	0
	流産数	0	0	0
	一般状態	—	—	鎮静 (投与後 5 分~2 時間)
	体重	—	—	減少 (投与中)
	黄体数	7.92	8.92	7.82
	着床数	6.58	7.25	5.36
	着床後死亡率 (%)	10.13	4.60	10.17
	生存胎児数	5.92	6.92	4.82
	死亡胎児数	0	0	1
胎児 F <sub>1</sub>	性比 (雄性児 %)	63.4	53.0	52.8
	体重 (g)	31.26	30.88	28.91
	外形異常 頻度 (%) <sup>a)</sup> 型	1.41 小胎児	1.20 小胎児	5.66 小胎児
	内臓異常 頻度 (%) <sup>a)</sup> 型	1.41 腎臓の形態異常	0	0
	骨格異常 頻度 (%) <sup>a)</sup>	0	0	0
無毒性量	母動物	5mg/kg (一般毒性)		
	胎児	>20mg/kg		

— : 特記すべき所見なし

a) : 発現例数/総胎児数 × 100

b) ウサギにおける試験（追加）

評価の検出力を上げることを目的に前項の試験より1群匹数を増やし、さらに検査項目として摂餌量測定も加えた試験を実施した。すなわち、胎児の器官形成期（妊娠6～18日）にある妊娠ウサギ（17～20匹／群）に本剤の1.25, 5及び20mg/kgを経口投与した（表二-22）。

20mg/kgの投与期間中、母動物には摂餌量の減少及び体重増加抑制あるいは体重減少が認められた。この群では流産（妊娠26日）1例及び早産（妊娠28日）1例の計2例が観察された。一方、20mg/kg投与母動物からの胎児には本剤の影響は認められなかった。なお、1.25及び5mg/kg群の母動物、胎児には対照群との間に差のみられる項目はなかった。

以上の結果から、母動物に対する一般毒性学的及び生殖機能に対する無毒性量はそれぞれ5mg/kg、胎児に対する無毒性量は20mg/kgと判断した。

表二-22 ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験成績（追加試験）

動物種、系統、体重		ウサギ New Zealand White 3.4～4.2kg			
投与期間、経路、方法		妊娠 6日～18日 1日1回経口（強制）投与			
投与量（mg/kg）		対照	1.25	5	
動物数（妊娠動物数）		20 (20)	20 (17)	20 (19)	
母動物	死亡率 (%)	0	0	0	
	流産数	0	0	0	
	一般状態	—	—	—	
	体重	—	—	—	
	摂餌量	—	—	—	
	黄体数	11.3	10.8	10.7	
	着床数	8.7	9.1	9.3	
胎児	剖検	—	—	—	
	着床後死亡率 (%)	20.1	6.5	8.5	
	生存胎児数	7.3	8.4	8.6	
	死亡胎児数	1.35	0.65	0.68	
	性比（雄性児%）	53.5	52.5	42.6 *	
	体重(g)	♂ 39.9 ♀ 39.4	41.0 40.2	38.9 38.6	
	外形異常 型	0 —	0 —	1 (0.7) 皮下出血	
F <sub>1</sub>	内臓異常 型	3 (1.8) 心室中隔欠損 胸腺頸部遺残 副脾	9 (5.9) 左奇静脉遺残 三尖弁 Ebstein 奇形 (3) 心室中隔欠損 胸腺頸部遺残 (3) 副脾	7 (5.2) 肺動脈低形成 左奇静脉遺残 三尖弁 Ebstein 奇形 心室中隔欠損 胸腺頸部遺残 (3)	4 (3.8) 三尖弁 Ebstein 奇形 (2) 心室中隔欠損 胸腺頸部遺残
	骨格異常 型	3 (1.9) 胸骨核融合 肋骨欠損 尾椎欠損	3 (2.4) 胸骨核融合 (3)	3 (2.3) 胸骨核融合 (3)	6 (3.7) 胸骨核融合 (5) 胸骨欠損
	一般毒性	5mg/kg			
	生殖能	5mg/kg			
	胎児 (F <sub>1</sub> )	20mg/kg			

—：特記すべき所見なし

\* : P < 0.05

### 3) ラット周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

投与量はラット 13 週経口投与毒性試験（投与量 6, 31, 156mg/kg）の結果を参考にして設定した。

すなわち、156mg/kg では薬理作用としての鎮静が顕著にみられ死亡例がみられたことから、本試験の高用量は 156mg/kg より若干低い 125mg/kg に設定し、以下、公比 5 で中、低用量を 25, 5 mg/kg とした（表ニ-23）。

親動物の一般症状では他の試験とは異なった行動として、25mg/kg 以上で児の喰殺や加害行為がみられた。このため出生児の生存率が低下したが、出産 4 日以後にはこれらの行為は減少した。全出産児を失った母動物の乳腺組織は不活性であり授乳不全も示唆された。体重の増加は 125mg/kg 群で投与期間を通じて抑制された。しかし妊娠期間や分娩状態に異常は認められなかつた。なお前述の Seg. I 試験と同様に、本試験の場合も摂餌量は測定していなかつたが、Seg. II 試験などの結果よりこの体重増加抑制も摂餌量減少によるものと推測された。

出生児については 125mg/kg 群の出産児数（死亡児含む）及び出生児数（生存児）がいずれも減少した。出産児数は対照群の 13.4 に対し、125mg/kg 群は 11.1 であり、これらの着床数に対する割合は対照群が 94%, 125mg/kg 群は 79% であった。一方、出生児数より求めた着床生存率は対照群の 94% に対し 125mg/kg 群で 74% を示した。出産児数の減少や着床後生存率の低下をひき起こした要因としては母体環境の変化が考えられる。妊娠中母動物の体重増加抑制や摂餌減少が胚吸収や胎児死亡を導くとする報告<sup>注1)</sup>は 125mg/kg 群の場合にもあてはまる。すなわち、125mg/kg 群の母動物には体重減少、腹臥位、喘ぎ呼吸などがみられている。このことは胚あるいは胎児の生命維持に必要な栄養の不足や胚、胎児への酸素供給が十分でなかつた可能性をうかがわせる。これらのことから、125mg/kg 群の出産児減少は栄養学的及びエネルギー供給の両面からの影響としてあらわれたものと思われる。なお、同群の着床後生存率が死亡児を含む出産児数より求めた値より若干低くなっている。この理由としては児の喰殺が確認されているので、喰殺、それも分娩時の喰殺によってもたらされたものと考えられる。また、125mg/kg 群では出生 1 日後の体重が低かったが、離乳時には対照群との間に有意な差は認められなかつた。喰殺により 4 日生存率は大きく低下したが、生存した児の形態分化、視聴覚機能にゾルピデムの影響は認められなかつた。

以上より、無毒性量は母動物に対しては 5 mg/kg、出生児については 25mg/kg と推察された。

喰殺のような哺育行動の異常は BZD 系薬物を含め、向精神薬の哺育試験で報告されており、本剤も BZD 系薬物と同じ受容体に作用すると考えられるので、ゾルピデムに特異的なものではない。繁殖試験において哺乳行動の異常がみられなかつたのは、長期投与により薬理作用に耐性あるいは馴化していたためであろうと推察される。一方、出産前後のストレスの強い時期に投与されたこの試験では異なつた異常な反応が出現したものと考えられる。

注1) Naoki Ikemi et al, Cong. Anom., 33, 363 (1993)

表二-23 ラットにおける周産期及び授乳期投与試験成績

動物種、系統、体重		ラット Cr1 : CD (SD)		202~265g
投与期間、経路、方法		妊娠 15日~出産後 21日 1日1回経口(強制)投与		
投与量 (mg/kg/日)		対照	5	25 125
動物数		20	20	20
母動物	死亡数	0	0	0 2 (1例は投与過誤)
	一般状態	0	嗜眠、運動失調、よろめき歩行 腹臥位、児を喰殺 (1例)	腹臥位、喘ぎ呼吸、児を加害・喰殺多数
	体重増加 (g) 妊娠 15~22日	76	73	74 63 **
	出産 1~21日	48	38	40 24 ***
	妊娠期間 (日)	正常	正常	正常 正常
	分娩異常	正常	正常	正常 正常
	出産率 (%)	100	100	100 100
	着床数	14.2	13.8	15.0 14.1
	剖検	—	—	不活性な乳腺組織 (喰殺例) 不活性な乳腺組織 (加害・喰殺例)
	出産児数 <sup>1)</sup> (94%) <sup>2)</sup>	13.4 (94%)	12.9 (93%)	14.2 (95%) 11.1 ** <sup>a)</sup> (79%)
出生児 F <sub>1</sub>	出生児数 (生存児)	13.3	12.9	14.0 10.5 ** <sup>a)</sup>
	着床後生存率 (%) <sup>3)</sup>	94	93	93 74 ** <sup>b)</sup>
	4日生存率 (%)	99	96	92 53 *** <sup>b)</sup>
	21日生存率 (%)	93	93	87 45 *** <sup>b)</sup>
	性比 (雄性児%)	47.5	49.4	53.4 51.8
	体重 (g) 出生時	5.9	6.2	5.7 5.3 ** <sup>a)</sup>
	離乳時	36.3	37.5	33.2 35.6
	形態分化	正常	正常	正常 正常
無毒性量	外形異常	—	—	—
	機能(聴視覚)検査	正常	正常	正常 正常
母動物		5 mg/kg		
	次世代児	25 mg/kg		

—：特記すべき所見なし

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01, \*\*\*: P&lt;0.005

1)：死亡児を含む胎児数 2)：着床数に対する胎児数(死亡児を含む)の割合(%)

3)：着床数に対する生存胎児数の割合(%) a) : Multiple t-test b) : Mann-Whitney U-test

#### 4. 依存性

##### 1) サルにおける身体依存性試験

カニクイザル4頭に軽度／中程度の行動抑制を起こす10mg/kgを2週間、更に3週以後5週目を除き9週まで20mg/kgを1日2回経口投与した。5週目と10週目は投与を行わず退薬症候を観察し、また投与中の24日と59日にはBZD拮抗剤のRo 15-1788(5mg/kg, im)を投与して同様に観察した。比較にはtriazolam(0.003～0.06mg/kg, 1日2回)を用い、2匹のサルで試験した(表二-24)。

その結果、第1回の休薬あるいは拮抗剤投与では“軽度”に分類される退薬症候が、第2回では“軽度／中等度”に分類される退薬症候が認められ、ゾルビデムは軽度ないし中等度の身体依存性形成作用をもつと考えられた。その強さはtriazolamと同等のレベルであった。

なお、本試験では重度に分類される退薬症候はいずれの場合にも認められなかった。

表二-24 サルにおける身体依存性試験成績

重症度	退薬症候	第1回観察 <sup>1)</sup>				第2回観察 <sup>1)</sup>			
		ゾルビデム <sup>2)</sup>		Triazolam <sup>2)</sup>		ゾルビデム <sup>2)</sup>		Triazolam <sup>2)</sup>	
		拮抗剤 <sup>2)</sup>	休薬	拮抗剤	休薬	拮抗剤	休薬	拮抗剤	休薬
軽度	過敏表情	0/4	3/4	2/2	2/2	4/4	3/4	2/2	2/2
	被刺激性の高進	0/4	3/4	2/2	2/2	1/4	0/4	2/2	2/2
	軽度の振戦	1/4	1/4	1/2	0/2	2/4	1/4	0/2	1/2
	立毛	0/4	4/4	0/2	2/2	2/4	3/4	2/2	2/2
中等度	腹筋硬直	0/4	0/4	0/2	0/2	4/4	3/4	2/2	2/2
	嘔気	1/4	0/4	0/2	0/2	1/4	0/4	0/2	0/2
	運動障害	0/4	0/4	0/2	0/2	1/4	0/4	0/2	0/2

1) 第1回観察—拮抗剤投与；24日／休薬；5週目、 第2回観察—拮抗剤投与；59日／休薬；10週目

2) 投与量、投与経路：

ゾルビデム(mg/kg×2回/日、経口) 10(0～2週), 20(3～4, 6～9週)

Triazolam(mg/kg×2回/日、経口) 0.003(0～2週), 0.006(3週), 0.012(4週), 0.06(6～9週)

BZD受容体拮抗薬(Ro 15-1788) 5mg/kg×1回、筋肉内投与

## 2) サルにおける精神依存性試験

胃内にカテーテルを留置したサルをレバースイッチを押すと薬物が摂取できるようにした装置に収容して、自己投与によるゾルピデム摂取回数の増加をみる強化効果試験により精神依存性を調べた（表ニー25）。

レバー押しによる1日平均摂取回数が溶媒投与期間に続く自由摂取期間中に増加したのは4匹のサルのうち1例、自由摂取では摂取意欲の増加は惹起されなかつたが、反復強制投与により誘発され、自由摂取頻度が増加したものは2例、いずれによつても増加しなかつたものが1例であつた。増加した摂取回数は、レバー押し回数／注入比（FR値）を30～100に増すと2例では減少したが、1例では1000に上昇させても摂取意欲を維持した。この結果は triazolam や nitrazepam と同等のレベルで、ゾルピデムは弱い精神依存性を形成すると考えられた。

表ニー25 サルにおける精神依存性試験成績

（薬物摂取無経験） カニクイザル 推定 2～3 歳 体重 2.5～3.5kg	1 日平均自己投与摂取回数					
	自由摂取期間（各 2 週間）			強制注入 <sup>3)</sup>	強制停止後	
	対照 <sup>1)</sup>	0.25 <sup>2)</sup>	0.5 <sup>2)</sup>			
No. 25820 ♀	0.14	0.29	0.28	0.31	2.4	52.0(30)
26477 ♂	0.29	1.2	0.50	0.67	6.9 <sup>4)</sup>	(1000)
P 14 ♀	1.4	3.1(3)	4.1(100)			
26456 ♂	0.57	0.36	0.29	0.29	0	0.50

( ) : 自己投与摂取の減少が認められた FR 値 3) : 3 時間毎に注入×2 週間.

1) : 溶媒を摂取させた（値は溶媒摂取 2 週目の値） 4) : 自己投与意欲誘発により、

2) : ゾルピデム摂取量 (mg/kg/inj.) 8 日目で停止.

## 5. 抗原性

### 1) モルモット抗原性試験

3～4 週齢ハートレー系雄性モルモットに等容量の完全フロイントアジュバント (FCA) と混和乳化したゾルピデムを 1 日 1 回、5 日間皮下投与して感作とした（表ニー26）。

初回感作後 3 週目にはゾルピデムを皮内投与して皮膚反応を、4 週目には静脈内投与して全身性アナフィラキシー反応の惹起性を調べ、また、25 日目に一部採血し調製した血清を用いて同種 24 時間 PCA 反応を行つたが、いずれも陰性であった。更に、初回感作後 37, 38 及び 42 日に感作モルモットより肺及び回腸を摘出し、ゾルピデム添加による肺からのヒスタミン遊離、並びに回腸の収縮 (Shultz-Dale 反応) を調べたが、いずれも陰性であった。

以上よりゾルピデムは体液性、並びに細胞性免疫に関する抗原性はもたないと判断した。

表二-26 モルモットにおける抗原性試験成績

感作抗原 (mg/kg, s.c. 1日1回×5回)	検出抗原 <sup>1)</sup>	皮膚反応 4時間 24時間	全身性 アナフィラキシー	PCA反応	シェルツデール 反応	ヒスタミン 遊離反応
		陽性動物数／検査動物数				
溶媒 (0.5% MC)	溶媒	0/5 0/5	—	—	—	—
	ゾルビデム	0/5 0/5	0/5	—	0/3	0/3
	TNBS	0/5 0/5	—	—	—	—
	TNP-EA	—	0/5	—	0/3	0/3
ゾルビデム (1)	溶媒	2/10 0/10	—	—	—	—
	ゾルビデム	2/10 0/10	0/10	0/10	0/3	0/3
	TNBS	0/10 1/10	—	—	—	—
ゾルビデム (10)	溶媒	1/10 0/10	—	—	—	—
	ゾルビデム	1/10 0/10	0/10	0/10	0/3	0/3
	TNBS	0/10 0/10	—	—	—	—
TNBS (10)	溶媒	1/5 0/5	—	—	—	—
	ゾルビデム	0/5 0/5	—	—	—	—
	TNBS	5/5 5/5	—	—	—	—
	TNP-EA	—	5/5	5/5	3/3	3/3

1) : 誘発投与量又は添加量

皮膚反応 (生理食塩液 0.1mL/site, ゾルビデム 50μg/site, TNBS 10μg/site)

全身性アナフィラキシー (ゾルビデム, TNP-EA とともに 5mg/kg)

PCA 反応 (ゾルビデム, TNP-EA とともに 5mg/kg)

シェルツデール反応 (ゾルビデム, TNP-EA とともに 10<sup>-5</sup>g/mL)ヒスタミン遊離 (ゾルビデム, TNP-EA とともに 10<sup>-5</sup>g/mL)

TNBS : 2, 4, 6-Trinitrobenzene sulfonic acid

EA : Egg albumin

TNP-EA : 2, 4, 6-Trinitrophenyl-egg albumin conjugate

— : 実施せず

## 2) マウス抗原性試験

CrSlc, BALB/C 雄性マウスにゾルビデムの 1, 10, 100μg/匹を水酸化アルミニウムゲルと混和して腹腔内に 2 回（2 回目は初回投与後 21 日目）投与し、初回投与後 14, 21, 28 日目に採血し血清中抗体価をラット PCA 反応で測定した（表二-27）。

いずれも PCA 反応は陰性であり、ゾルビデムにアナフィラキシー誘導能はない判断した。

表二-27 マウスにおける抗原性試験成績

感作抗原 <sup>1)</sup> (μg/マウス)	誘発抗原 <sup>2)</sup> (mg/kg)	PCA反応		
		陽性数／検査動物数 14日 <sup>3)</sup>	21日 <sup>3)</sup>	28日 <sup>3)</sup>
ゾルビデム (1)	ゾルビデム (5)	0/10	0/10	0/9
ゾルビデム (10)	ゾルビデム (5)	0/10	0/10	0/10
ゾルビデム (100)	ゾルビデム (5)	0/10	0/10	0/10
卵白アルブミン (100)	卵白アルブミン (5)	8/10	7/9	9/9

1) : 1 日及び 21 日の 2 回、腹腔内に投与した

3) : 採血日 (感作後の日数)

2) : ラットへの誘発投与量 (静脈内投与)

## 6. 変異原性

### 1) 遺伝子突然変異試験

#### (1) 復帰突然変異試験

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の 5 菌株 (TA1535, TA1537, TA1538, TA98 及び TA100) を用いて検討した (表二-28)。

ゾルビデム 18.6~1860 $\mu$ g/プレート (最大溶解度) は、代謝活性化の有無 (S9mix 存在の有無) にかかわらず、いずれの試験菌株に対しても復帰変異コロニー数を溶媒对照群 (DMSO) のそれに比べ 2 倍以上に増加させず、復帰変異の惹起能はなかった。

表二-28 細菌を用いる復帰突然変異試験成績

試験方法		ネズミチフス菌を用いたプレート法 AMES 試験					
代謝活性化	試験物質	用量 ( $\mu$ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート <sup>1)</sup>				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
無し	溶媒群 DMSO Water	0	11 (3)	7 (2)	10 (3)	25 (1)	104 (12)
		0	9 (2)	7 (2)	—	—	110 (4)
	ゾルビデム	18.6	10 (2)	6 (1)	11 (6)	19 (6)	87 (3)
		62	16 (2)	6 (2)	5 (3)	17 (4)	83 (8)
		186	11 (1)	5 (2)	4 (4)	16 (1)	81 (11)
		620	12 (3)	8 (2)	6 (1)	15 (4)	94 (11)
		1860	7 (2)	4 (1)	4 (1)	15 (4)	88 (10)
	陽性対照群 2-nitrofluorene NaN <sub>3</sub> $\beta$ -propiolactone Hycanthone methane sulfonate	2	—	—	376 (38)	426 (26)	
		20	—	—	—	—	1023 (253)
		50	209 (14)	—	—	—	—
		50	—	317 (13)	—	—	—
		—	—	—	—	—	—
有り	溶媒群 DMSO	0	9 (4)	12 (3)	32 (4)	40 (4)	105 (15)
		18.6	7 (3)	8 (2)	33 (7)	52 (3)	120 (26)
	ゾルビデム	62	8 (2)	11 (2)	34 (6)	50 (11)	117 (2)
		186	7 (4)	13 (3)	32 (5)	54 (6)	106 (4)
		620	6 (2)	10 (1)	31 (1)	38 (8)	119 (15)
		1860	5 (2)	9 (1)	28 (8)	29 (10)	99 (12)
	陽性対照群 2-anthramine	5	111 (16)	303 (66)	1984 (210)	917 (81)	1565 (199)
		—	—	—	—	—	—

—: 試験なし 1) : n=3 平均値, ( ) 内は標準偏差

## (2) 前進突然変異試験

マウスのリンパ腫細胞株 L5178Y にゾルピデムの 150~600 $\mu\text{g}/\text{mL}$  を作用させ、チミジンキナーゼ遺伝子座の前進突然変異の誘発能を検討した（表二-29）。

ゾルピデムは代謝活性化の有無にかかわらず L5178Y 細胞株の突然変異コロニー数を対照の 2 倍以上に増加させなかった。

以上の 2 試験の結果よりゾルピデムには遺伝子突然変異誘発性はないと考えられた。

表二-29 マウスのリンパ腫株を用いる前進突然変異試験成績

試験方法：マウスリンパ腫株 L5178Y におけるチミジンキナーゼ遺伝子座の変異誘発の検出					
代謝活性化	試験物質	平均変異頻度 <sup>1)</sup> 変異コロニー数/ $10^6$ 生存細胞数			
		試験 I 用量 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		試験 II 用量 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
無し	溶媒 DMSO	0	52.14	0	36.60
	ゾルピデム	450	34.30	450	50.45
		500	35.53	500	68.99
		550	56.66	550	40.13
		600	67.56	600	52.98
	陽性対照 EMS <sup>2)</sup>	500	617.70	500	388.39
有り	溶媒 DMSO	0	51.42	0	45.11
	ゾルピデム	150	45.70	420	65.24
		200	67.97	480	31.31
		250	59.92	540	50.50
		300	63.82	600	61.19
	陽性対照 MC <sup>2)</sup>	5	228.38	5	201.34

1) : 媒对照群は  $n=4$  の、他は  $n=2$  の平均

2) EMS : Ethyl methane sulphonate, MC : 20-Methyl cholanthrene

## 2) 染色体異常試験

### (1) *in vitro* の染色体異常試験

ヒトの末梢血リンパ球を用い、ゾルピデムの 6.5~130 $\mu$ g/mL を作用させ、染色体異常の誘発能を検討した（表二-30）。

ゾルピデムは代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても構造異常及び倍数異常を有する細胞の出現率を溶媒対照に比べ増加させなかつた。

表二-30 ヒトの培養リンパ球を用いる染色体異常試験成績

使用細胞 陽性対照物質	ヒトリンパ球								
	Mitomycin C(MMC), Ethyl methane sulphonate(EMS), Cyclophosphamide(CP)								
試験条件 (処理時間)	試験群構成		陰性対照群		陽性対照群		ゾルピデム群		
	用量 ( $\mu$ g/mL)	蒸留水	DMSO	MMC 0.4	EMS 500	13	65	130	
代謝活性化 無し 24 時間	試験成績	染色体異常細胞の出現率 (%)	0.50 (0.50) <sup>1)</sup>	0.25 (0.5)	3.00 (3.50)*	9.00 *** (11.00)***	1.00 (2.00)	1.00 (1.50)	0.50 (1.00)
代謝活性化 有り 2 時間	試験成績	用量 ( $\mu$ g/mL)	蒸留水	DMSO	CP 20	—	6.5	32.5	65.0
		染色体異常細胞の出現率 (%)	0 (0) <sup>1)</sup>	1.25 (1.25)	18.5 *** (19.50)***	—	1.75 (1.75)	0.00 (0.00)	0.50 (0.50)

1) : ( ) 内の数字は染色体及び染色分体のギャップを含めた場合の異常細胞の出現率を示す  
ゾルピデム及び EMS は DMSO を、 MMC と CP は滅菌蒸留水を溶媒とした。

陰性対照との差 \* P<0.05, \*\*\* P<0.0001 (Fisher の検定)

### (2) マウス小核試験

1群 5匹の雄マウスに 24 時間間隔で 2回ゾルピデムの経口投与を行い、初回投与後 48 時間及び 72 時間に屠殺して骨髄細胞の塗抹標本を作製し、その中の小核を有する多染性赤血球の出現頻度を調べた。マウスへの投与量は経口急性毒性の LD<sub>50</sub> 値 2700mg/kg、並びに 1350mg/kg 投与での死亡率 20% を考慮して最高量を LD<sub>50</sub> の 1/4 量の 670mg/kg とし、以下公比 2 を中、低用量とした（表二-31）。

いずれのゾルピデム投与群においても、小核出現頻度は対照群に比べ増加していなかつた。

以上の 2 試験の結果からゾルピデムは染色体異常誘発性を有していないと判断した。

表二-31 マウスを用いる小核試験成績

動物種、系統、性	マウス, Crl : Cobs CD-1 (ICR) BR, ♂					
使用動物数	10匹/群					
投与経路	経口投与					
投与回数	24時間の間隔で2回					
標本染色方法	Wright 染色 (Polychrome methylene blue)					
陽性対照薬	(1) Cyclophosphamide, (2) Benzo(a)pyrene					
標本作成時期	初回投与後 48時間, 及び 72時間 (各時点5匹/群)					
試験群構成	陰性対照	陽性対照(1)	陽性対照(2)	ゾルピデム群		
投与量 (mg/kg)	0	100	500	167.5	335	670
試験成績	48時間	1.3	30.4***	4.7***	1.0	1.3
小核を有する多染性赤血球出現頻度 (%)	72時間	1.5	29.4***	2.4	1.3	1.1
		a) : 観察時点	*** P < 0.001 (Yates の補正 $\chi^2$ 検定)			

## 3) DNA損傷試験

## (1) 不定期DNA合成誘発試験

ヒト細胞株 HSPB 培養において、ゾルピデムの 50~5000μg/mL 添加下による DNA 合成誘発能を検討した（表二-32）。

ゾルピデム添加は<sup>3</sup>H標識チミジンの DNA への取り込み増加を示さなかったことから、ゾルピデムはDNAに対して損傷性を有していないと考えられた。

表二-32 ヒト細胞株を用いる不定期DNA合成誘発試験成績

試験方法	ヒト細胞株 HSPB の DNA への <sup>3</sup> H 標識チミジンの取り込みで評価						
陽性対照薬	(1) 4-Nitroquinoline-N-oxide, (2) Benzo(a)pyrene						
結果の表示	<sup>3</sup> H-チミジン取り込み比 : 被験物質添加群 / 陰性対照群						
試験群構成	陽性対照(1)	陽性対照(2)	ゾルピデム群				
投与量 (μg/mL)	5000	2500	50	100	500	1000	5000
試験 結果	代謝活性化 無し	13.1	—	1.2	1.1	1.1	0.9
	代謝活性化 有り	—	2.8	1.0	1.2	1.1	0.9

—: 実施なし

## 7. がん原性

## 1) ラット 24ヶ月間経口投与がん原性試験

1群雌雄、各 50 匹の CD (SD) 系ラットに、ゾルピデムの 1 日摂取量が 5.0, 22.5, 及び 100mg/kg になるように飼料に添加して、雄は 104 週、雌は 109 週まで投与した。

用いた高用量の 100mg/kg は、飼料添加で行ったがん原性予備試験 (30, 60, 100mg/kg の 13 週間投与) において有意な毒性的変化を認めていないが、同用量はヒト臨床投与量の約 400 倍量であることから、がん原性試験の高用量として充分と判断した。以下の用量は、公比 4.5 で中および低用量をそれぞれ 22.5, 5.0mg/kg に設定した（表二-33, 34）。

投与期間中の一般状態に特記すべきものはみられず、高用量での死亡率増加も認められなかつた。体重は 100mg/kg 群で、52 週までの増加量が雌雄ともに有意に抑制されたが、摂餌量の変化

はみられず、同群の飼料利用効率は低下していた。

剖検及び病理組織学的検査では、途中屠殺、計画屠殺動物とも一般的に認められる加齢に伴なう諸変化がみられたのみであり、ソルビデムの投与と関連したと判断される腫瘍性、非腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

表二-33 ラット 24カ月間経口投与がん原性試験成績

動物種、系統、 投与開始週齢	ラット、Cr1:CD(SD)、6週齢			
投与経路、方法、期間	経口投与(混餌) ♂ 104週 ♀ 109週			
投与量 (mg/kg/日)	対照	5.0	22.5	100
動物数	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50
死亡数	32 33	34 39	39 25	31 29
一般状態	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—
体重増加	—	—	—	↓ 10%* 19%**
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—

↓ : 減少 % は 0~52 週の増加量の対照群の値に対する変化率

—: 特記すべき変化なし \*\* P<0.01 (Williams' test)

表二-34 ラット 24カ月間経口投与がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数 (1)

投与量 (mg/kg/日)	対照		5.0		22.5		100.0	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
腫瘍発生例数	46	45	38	47	43	44	36	45
肝 臨	胆管腺腫		1	1				
	肝細胞癌				1			1
	肝細胞腺腫	1	1	1	1	1		
脾 臨	ラ氏島腺腫	10	8	10	2	9	5	10
	脾房細胞腺腫			1		1		
	ラ氏島腺癌		3	3		2		1
	混合腺腫	1						
腎 臨	腎細胞癌	1					1	
	脂肪肉腫						3	1
	脂肪腫				1			
膀胱	乳頭状腺腫	1						
	乳頭腫			1				
	平滑筋腫			1				
下垂体	腺腫	27	29	19	32	17	28	19
	腺癌		9	4	6	1	2	1
副甲状腺	腺腫	1		1		1		1
	濾胞腺腫	3	3	2	2	5	3	4
甲状腺	濾胞腺癌			2		1		2
	C細胞癌	3	4	3	2	2	4	5
	C細胞腺腫				1			
	皮質腺腫		1	1	1	1		1
副腎	皮質腺癌				1			
	褐色細胞腫	4	1	9		6	1	4

表二-34 ラット 24カ月間経口投与がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数 (2)

投与量 (mg/kg/日)	対照 ♂♀	5.0		22.5		100.0	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
子 宮	平滑筋腫	1					
	平滑筋肉腫						1
	線維肉腫				1		
	扁平上皮癌			1			
	乳頭状腺腫			1			
子宮頸部	線維腫				1		
卵 巢	顆粒膜細胞腫	1					
精 巣	間細胞腫	3	4	5		6	
回 腸	腺癌			1			
造血・リンパ系	リンパ性白血病						1
	細網細胞肉腫	1	1		1		1
	血管肉腫			1			
皮 膚	角化棘細胞腫	2	4	6		1	
	扁平上皮乳頭腫	1				1	
	皮脂腺腫					1	
	皮脂腺癌					1	
	基底細胞癌			1	1	1	
脳	基底扁平上皮癌		1	1			
	乏突起細胞腫	1					1
	星細胞腫			1			
皮下組織	神経腫		1				
	線維腫	12	5	4	2	5	3
	線維肉腫	2		2	2	2	1
乳 腺	脂肪腫	6		4	2	5	2
	線維腺腫	3	28		27	32	21
	線維腫						1
	腺癌	2	11	1	6	8	13
	腺腫	1		7		1	2
頭 部	乳頭腫					1	
	扁平上皮癌			1			
	線維肉腫			1			
口 腔	扁平上皮乳頭腫			1			
四 肢	骨腫	1	1			1	
	骨肉腫					1	
	扁平上皮癌	1					
尾	扁平上皮乳頭腫						1
腹腔内	線維腫	1					1
盲腸	平滑筋肉腫				1		
直腸	線維肉腫	1					
骨	骨腫				2		

## 2) マウス 100週間経口投与がん原性試験

1群雌雄各52匹のCD-1系マウスにゾルピデムを1日摂取量が5.0, 22.5及び100mg/kgとなるよう飼料に添加し、100週間投与してがん原性を調べた。

用いた高用量の100mg/kgは、飼料添加で行ったがん原性予備試験(30, 60, 100mg/kgの13週間投与)では毒性変化を認めてはいないが、ヒト臨床用量の約400倍の量であり、充分に高い用量と考えて採用した。以下の用量は、公比4.5で中および低用量をそれぞれ22.5, 5.0mg/kgに設定した(表二-35, 36)。

試験の結果、100週間での生存・死亡状況、一般状態、摂餌量、摂水量、体重変化はいずれも対照群と同等のものであった。剖検及び病理組織学的検査では、腫瘍性変化の種類や発生頻度においてはゾルピデムの投与による変化は認められなかった。一方、非腫瘍性の所見として雌動物において肝臓の脂肪滴の増加、卵巣嚢胞、子宮腔拡張、嚢胞性子宮腺の頻度の増加が中あるいは高用量でやや増加した。

以上の、ラット及びマウスにおけるがん原性試験の結果から、ゾルピデムはがん原性を有さないと判断した。

表二-35 マウス 100週間経口投与がん原性試験成績

動物種、系統、 投与開始週齢		マウス、Cr1:CD-1, 6週齢			
投与経路、方法、期間		経口投与(混餌) ♂♀ 100週			
投与量(mg/kg/日)	対照	5.0	22.5	100	
動物数	♂52 ♀52	♂52 ♀52	♂52 ♀52	♂52 ♀52	
死亡数	35 28	31 26	39 25	37 17	
一般状態	—	—	—	—	
体重	—	—	—	—	
摂餌量	—	—	—	—	
剖検	—	—	—	—	卵巣嚢胞の増加
病理組織学的検査	—	—	肝臓の脂肪滴 増加(♀)	肝臓の脂肪滴増加(♀) 子宮腔拡張増加(♀) 嚢胞性子宮腺増加(♀) 卵巣嚢胞増加(♀)	

—: 特記すべき変化なし

表二-36 マウス 100週間経口投与がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数

投与量 (mg/kg/日)		対照	5.0	22.5	100.0
		♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀
	腫瘍発生例数	31 33	29 28	30 24	30 21
肺	肺胞/細気管支上皮腺腫	6 5	7 2	5 4	7 2
	肺胞/細気管支上皮癌	3 6	1 6	3 6	4 1
	肝芽腫	2			
	肝細胞腺腫	9 3	14	11 2	13 1
	肝細胞癌	16	10	10	10 1
肝 臍	血管肉腫			1	
	血管腫		1	1	1
	ラ氏島腺腫	1			1
	血管腫			1	
腎 臍	腎細胞癌	2			1
	腎細胞腺腫		1		
脾 臍	血管肉腫		1 2		1
	血管腫	1			
甲状腺	濾胞腺腫	1	2	1	
副腎	褐色細胞腫	1			
	皮質腺腫		1		
	平滑筋肉腫	1	1		1
子 宮	平滑筋腫	2			1
	血管腫			1	
	囊胞性腺癌				1
卵 巢	顆粒膜細胞腫			1	1
	セルトリ細胞腫		1		
	間細胞腫		1		
精 巢	間細胞腫		1		
陰 囊	血管肉腫			1	
造血・リンパ系	細網細胞肉腫	1 7	2 3	2 3	2 4
	リンパ肉腫	2 7	1 10	4 4	10
	リンパ性白血病	1		1 1	
	骨髓性白血病	3	1 1	1	1
頭 部	骨肉腫		1		
耳 介	線維肉腫		1		
ハーダー腺	腺癌	1			
	腺腫	1	1 1		
後腹膜	脂肪肉芽		1		
骨格筋	線維肉腫				1
皮 膚	線維肉腫		1		
皮下組織	線維肉腫			2 2	2 1
	横紋筋肉腫	1	1 1	2	
	血管腫		1		
	脂肪腫	1			
	乳腺腺癌	2	4	2	
	乳腺腺腫	1	1		
	乳腺線維腺腫		1	1	
骨	骨腫				1
腹腔内	血管肉腫				1

## 8. 類縁物質、代謝物の毒性

### 1) 急性毒性試験

ゾルピデムの 400～1000mg/kg、並びに類縁物質 I (副生成物)、IV、VII (分解物)、M-I、M-II (代謝物) の各 1000mg/kg をマウスに投与して、急性毒性の状況を調べた。なお、投与経路は難溶性物質が多いこと、吸収過程での変化を避ける点から腹腔内を選択した (表ニ-37)。

1000mg/kg の投与における死亡発現状況より、類縁物質 I、M-I、M-II の致死作用量はゾルピデムと大きくは異なるものと推察した。一方、分解物である類縁物質 IV、VII の致死作用は著しく弱いものであった。

類縁物質 I の投与後の症候はゾルピデムと類似し、死亡発現は速やかであったが、一方、M-I、M-II における死亡は投与 6 時間以後から 5 日までの間でみられ様相が異なっていた。

M-I は各種動物及びヒトでの主代謝物であるが、M-II は微量 (M-I の 10% 以下) 代謝物である (176～177 頁)。これら代謝物には薬理作用はほとんど認められず (152～153 頁)，さらにゾルピデムよりもはるかに遅く死亡が発現したことから、ゾルピデムの急性致死作用における関与はほとんどないと推察される。また、各種の毒性試験においても、これらの代謝物の関与を示唆する所見は認められていない。

表ニ-37 マウスにおける類縁物質、代謝物の急性毒性試験成績

動物種、系統、週齢		マウス Slc : ICR 4 週齢			
投与経路 (投与方法)		腹腔内投与			
試験物質 (由来)	投与量 (mg/kg)	死亡例数／例数 ♂ ♀		成績	
ゾルピデム	400	0/5	0/5	LD <sub>50</sub> (95%信頼限界) : ♂ 815mg/kg (641～1045) ♀ 810mg/kg (629～1283)	
	600	0/5	1/5	腹・横・背臥姿勢、自発運動減少、呼吸数減少、歩行異常、間代性痙攣、正向反射消失 死亡 (投与後 30 分～4 時間)	
	800	3/5	2/5		
	1000	4/5	4/5		
類縁物質 I (副生成物)	1000	3/5	5/5	自発運動減少、腹臥姿勢、正向反射消失、呼吸数減少、眼瞼下垂 死亡 (投与後 30 分～4 時間)	
類縁物質 IV (分解物)	1000	0/5	0/5	自発運動減少、呼吸数減少、腹臥姿勢	
類縁物質 VII (分解物)	1000	0/5	0/5	自発運動減少、流涙、眼瞼下垂、呼吸数減少	
M-I (代謝物)	1000	4/5	3/5	腹臥姿勢、自発運動減少、呼吸数減少、眼瞼下垂 死亡 (2 日～5 日目) : 胃・十二指腸に糜爛や潰瘍、黒色液貯留	
M-II (代謝物)	1000	5/5	5/5	腹臥姿勢、自発運動減少、呼吸数減少、眼瞼下垂 死亡 (6 時間以降～3 日目)	

## ホ 薬理作用

	頁
1. 効力を裏付ける試験	151
総 括	151
1) 効力を裏付ける薬理試験	157
(1) 催眠作用	157
i. サルでの作用	157
ii. ネコでの作用	162
iii. ラットでの作用	163
(2) 睡眠-覚醒サイクルに対する作用	165
i. ネコでの作用	165
ii. ラットでの作用	166
(3) ウサギでの覚醒反応に対する作用	167
i. 音刺激に対する作用	167
ii. 触手刺激に対する作用	167
iii. 電気刺激に対する作用	167
2) その他の中枢神経系に対する作用	168
(1) マウス及びラットでの鎮静、抗痙攣及び筋弛緩作用	168
(2) ラットでの抗不安作用	169
(3) 駆化作用	170
i. サルでの作用	170
ii. 嗅球摘出ラットでの作用	171
iii. マウスでの抗 fighting 作用	172
(4) マウスでの学習・記憶に対する作用	173
(5) マウスでの反復投与時の作用	174
i. 鎮静作用及び抗痙攣作用	174
ii. $\omega_1$ 受容体に対する作用	176
3) 作用機序( $\omega_1$ 受容体に対する作用選択性)	177
(1) 神經伝達物質受容体に対する親和性	177
(2) ペンゾジアゼピン(BZD)-GABA 受容体複合体に対する作用	178
4) 相互作用	179
5) ラット及びマウスでの代謝物及び類縁物質の薬理作用	179

2. 一般藥理	180
總 括	180

## ホ 薬理作用

### 1. 効力を裏付ける試験

#### 総 括

表ホー1(1) 効力を裏付ける試験成績一覧表

試験項目	投与 経路	動物種	試験成績			
			ゾルビデム	Zopiclone	Triazolam	Nitrazepam [Flunitrazepam]
催眠作用	i.v.	サル	3.2mg/kg以上 で徐波睡眠	3.2mg/kg以上 で徐波睡眠	0.1mg/kg以上 で徐波睡眠	
	i.v.	ネコ	0.1~0.32 mg/kg以上で 徐波睡眠	0.32mg/kg以 上で徐波睡眠	0.01mg/kg以 上で速波睡眠	[0.1mg/kg以上 で速波睡眠]
	i.p.	ラット	0.1mg/kg以上 で徐波睡眠 (睡眠妨錐波 増加少)	0.3mg/kg以上 で徐波睡眠 (睡眠妨錐波一 過性に増加)	0.03mg/kg以 上で徐波睡眠 (睡眠妨錐波持 統的に増加)	[0.1mg/kg以 上で徐波睡眠]
睡眠一覚醒 サイクルに 対する作用	p.o.	ラット	0.3~1mg/kg 以上で徐波睡 眠	ほぼ3.2mg/kg で徐波睡眠	0.32mg/kg以 上で徐波睡眠	3.2mg/kg以上 で徐波睡眠
	p.o.	ネコ	1mg/kg以上で 初期興奮作用 入眠後は自然 睡眠	1mg/kg以上で 初期興奮作用 入眠後は自然 睡眠	0.01mg/kgで 初期興奮作用 入眠後は自然 睡眠	[0.1mg/kg以 上で初期興奮 作用, 入眠後に徐波, REM睡眠抑制]
	p.o.	ラット	10mg/kgで徐 波睡眠, REM 睡眠に無影 響, 持ち越し効果 なし	10mg/kgで徐 波睡眠を増 加, REM睡眠 に無影響, 翌日反跳性不 眠	0.3mg/kgで睡 眠に対して有 意な作用な し, 翌日反跳性不 眠	
覚醒反応に 対する作用 (触手, 音刺 激)	i.v.	ウサギ	0.3~1mg/kg 以上で抑制 作用 持続時間最短	3.2mg/kg以上 で抑制	0.03mg/kg以 上で抑制	3mg/kg以上で 抑制作用 [0.3mg/kg以 上で抑制]
	(電気刺激)	i.v.	ウサギ	3mg/kgで抑制 持続時間最短	0.3mg/kgで抑 制	3mg/kgで抑制

[ ]は flunitrazepam のデータ

表ホー1(2) 効力を裏付ける試験成績一覧表（その他の中枢神経系に対する作用）

試験項目	投与 経路	動物種	試験成績					
			ゾルビデム	Zopiclone	Triazolam	Nitrazepam [Flunitrazepam]		
一般中枢作用			$ED_{50}$ (mg/kg)					
鎮静作用								
自発運動	p.o.	マウス	8.4	21.1	0.1	10(約40%抑制)		
	i.p.	マウス	1.1		0.03	[0.25]		
抗痙攣作用								
電気ショック	p.o.	マウス	33.1	9.9	0.4	2.4[0.14**]		
ペントレゾール	i.p.	マウス	7.8		0.005	[0.03]		
イソフジット	i.p.	マウス	0.7		0.03	[0.12]		
後発射	i.p.	ラット	3*		0.3*	3*		
筋弛緩作用								
Traction	p.o.	マウス	92.4	40.7	0.2	3.9		
Loaded grid	i.p.	マウス	17		0.015	[0.09]		
Rotarod	i.p.	マウス	18		0.06	[0.3]		
抗不安作用								
Conflict	i.p.	ラット	1*	3*	0.01*			
馴化作用			$ED_{50}$ (mg/kg)					
攻撃行動抑制 作用	i.v.	サル	2.6		0.1			
抗 muricide 作用	i.p.	ラット	10.4	43.7	0.32~1	43.2		
抗 fighting 作用	p.o.	マウス	4.4	2.4	0.04	0.1		
学習・記憶に 対する作用	i.p.	マウス	2.0*	5*	0.025*			
反復投与(2回 /日×10日間) の影響 (鎮静作用) (抗痙攣作用)	p.o.	マウス	30 鎮静作用に 耐性なし 抗痙攣作用 最大反応減 弱なし	100 鎮静作用に 耐性あり 抗痙攣作用 減弱	1 鎮静作用に 耐性あり 抗痙攣作用 最大反応減 弱あり	5 鎮静作用に 耐性あり 抗痙攣作用 最大反応減 弱あり		

\*:最小有効量

\*\*:i.p.データ

[ ]は flunitrazepam のデータ

表ホー1(3) 作用機序 (ゾルビデムの $\omega_1$ 受容体への作用選択性)

試験項目	投与 経路	動物種	部位	試験成績(Ki 値(nM))			
				ゾルビデム	Zopiclone	Triazolam	Diazepam
結合試験	in vitro	ラット	小脳( $\omega_1$ 受容体)	14.3	18.4	2.8	13.7
			脊髄( $\omega_1$ 受容体)	154.9	70.7	7.3	22.7
			Ki 比	11	4	3	2
結合試験	in vitro		サブユニット	試験成績(IC <sub>50</sub> 値(nM))			
			$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	46.3	104	1.5	
			$\alpha_1\beta_2\gamma_1$	≥10000	120	1.3	
			IC <sub>50</sub> 比	≥216	1.2	0.9	

Ki 比: 脊髄における Ki 値/小脳における Ki 値

IC<sub>50</sub>比:  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ に対する IC<sub>50</sub> 値/ $\alpha_1\beta_2\gamma_1$ に対する IC<sub>50</sub> 値

### 1) 効力を裏付ける薬理試験

酒石酸ゾルビデム(以下、ゾルビデムと略称)は、サルでは 3.2mg/kg 以上の静脈内投与で明らかな催眠作用を示し、脳波は高振幅徐波化し、徐波睡眠パターンとなった。作用の発現は速やかで、作用持続は比較的短いものであった。人工呼吸下、不動化したネコでは 0.1~0.32mg/kg 以上の静脈内投与で、また、ラットでは 0.1mg/kg 以上の腹腔内及び 0.3~1mg/kg の経口投与で徐波睡眠を発現した。ゾルビデムは、ラット感覚運動野においては睡眠紡錘波に比べて低周波数帯域の脳波をより増加させる傾向にあった。

ゾルビデムの催眠作用を睡眠-覚醒サイクルに分け解析したところ、覚醒ネコでは 1~10mg/kg の経口投与直後に用量に比例して覚醒期を増加させ、最初の REM 睡眠発現までの潜時を延長させた。しかし、入眠後は REM 睡眠に影響することなく徐波睡眠を誘発し、翌日の睡眠-覚醒サイクルに影響を及ぼすことはなかった。ラットでは 10mg/kg の高用量の経口投与で睡眠-覚醒サイクルにおける覚醒時間を減少させ、一方、徐波睡眠時間を増やした。しかし、REM 睡眠時間には影響しなかった。

ゾルビデムのラットでの催眠作用は benzodiazepine(以下、BZD と略称)受容体拮抗剤(Ro 15-1788)で抑制された。

### 2) その他の中枢神経系に対する作用

ゾルビデムは、マウス及びラットで BZD 系薬物と同様に鎮静、抗痙攣及び筋弛緩作用を示したが、鎮静作用( $ED_{50}$ : 8.4mg/kg 経口投与)は、他の作用に比べて明らかに低用量で発現した。

ゾルビデムは、ラットでは 1mg/kg 以上の腹腔内投与で conflict 作用を抑制し、抗不安作用を示した。またサルでは 3.2mg/kg の静脈内投与で威嚇・攻撃行動を、嗅球摘出ラットでは 10mg/kg 以上の腹腔内投与で muricide 行動を、更にマウスでは 3.2mg/kg 以上の経口投与で fighting 行動をそれぞれ抑制し、馴化作用を示した。更に、マウスで 2.0mg/kg 以上の腹腔内投与で学習・記憶の獲得を抑制した。

ゾルビデムは、マウスに 30mg/kg の高用量を 1 日 2 回 10 日間経口反復投与してもこのものの鎮静作用及び抗痙攣作用における耐性の発現は極めて弱いものであった。

### 3) 作用機序( $\omega_1$ 受容体に対する作用選択性)

ゾルビデムは、中枢 BZD 受容体の subtype である  $\omega_1$  受容体に対して選択性な親和性を示した。すなわち  $\omega_1$  受容体存在部位であるラット小脳膜分画を用いた結合試験における  $K_i$  値(約 14nM)は、 $\omega_2$  受容体存在部位である脊髄での  $K_i$  値(約 155nM)に比べて、小さく親和性は強いものであった。一方、末梢 BZD( $\omega_3$ )受容体が存在する腎臓での  $IC_{50}$  は 1900nM と大きく親和性は弱いものであった。また、 $\omega_1$  及び  $\omega_2$  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み合わせの一つである  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  及び  $\alpha_5\beta_2\gamma_2$  への親和性の検討でも、 $\omega_1$  受容体の一つと考えられている  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  に対して選択性が高かった。ラット脳スライスを用いたオートラジオグラフィーでは  $^3\text{H}$ -ゾルビデムは、大脳皮質第 4 層、嗅球及び小脳など  $\omega_1$  受容体に富むとされる部位に多く分布した。ゾルビデムの大脳皮質膜分画への結合は、GABA 存在下で増大され、ゾルビデムが BZD-GABA 複合体に対して作用していることが示唆された。また、マウスに反復投与した

時には、<sup>3</sup>H-ゾルビデムのω<sub>1</sub>受容体に対する親和性及びGABAによるω<sub>1</sub>受容体結合増加作用に対しても影響を及ぼさなかった。

#### 4) 相互作用

ゾルビデムは、バルビツール酸系薬物の睡眠・麻酔作用を増強した。しかし、その増強作用は nitrazepam に比し弱かった。Imipramineとの間に相互作用はみられなかった。アルコールと併用すると筋弛緩作用において相加作用が認められた。

#### 5) 代謝物及び類縁物質の薬理作用

M-I～M-VIは、各々30mg/kgの腹腔内投与でラットの脳波に影響を及ぼさなかった。また、類縁物質I、類縁物質IV及びV並びにM-I、M-IIは、いずれも30mg/kgの経口投与でマウスの自発運動に影響を及ぼさなかった。

#### 6) ゾルビデムの作用と血中濃度との関係

ゾルビデムは各動物のいずれの投与ルートにおいてもほぼ同じ血中レベルで作用を発現しているものと推察される(表ホー2)。これらの濃度は、ω<sub>1</sub>受容体への親和性(約14nM)に相当した。

表ホー2 ゾルビデムの作用と血中濃度との関係

試験項目	投与経路	作用発現用量	推定有効血中濃度(nM)*
サル催眠作用	i.v.	3.2mg/kg	約140
ラット催眠作用	p.o.	0.3～1mg/kg	約30～100
	i.p.	0.1mg/kg	約10
マウス自発運動抑制作用	p.o.	8.4( $ED_{50}$ )mg/kg	約100
ヒト	p.o.	10mg	約15

\*: この数字はゾルビデムの分子量、約300、血中の非結合型分率%(サル;6%、ラット;14%、ヒト;4%)及びラットではp.o.とi.p.のバイオアベイラビリティがほぼ同じであることに基づいて算出した。なお、マウスにおける非結合型分率はラットと同じと推定して算出した。また、サルにおいては投与1時間後の血中濃度から推定した。

詳細は、への項及び

参照。

#### 7) 本薬及び比較薬の特徴

BZD系薬物は、催眠作用のほか鎮静作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用又は抗不安作用の種々の薬理作用を示すことが従来より知られている。ゾルビデム及び短時間作用型の比較薬である zopiclone 並びに triazolam のラット及びマウスにおける薬理作用について表ホー3に示した。催眠作用については経口及び腹腔内投与の結果を、その他の作用については、複数の試験が実施されている項目は、経口投与の試験成績を記載した。

いずれの薬物も経口、腹腔内両投与ルートでラットで強い催眠作用を示し、睡眠薬としての活性を十分に有していることが明らかである。催眠作用に対する最小催眠用量を基準に相

表ホー3 ラット及びマウスにおける催眠作用とその他の作用の比較

試験項目	動物種	投与 経路	最小有効用量またはED <sub>50</sub> (mg/kg)		
			ゾルビデム	Zopiclone	Triazolam
催眠作用	ラット	p.o.	0.3~1 (1)	3.2(1)	0.32 (1)
鎮静作用	マウス	p.o.	8.4 (8.4~28)	21.1( 6.6)	0.1 (0.3)
抗電気ショック誘発痙攣作用	マウス	p.o.	33.1(33.1~110)	9.9( 3.1)	0.4 (1.3)
筋弛緩作用	マウス	p.o.	92.4(92.4~308)	40.7(13)	0.2 (0.6)
催眠作用	ラット	i.p.	0.1( 1)	0.3( 1)	0.03 (1)
抗不安作用	ラット	i.p.	1 (10)	3 (10)	0.01 (0.3)
学習・記憶への作用	マウス	i.p.	2 (20)	5 (17)	0.025(0.8)

催眠作用は最小催眠用量、抗不安作用及び学習・記憶への作用は最小有効用量、その他はED<sub>50</sub>(mg/kg)。  
( )は催眠作用と他の作用との相対比較時の値。

対比較値で表わした場合、非BZD系の薬物であるゾルビデム及びzopicloneでは、催眠作用が鎮静作用、抗電気ショック誘発痙攣作用、筋弛緩作用、抗不安作用及び学習・記憶への作用に比べて選択的に発現された。一方、BZD系の薬物であるtriazolamでは、全ての作用がほぼ同等に発現された。なお、催眠作用が選択的に発現される傾向はzopicloneよりゾルビデムでより顕著であった。

ゾルビデムとzopicloneは各薬理作用のプロファイルにおいて類似していることがうかがえたが、ゾルビデムは脳波上 slow wave sleep のいわゆる深い睡眠を誘導するのに対して、zopicloneはBZD系薬物と同様に spindle wave sleep のいわゆる浅い睡眠も誘導するなど両薬物は質的に異なる睡眠を誘導する可能性のあることが報告されている<sup>注1, 2)</sup>。また、マウスへの反復投与試験において、ゾルビデムはzopicloneなどの比較薬に比べて耐性の発現が低かった。

結合試験において、これらの薬物の $\omega_1$ 及び $\omega_2$ 受容体並びにそれぞれのサブユニットである $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 及び $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ サブユニットへの親和性を比較すると、睡眠と関連するとされる $\omega_1$ 受容体<sup>注3)</sup>に対する選択性( $\omega_2/\omega_1$ 及び $\alpha_5\beta_2\gamma_2/\alpha_1\beta_2\gamma_2$ )はゾルビデムで最も高く、triazolamで最も低かった。また、zopicloneはtriazolamに近かった。なお、nitrazepamやflunitrazepamもtriazolamと同様に $\omega_1$ 受容体への作用選択性は認められていない<sup>注4, 5)</sup>。

注1) Depoortere, H. Pharmacopsychiat. 18, 17 (1985)

注2) Depoortere, H. ほか: in Le traitement du signal en électrophysiologie expérimentale et clinique du système nerveux central, Edition du Commissariat à l'Energie Atomique, 427-442 (1986)

注3) Dennis, T. ほか: J. Pharmacol. Exp. Ther. 247, 309 (1988)

注4) Blanchard, J. C. ほか: Int. Pharmacopsychiat. 17, Suppl. 2, pp59 (1982)

注5) Arbillia, S. ほか: Eur. J. Pharmacol., 130, 257 (1986)

## 8) 結論

ゾルピデムは、BZD 受容体 subtype の $\omega_1$ 受容体に作用し、催眠作用を選択的に発現する即効性の短時間型の睡眠薬で、BZD 系薬物とは性質を異にする薬物であることが示唆された。これらゾルピデムの特徴は、翌日での残遺効果がみられなかつたこと、また反復投与時における耐性の発現が極めて弱かつたことに関与しているものと思われる。

これらの薬理作用は、臨床薬理試験においてゾルピデムでは深い睡眠が惹起され、また zopiclone 及び triazolam に比べて投与翌日での残遺効果又は反跳現象がみられないなどの特徴とも関連するものと思われる。

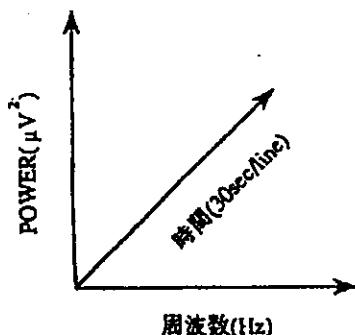
## 1) 効力を裏付ける薬理試験

### (1) 催眠作用

#### i. サルでの作用

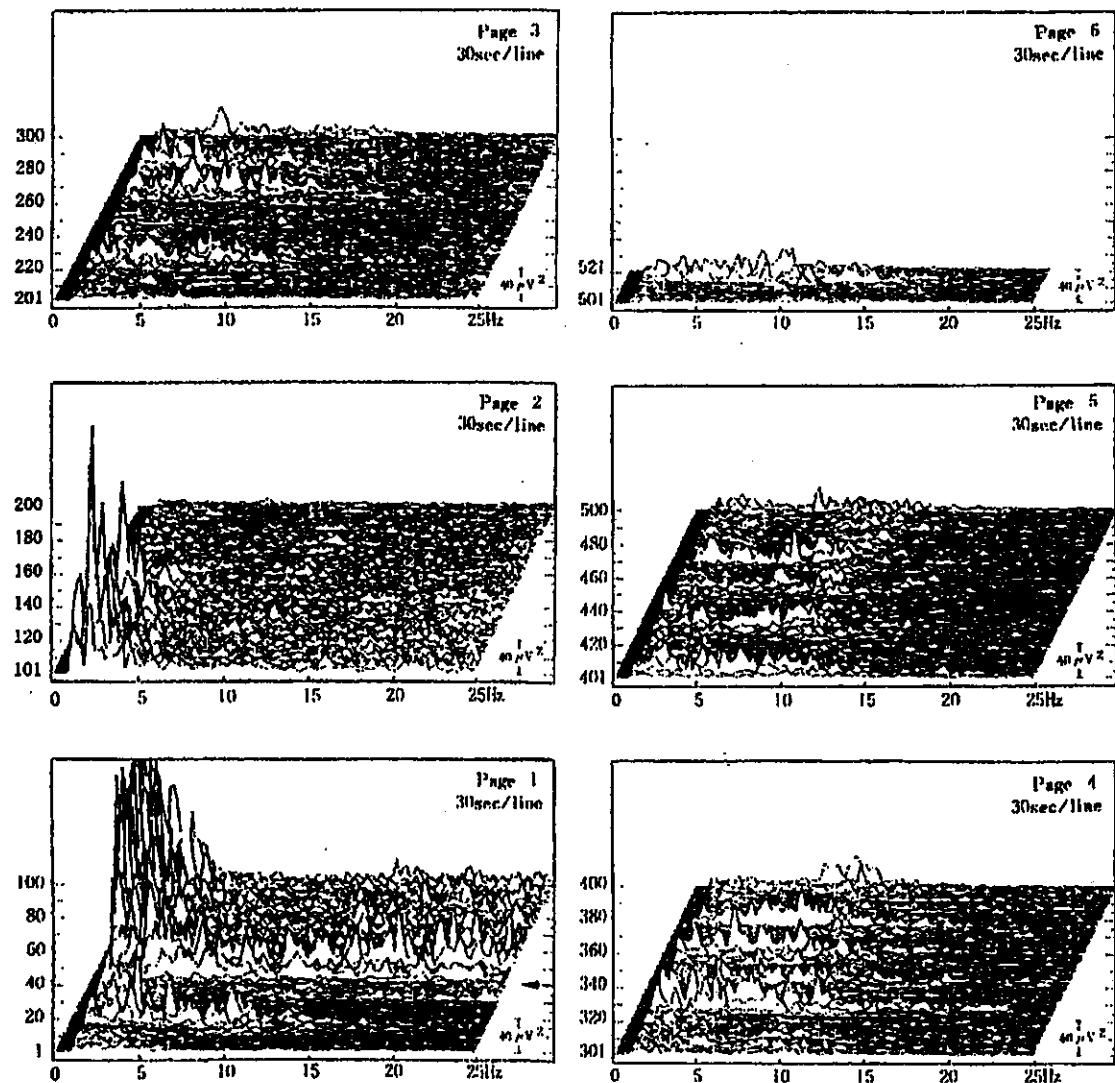
サルは一般に警戒心が強く、実験室では容易に入眠することではなく、また、昼間はほとんど覚醒状態にあることから、サルを用いた試験は心理的要因による不眠症モデルの一つとされている。脳波用電極慢性植え込みサルの皮質脳波に対する作用を検討し、triazolamの作用と比較した。

ゾルビデム 3.2mg/kg、又は triazolam 0.1mg/kg 以上の静脈内投与で速やかな催眠作用を示し、睡眠時間も用量依存的に延長させた。入眠後、脳波は低振幅速波から高振幅徐波化し、脳波の power も増大した。ゾルビデム 3.2~10mg/kg と triazolam 0.1~1mg/kg 投与時の脳波の power のレベルはほぼ同じであったが、ゾルビデムの作用持続は、triazolam に比べて短いものであった。ゾルビデム投与時には比較的安定した睡眠状態がみられたが、triazolam の場合、サルは睡眠中しばしば覚醒した(図ホー1(1)~(4))。同様な条件で zopiclone の 1~10mg/kg の静脈内投与の作用を検討したところ、3.2mg/kg 以上で速やかに高振幅徐波を誘導した。高振幅徐波出現時には脳波の total power が増大した。これらの変化の程度及び持続時間は用量依存的であった。行動上も 3.2mg/kg 以上で用量依存的な睡眠を誘発した。



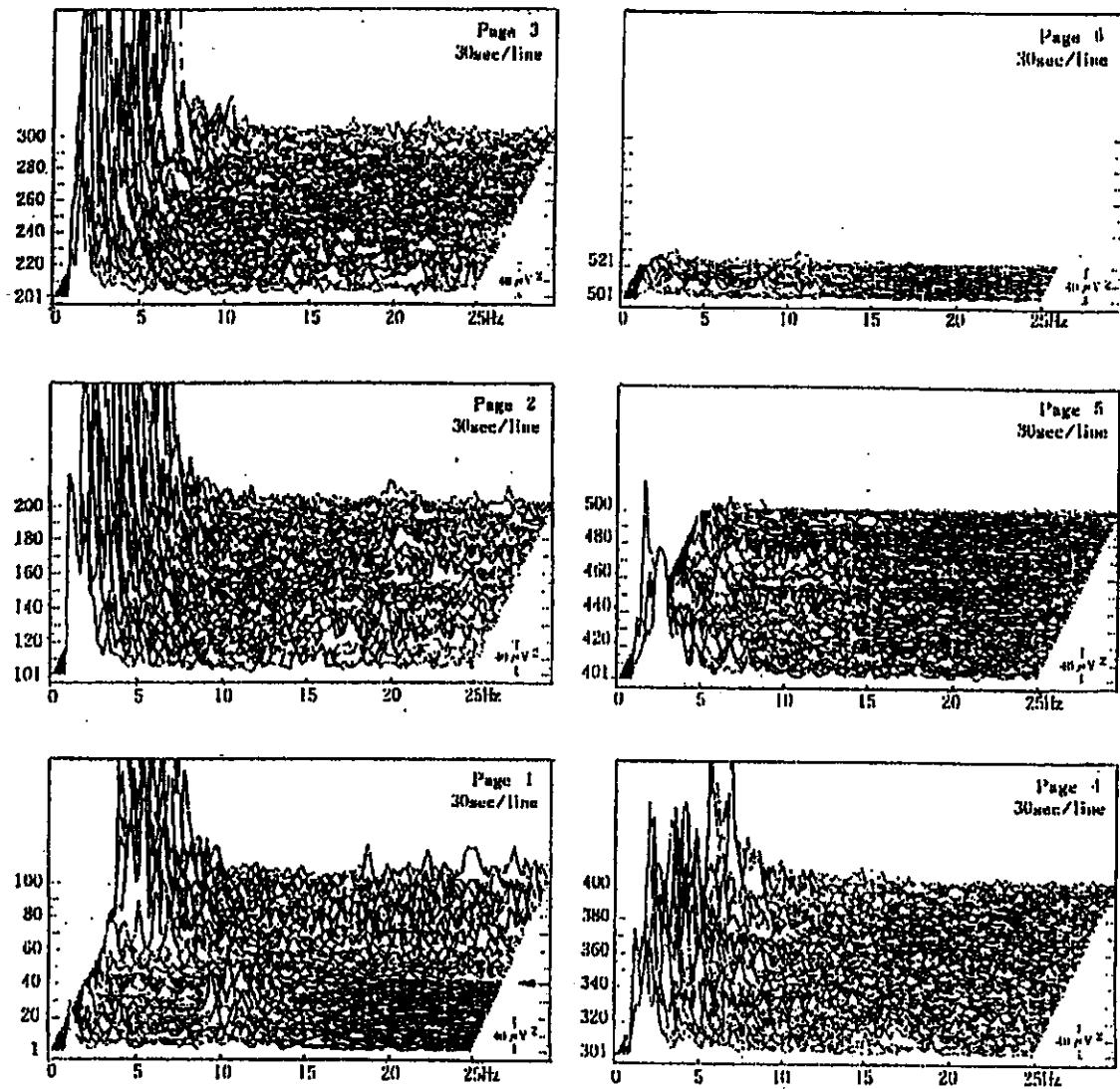
Page1~6 は経過時間を示す

図ホー1 脳波の power spectrum の表示法についての説明



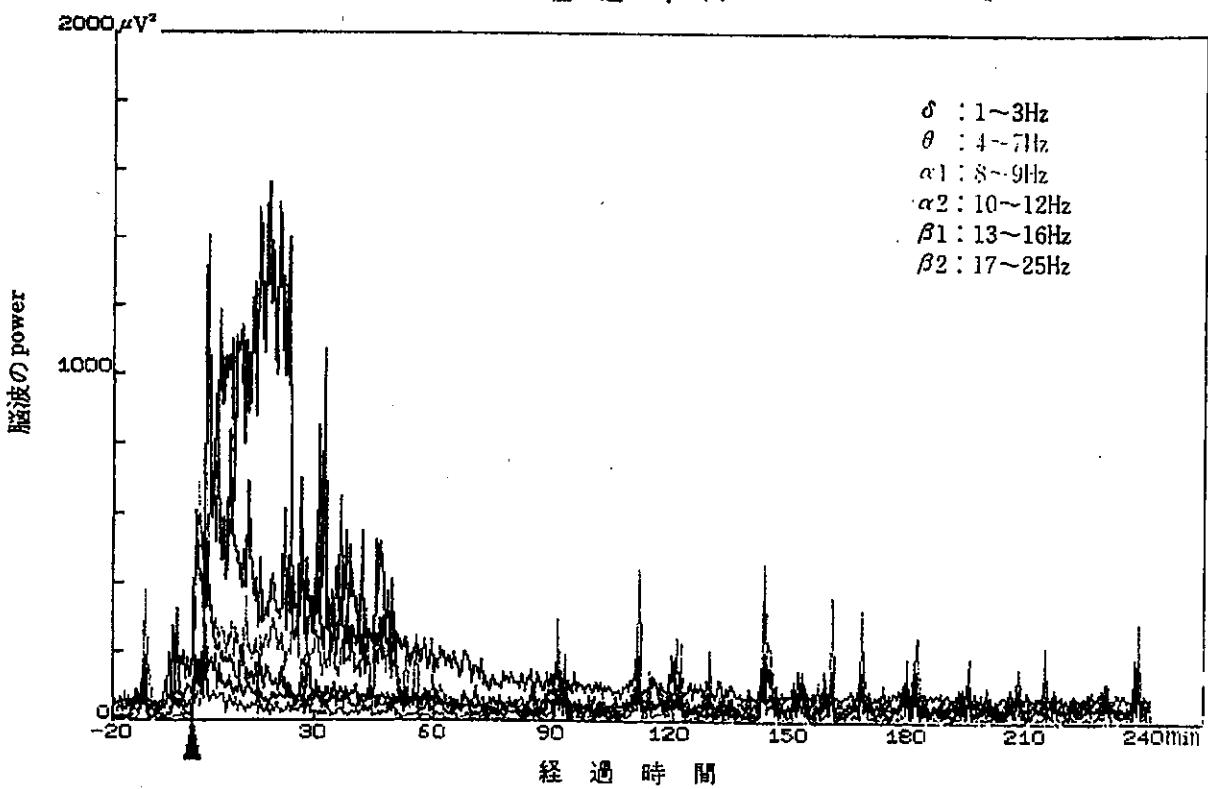
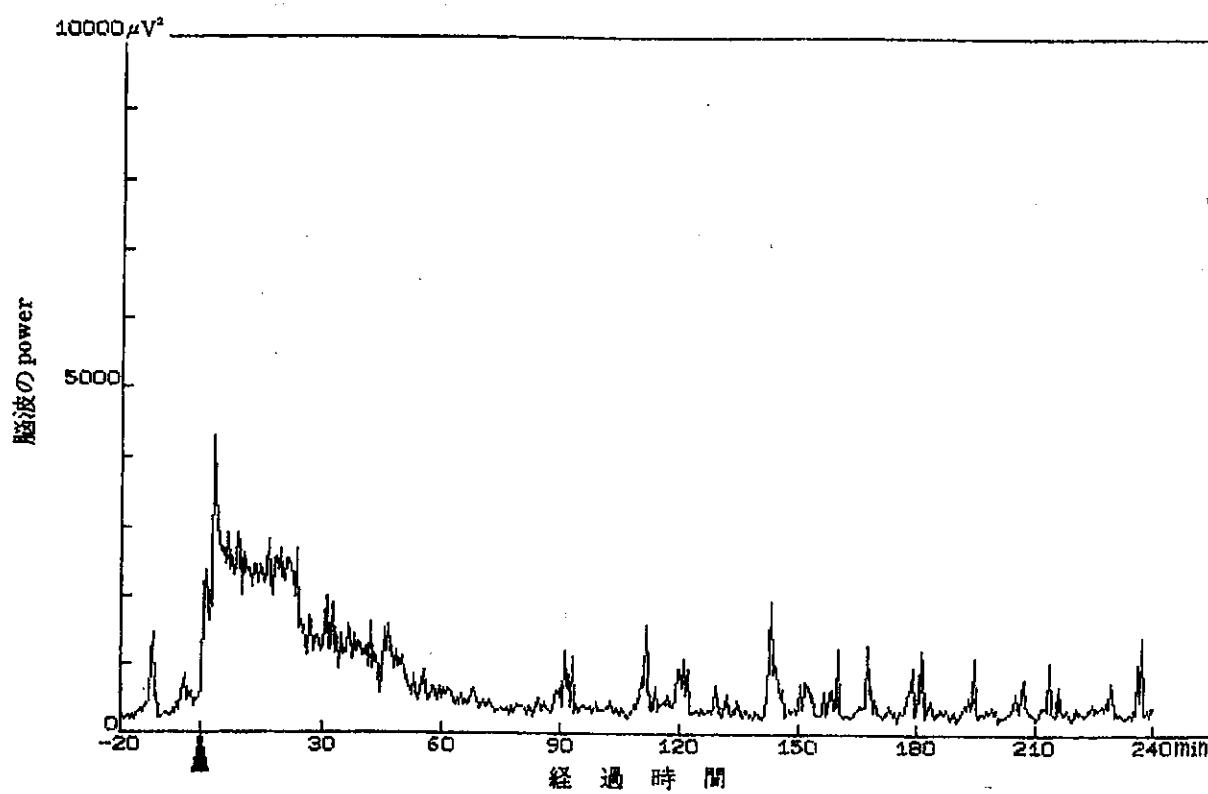
動物 No. 3906, (n=3)  
← : 投与時点

図ホー1 (1) ゾルビデム(3.2mg/kg, i.v.)のサル脳波に及ぼす作用  
(脳波の連続 power spectrum)



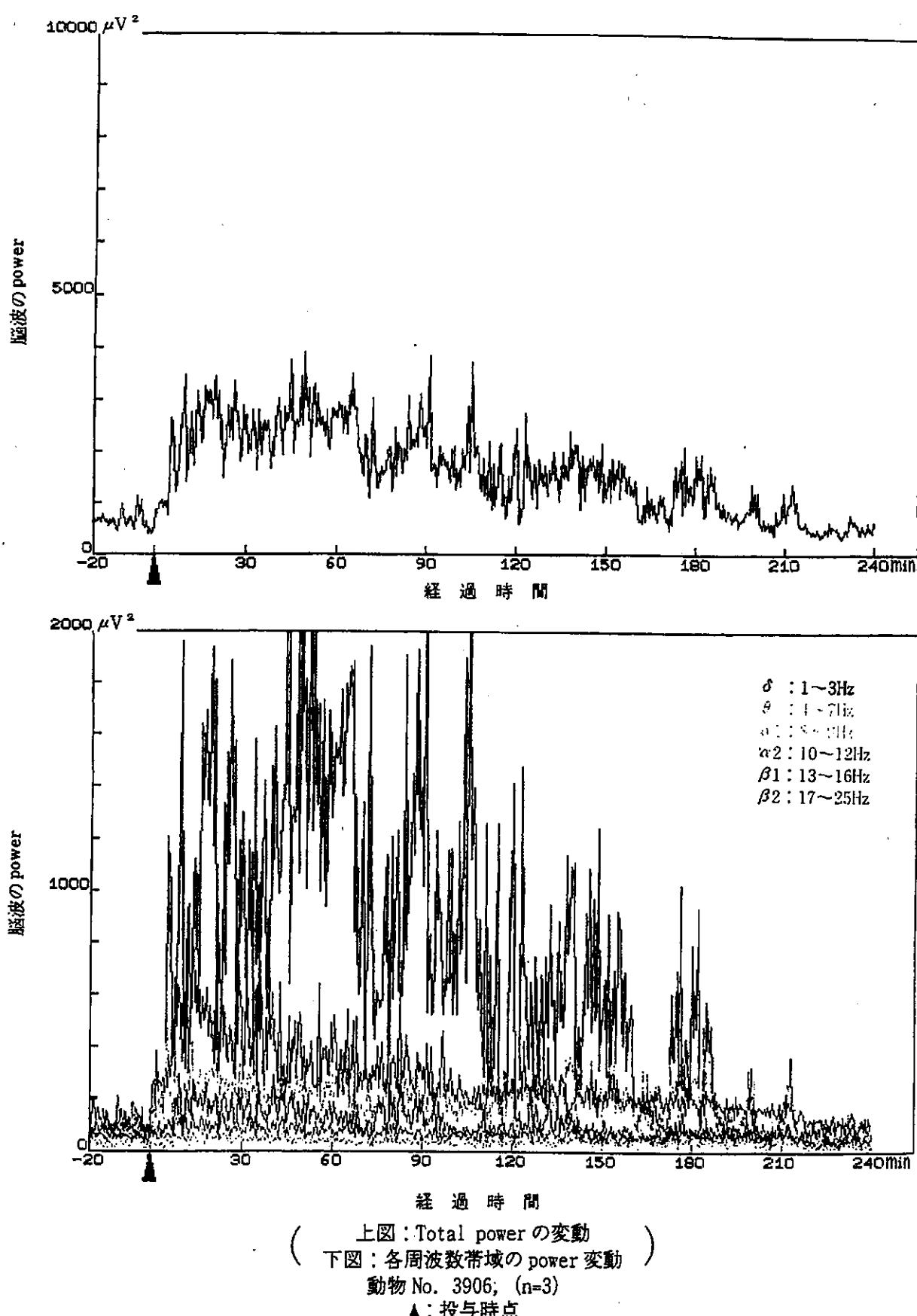
動物 No. 3906, (n=3)  
 ← : 投与時点

図ホー1(2) Triazolam(0.1mg/kg, i.v.)のサル脳波に及ぼす作用  
 (脳波の連続 power spectrum)



( 上図 : Total power の変動 )  
 下図 : 各周波数帯域の power 変動  
 動物 No. 3906, (n=3)  
 ▲ : 投与時点

図ホー1(3) ゾルビデム(3.2mg/kg, i.v.)のサル脳波に及ぼす作用



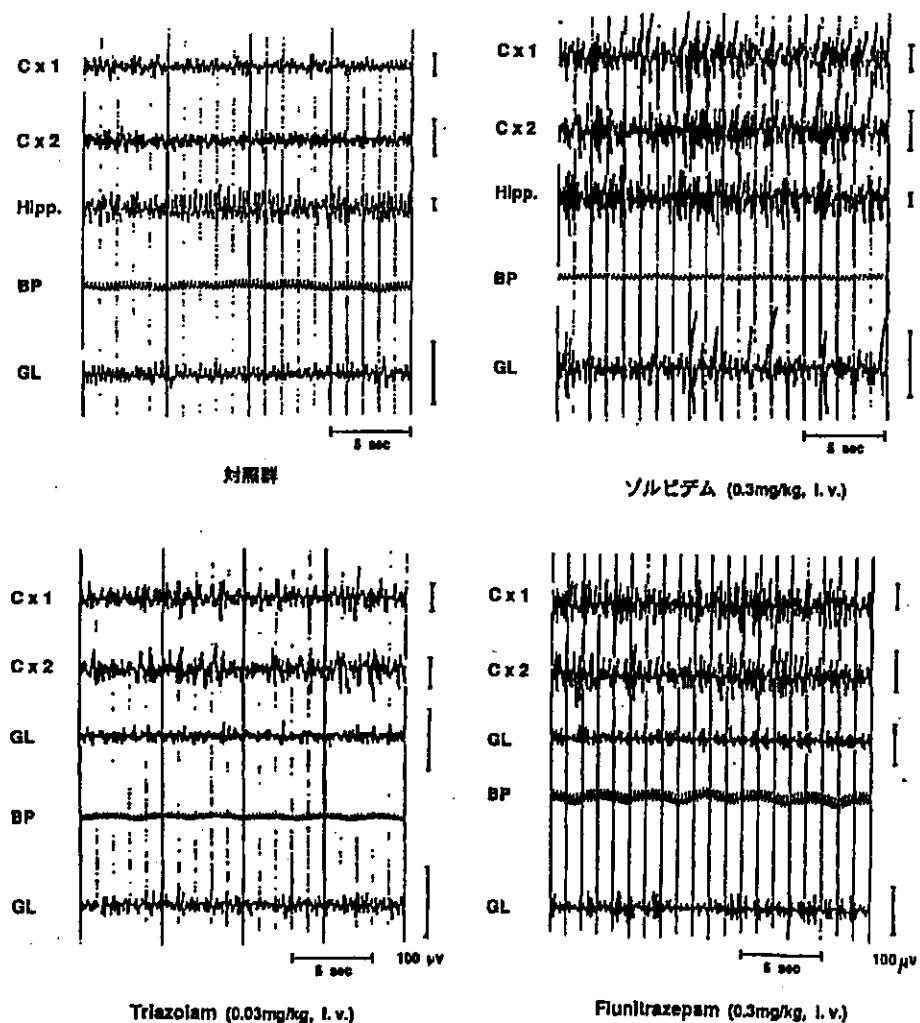
図ホー1(4) Triazolam(0.1mg/kg, i.v.)のサル脳波に及ぼす作用

## ii. ネコでの作用

人工呼吸下、ガラミン不動化ネコの脳波に対する作用を検討し、BZD系薬物の作用と比較した。

ゾルビデムが0.1mg/kg以上の静脈内投与で一過性のP.G.O.棘波(REM睡眠時又はそれに先行して出現する橋、外側膝状体及び後頭部での棘波)を伴う高振幅徐波の睡眠パターンを誘導したのに對して、triazolam, flunitrazepamは、それぞれ0.01mg/kg及び0.1mg/kg以上の静脈内投与で速波睡眠パターンを誘導した。代表例を下に示した(図ホー2)。

なお、ゾルビデム及びzopicloneの0.1~10mg/kgの静脈内投与の作用を比較検討したところ、いずれも0.32mg/kg以上で、実施した4例全てに睡眠波形を誘導した。



投与5分前後の脳波を示す(n=3)。

Cx1: 皮質感覺野, Cx2: 皮質視覚野, Hipp: 海馬, GL: 外側膝状体, BP: 血圧

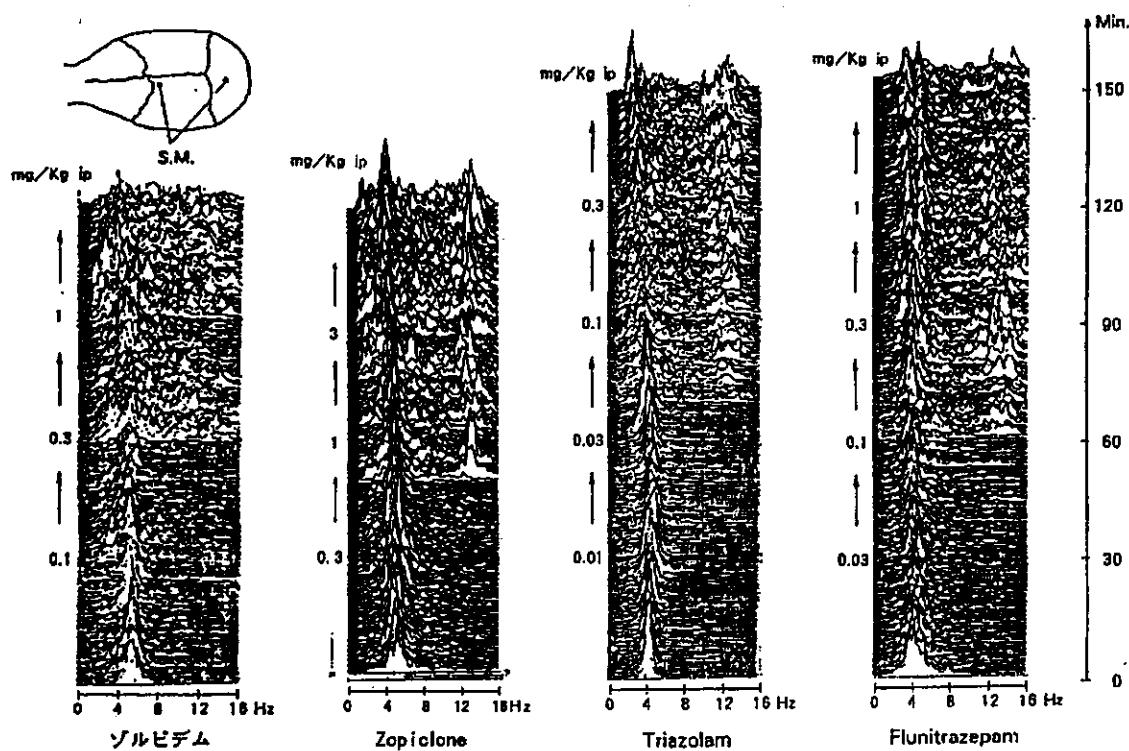
図ホー2 ゾルビデムのガラミン不動化ネコにおける催眠作用

### Ⅲ. ラットでの作用

人工呼吸下、アルクロニウム不動化ラットで脳波に対する作用を検討し、比較薬の作用と比較した。

ゾルピデムは、0.1mg/kg 以上の腹腔内又は0.3mg/kg 以上の経口投与で脳波を高振幅徐波(1~4Hz)化させ徐波睡眠を惹起した。Zopiclone は0.3mg/kg 以上の腹腔内投与で、triazolam は0.03mg/kg 以上の腹腔内投与で、flunitrazepam は0.1mg/kg 以上の腹腔内投与で、それぞれ脳波を高振幅徐波化させたが、同時に、睡眠紡錘波(10~16Hz)も著明に、zopiclone では一過性に、triazolam 及び flunitrazepam では持続的に増加させた。ゾルピデムでも高用量で睡眠紡錘波を惹起したが、上記比較薬に比較してその程度は低かった。ゾルピデムの作用発現は速やかであり、作用持続は0.3mg/kg の腹腔内投与で約30分と短いものであった(図ホー3)。

なお、ゾルピデムの作用は、BZD系薬物の作用と同様 BZD受容体拮抗剤であるRo 15-1788 で抑制された。またゾルピデムを、3又は10mg/kg を7日間連続腹腔内投与しても耐性はみられなかった。



試験開始後30分までの脳波を対照として用いた(n=4~5)。

図ホー3 ゾルピデムのアルクロニウム不動化ラットにおける催眠作用  
(累積投与前後における感覚運動野(S.M.)の脳波の連続Power spectrum)

また、ゾルビデム及びzopicloneの0.1~3.2mg/kg, triazolamの0.032~1mg/kg及びnitrazepamの0.32~10mg/kgの経口投与の作用を比較したところ、ゾルビデムは1mg/kg以上で、zopicloneは3.2mg/kgで、triazolamは0.32mg/kg以上で、nitrazepamは3.2mg/kg以上で脳波を高振幅徐波化させ睡眠波形を誘導した。

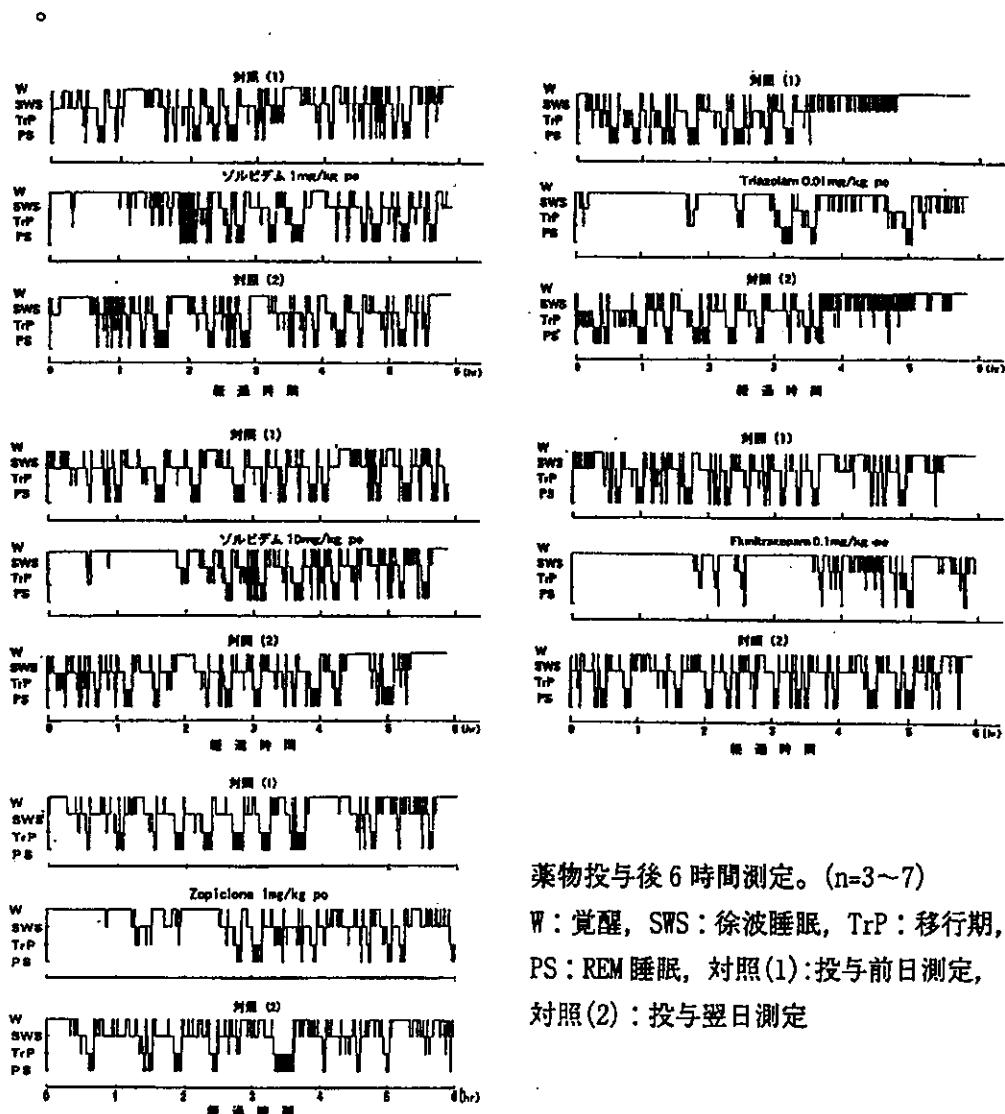
なお、雌雄ラット各6匹を用いてゾルビデムの0.3~3mg/kgの経口投与の作用を検討したところ、雌雄いずれにおいても0.3mg/kg以上で催眠作用が認められ、作用持続は短く、雌雄差はみられなかった。

## (2) 睡眠-覚醒サイクルに対する作用

### i. ネコでの作用

覚醒ネコではBZD系薬物を投与すると行動的には興奮がみられ、脳波上は海馬のθ波が増加するとされる。ゾルビデムの睡眠-覚醒サイクルに対する作用を脳波用電極慢性植え込みネコの皮質脳波を指標に検討し、比較薬の作用と比較した。

ゾルビデムは1~10mg/kgの経口投与で用量に比例して覚醒時間を増加させ、最初のREM睡眠発現までの潜時を延長させた。しかし、入眠後はREM睡眠に影響することなく徐波睡眠を誘導した。Zopiclone(1及び10mg/kg経口投与)及びtriazolam(0.01mg/kg経口投与)でも同様であったが、興奮作用は持続性であった。Flunitrazepamは、0.1mg/kgの経口投与で投与初期の覚醒時間を増加させ、最初のREM睡眠発現までの潜時を明らかに延長した。また入眠後も徐波睡眠及びREM睡眠を抑制した。Flunitrazepamのみ翌日の睡眠-覚醒サイクルに影響を及ぼした(図ホー4)



薬物投与後6時間測定。(n=3~7)

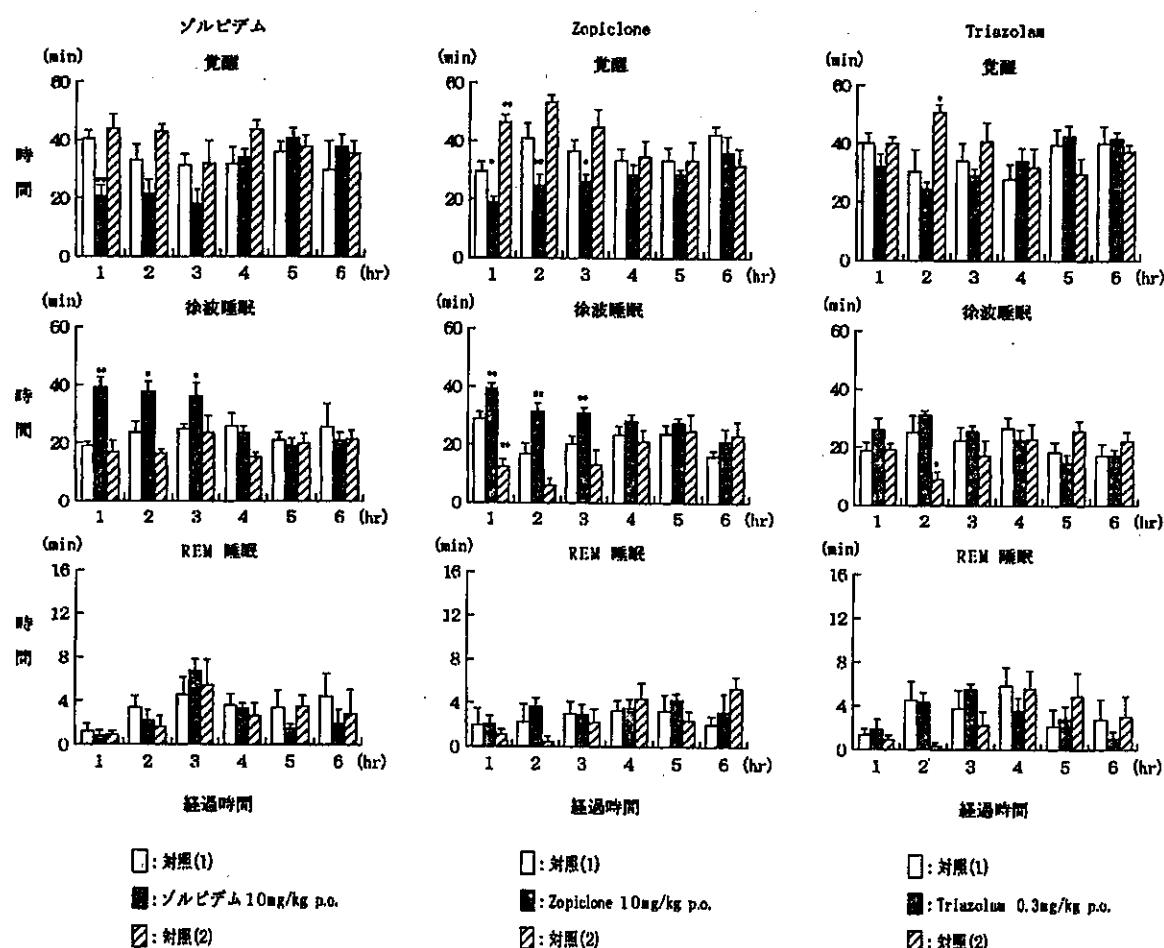
W:覚醒, SWS:徐波睡眠, TrP:移行期,  
PS:REM睡眠, 対照(1):投与前日測定,  
対照(2):投与翌日測定

図ホー4 ゾルビデムのネコの睡眠-覚醒サイクルに対する作用

## ii. ラットでの作用

ゾルビデムの睡眠一覚醒サイクルに及ぼす影響を、脳波用電極慢性植え込みラットの皮質脳波を、昼夜リズムを逆転下、観察することによって検討した。

ゾルビデムは、10mg/kgの経口投与後3時間にわたり覚醒時間を減少させ、徐波睡眠を増加させたが、REM睡眠に対しては影響しなかった。脳波は、24時間後では薬物投与前のレベルにまで回復した。Triazolam 0.3mg/kgの経口投与では投与後6時間までは明らかな作用はみられなかつたが、翌日有意な覚醒時間の増加と徐波睡眠の減少がみられた(図ホー5)。なお、同様の条件で zopiclone の 10mg/kg の経口投与の作用を検討したところ、投与後3時間にわたり覚醒時間を減少させ、徐波睡眠を増加させたが、REM睡眠に対しては影響しなかつた。24時間後には覚醒時間の増加と徐波睡眠の減少がみられた(図ホー5)。



\*: P<0.05, \*\*: P<0.01(対応のあるt-検定、対照(1)との比較) (n=5~6)

対照(1):投与前日測定、対照(2):投与翌日測定 平均±S.E.

図ホー5 ゾルビデムのラット睡眠一覚醒サイクルに対する作用

### (3) ウサギでの覚醒反応に対する作用

音あるいは電気刺激など外部からの刺激に対する動物の反応(覚醒反応)は、薬物の催眠作用の程度を知るうえで重要な指標の一つとされている。①音(投与 10 分及び 30 分後に音刺激 85dB, 5 sec) ②触手(投与 20 分後に触手刺激, 5sec), 及び③電気刺激(中脳網様体刺激, 主に 40~60μA, 200Hz, 5sec, 3 時間後まで断続的に刺激)に対するゾルビデムの作用を脳波用電極慢性植え込みウサギの皮質脳波を指標に検討した。

i. 音刺激に対する作用：薬物投与 10 分後の試験では、ゾルビデムは 0.3mg/kg の静脈内投与で音刺激時におけるθ波の同期化を抑制した。効力は flunitrazepam と同等で triazolam の 1/10 であった。Triazolam の効果が 30 分後では 10 分後の 1/3 になるのに対して、ゾルビデムの場合 1/10 と減少率が大きく、 triazolam に比し作用持続が短いことが示唆された。Nitrazepam の作用は他剤に比べて弱いものであった(表ホー4)。

ゾルビデム及び zopiclone の作用を比較検討したところ、ゾルビデムは 0.32mg/kg 以上で、 zopiclone は 3.2mg/kg 以上の静脈内投与でθ波の同期化を抑制した。

ii. 触手刺激に対する作用：ゾルビデムは、1 及び 0.3mg/kg の静脈内投与で触手による脳波の低振幅速波化及びθ波の同期化の時間をそれぞれ 50% 短縮した。この作用は、 nitrazepam に比べて明らかに強いものであったが flunitrazepam に比べてわずかに弱く、また、 triazolam に比べれば弱いものであった(表ホー4)。

なお、ゾルビデムと zopiclone とを比較検討したところ、ゾルビデムの作用は zopiclone より約 3 倍強いものと推察された(表ホー4)。

表ホー4 ゾルビデムのウサギにおける覚醒反応に対する作用

薬 物	投与量 (mg/kg, i. v.) 累積投与	抗音刺激作用		抗触手刺激作用	
		作用発現用量 <sup>1)</sup>		覚醒時間 50% 抑制用量	
		10 分後	30 分後	低振幅速波、 θリズム	
ゾルビデム	0.1-0.3-1-3-10	0.3	3	1	0.3
Triazolam	0.03-0.1-0.3-1	0.03	0.1	0.1	0.03
Nitrazepam	0.3-1-3-10	3	>10	>10	3
Flunitrazepam	0.03-0.1-0.3-1	0.3	0.3	0.3	0.1
ゾルビデム	0.1-0.32-1-3.2-10	0.32	1	>10	1
Zopiclone	0.1-0.32-1-3.2-10	3.2	10	>10	3.2

脳波観察時間は刺激後 50 秒間。 1):3/4 匹を抑制する用量。(n=4)

で実施の為、覚醒刺激の条件、特に触手刺激の強さが若干異なると思われる。

iii. 電気刺激に対する作用：ゾルビデム、 triazolam 及び nitrazepam は、それぞれ 3, 0.3 及び 3mg/kg の静脈内投与で電気刺激による覚醒反応を明らかに抑制した。ゾルビデムの作用持続(約 2 時間)は、 triazolam(3 時間以上)及び nitrazepam(3 時間以上)に比べて短いものであった。

。

## 2) その他の中枢神経系に対する作用

### (1) マウス及びラットでの鎮静、抗痙攣及び筋弛緩作用

ゾルビデムの鎮静、抗痙攣及び筋弛緩作用をマウス及びラットを用いて検討し、比較薬の作用と比較した。

経口投与による試験でゾルビデムの鎮静作用は、zopiclone の 2.5 倍、nitrazepam とほぼ同等、triazolam の 1/80 であった。しかし、nitrazepam が鎮静作用を示す量以下で抗痙攣作用及び筋弛緩作用を示す、zopiclone が鎮静作用を示す用量以下で抗痙攣作用を示すのに対して、ゾルビデムは抗痙攣作用及び筋弛緩作用を示すのに鎮静作用を示す量の 4~11 倍の用量を要した。ゾルビデムの鎮静作用と筋弛緩作用との分離は zopiclone 及び triazolam に優っていた。

以上の結果は腹腔内投与による試験結果と質的に同様であった。しかし、GABA 合成阻害薬であるイソニアジド痙攣に対しては BZD 系薬物と同様に鎮静作用とほぼ同程度の作用を示した(表ホー-5)。

表ホー-5 ゾルビデムのマウス及びラットにおける鎮静、抗痙攣及び筋弛緩作用

作用	試験項目	投与 経路	薬物 ED <sub>50</sub> (mg/kg)				
			ZPD	ZOP	TRZ	NRZ	FNRZ
鎮静作用	自発運動	p.o.	8.4	21.1	0.1	10(42%)	—
	自発運動	i.p.	1.1	—	0.03	—	0.25
抗痙攣作用	電気ショック	p.o.	33.1	9.9	0.4	2.4	0.14 <sup>2)</sup>
	後発射	i.p.	3 <sup>1)</sup>	—	0.3 <sup>1)</sup>	3 <sup>1)</sup>	—
	ペントラゾール	i.p.	7.8	—	0.005	—	0.03
	イソニアジド <sup>*</sup>	i.p.	0.7	—	0.03	—	0.12
筋弛緩作用	Traction	p.o.	92.4	40.7	0.2	3.9	—
	Loaded grid	i.p.	17	12.8	0.015	—	0.09
	Rotarod	i.p.	18	25	0.06	—	0.3

ZPD: ゾルビデム、ZOP: zopiclone、TRZ: triazolam、NRZ: nitrazepam、FNRZ: flunitrazepam

1): 最小有効量、2): i.p. データ 後発射(ラット n=5)以外はマウス(n=6~10)

以上、ゾルビデムは、比較薬と同様に鎮静、抗痙攣及び筋弛緩作用を示したがゾルビデムの鎮静作用は抗痙攣及び筋弛緩作用に比べて強く、全ての作用がほぼ同一レベルでみられる比較薬とは性質を異にすることが示唆された。

## (2) ラットでの抗不安作用

24時間絶水後ラットが飲水する時、ノズルに20回接触する毎に電気ショック(0.5mA)を受けると動物は水を飲みたい欲求とショックの恐怖との間でconflict状態になるとされる。3分間における飲水(ショック)回数を指標に抗conflict作用を検討した。

ゾルビデムは、1mg/kg以上の腹腔内投与でconflict状態を明らかに緩解し、抗不安作用を示したが、その作用は triazolam の約1/100であった。Zopicloneは3mg/kg以上の腹腔内投与でconflict状態を緩解した(表ホー6)。

表ホー6 ゾルビデムのラットにおける抗不安作用

薬物	投与量 (mg/kg, i.p.)	Conflict behavior (ショック回数)
ゾルビデム	0	6.2±1.3
	0.3	8.8±2.0
	1	16.8±3.0 **
	3	24.3±3.0 **
Zopiclone	0	5.5±2.5
	1	6.6±2.4
	3	28.1±5.3 **
	10	32.3±4.6 **
	30	47.3±1.6 **
Triazolam	0	8.4±2.3
	0.003	9.3±2.7
	0.01	18.6±4.0 *
	0.03	19.1±3.9 **
	0.1	29.8±5.2 **

\* : P<0.05, \*\* : P<0.01 (Mann-Whitney の U 検定, 対照群との比較)

投与 30 分後の値。平均±S.E. (n=8~21)

### (3) 駆化作用

#### i. サルでの作用

ヒトに対して強い威嚇及び攻撃行動を示すサルを用い、その攻撃行動に対する抑制作用を検討した。

ゾルビデムは、0.32mg/kg以上の静脈内投与で、また triazolam は 0.01mg/kg 以上の静脈内投与で用量依存的に抑制作用を示した。ゾルビデムの効果は triazolam の約 1/30 であった(表ホー7)。またゾルビデムの作用持続は、triazolam の 1/2 程度であった。

表ホー7 ゾルビデムのサルにおける攻撃行動抑制作用

薬物	投与量 (mg/kg, i.v.)	抑制率 (%)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
	0	0	
ゾルビデム	0.1	5	
	0.32	18	2.6
	1	18	
	3.2	61	
Triazolam	0.0032	0	
	0.01	13	0.1
	0.032	39	
	0.1	49	

投与 5 分後の値。(n=3)

## ii. 嘴球摘出ラットでの作用

嘴球摘出ラットのマウスを噛み殺す(muricide)行動に対する作用を検討した。

ゾルビデムは、10mg/kg以上の腹腔内投与で用量依存的に抗 muricide 作用を示した。比較薬の zopiclone, triazolam 及び nitrazepam も同様に抑制作用を示した。ゾルビデムは、ED<sub>50</sub> 値の 3 倍量の 32mg/kg 以上でラットの正向反射を消失させた(表ホー8)。

表ホー8 ゾルビデムのラットにおける抗 muricide 作用

薬物	投与量 (mg/kg, i.p.)	抑制率 (%)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
ゾルビデム	0	0	
	3.2	0	
	10	60	10.4
	32	90 <sup>①</sup>	
	100	100 <sup>②</sup>	
Zopiclone	0	0	
	3.2	0	
	10	30	43.7
	32	50	
	100	60	
Triazolam	0	0	
	0.1	0	
	0.32	30	0.32~1
	1	80 <sup>③</sup>	
	3.2	60	
Nitrazepam	0	0	
	3.2	0	
	10	10	43.2
	32	50	
	100	70	

\*<sup>1-3</sup>: 正向反射消失数はそれぞれ 10 匹中 5, 9, 1 匹。ゾルビデム, zopiclone 及び triazolam は投与 30 分後, また nitrazepam は投与 60 分後の値。(n=10)

### Ⅲ. マウスでの抗 fighting 作用

マウス 2 匹をシリンダーケージに入れ、床のグリッドから電気刺激(110V, 0.2mA, 5Hz, 4 msec の矩形波)を行うとマウスは fighting 姿勢をとり、噛むなどの攻撃行動を示す。3 分間における攻撃行動に対する抑制作用を検討した。

ゾルビデムは、3.2mg/kg 以上の経口投与で抗 fighting 作用を示した。Zopiclone の作用はゾルビデムと同等であり、また triazolam 及び nitrazepam の作用はゾルビデムに比べてそれぞれ約 100 及び 40 倍強かった(表ホー9)。

表ホー9 ゾルビデムのマウスにおける抗 fighting 作用

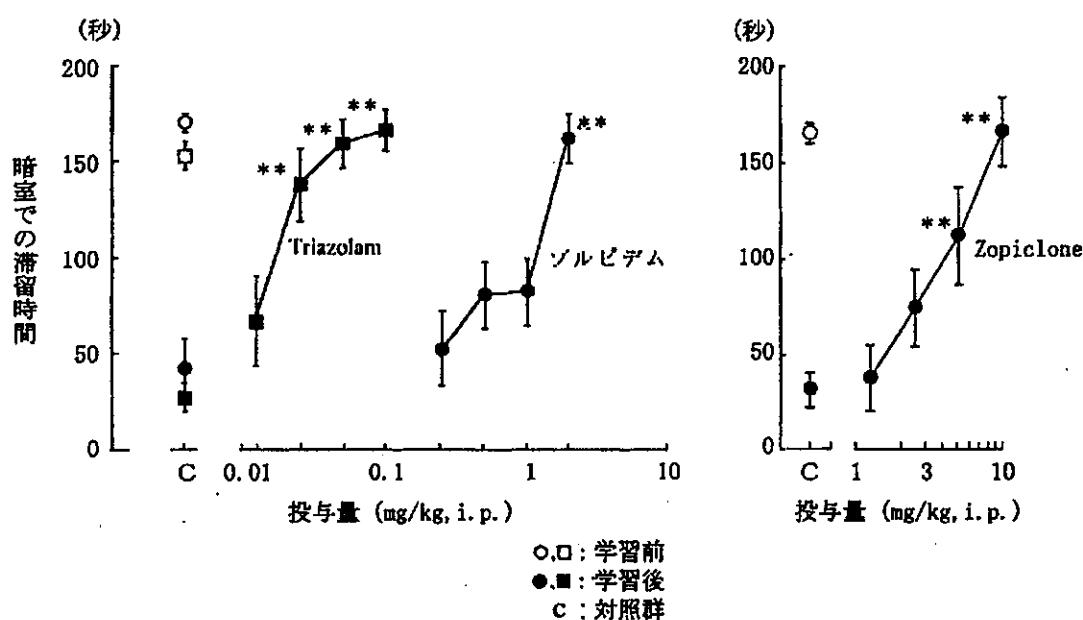
薬 物	投与量 (mg/kg, p.o.)	抑制率 (%)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
ゾルビデム	0	0	4.4
	3.2	44	
	10	67	
	32	100	
Zopiclone	0	0	2.4
	1	38	
	3.2	50	
	10	75	
	32	100	
	0	0	
Triazolam	0.032	36	0.04
	0.1	82	
	0.32	91	
	1	100	
Nitrazepam	0	0	0.1
	0.1	40	
	0.32	80	
	1	100	

投与 30 分後の値。(n=10 pairs)

#### (4) マウスでの学習・記憶に対する作用

明暗箱装置を用いた受動回避反応を指標として記憶に対する作用を検討した。暗室で電気刺激(0.4mA, 0.1秒, 6回)を受けたマウスはその後暗室へ入らなくなる。電気刺激を与える15分前(ゾルビデム)又は30分前(zopiclone及びtriazolam)に薬物を投与し、24時間後に明室にマウスを置いた時、暗室に入室し、滞留する時間を指標にして作用を検討した。

対照群のマウスは暗室へ入室しなくなり、学習獲得及びその後の記憶が保持されていることが示された。ゾルビデムは、2.0mg/kgの腹腔内投与でマウスの暗室での滞留時間を有意に増加させた。Zopicloneは5mg/kg以上で、また、triazolamも0.025mg/kg以上で有意な作用を示した。同実験系で自発運動量を抑制する最小有効量は、ゾルビデム、zopiclone及びtriazolamでそれぞれ0.5mg/kg、5mg/kg及び0.05mg/kg(腹腔内投与)であった。これらの結果からゾルビデムは、zopiclone及びtriazolamよりも学習・記憶に対して作用しにくいものと思われた(図ホー6)



\*\*:P<0.01(Dunnettの多重比較、対照群との比較) 平均±S.E. (n=6~20)

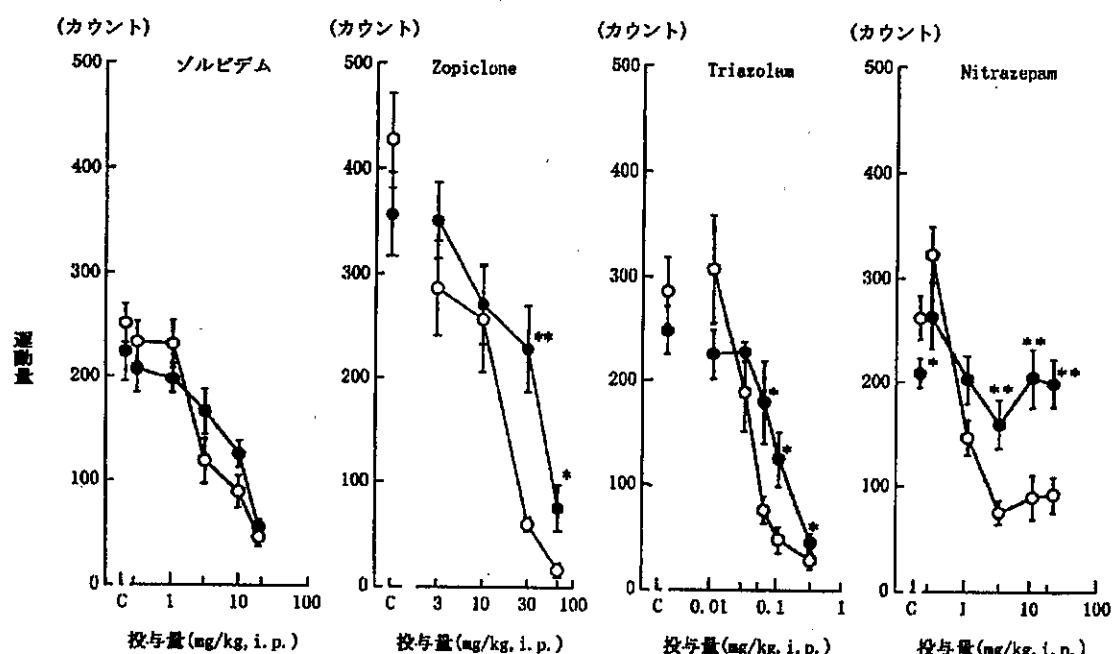
図ホー6 ゾルビデムのマウス学習・記憶に対する作用

## (5) マウスでの反復投与時の作用

### i. 鎮静作用及び抗痙攣作用

催眠鎮静作用を示す数倍用量のゾルビデム(30mg/kg), triazolam(1mg/kg), 又は nitrazepam(5 mg/kg)を1日2回10日間にわたり, それぞれ経口反復投与した。最終投与後の24時間後に各用量のゾルビデム, triazolam及びnitrazepamをそれぞれ腹腔内投与し, マウス自発運動に対する抑制作用及びイソニアジドと同時投与してイソニアジド痙攣抑制作用を溶媒反復投与群と比較することにより耐性発現の有無を検討した。

ゾルビデムを反復投与しても自発運動抑制作用に変化はみられなかった。しかし, triazolam及びnitrazepam反復投与により, それぞれの自発運動抑制作用は減弱し, 耐性が発現した(図ホー7)。なお, zopicloneの100mg/kgを同様に経口反復投与して耐性の有無を検討したところ, zopicloneの自発運動抑制作用は減弱し, 耐性が発現した(図ホー7)。



●: 薬物 反復投与1日2回10日間

ゾルビデム; 30mg/kg, p.o., Zopiclone; 100mg/kg, p.o., Triazolam; 1mg/kg, p.o., Nitrazepam; 5mg/kg, p.o.

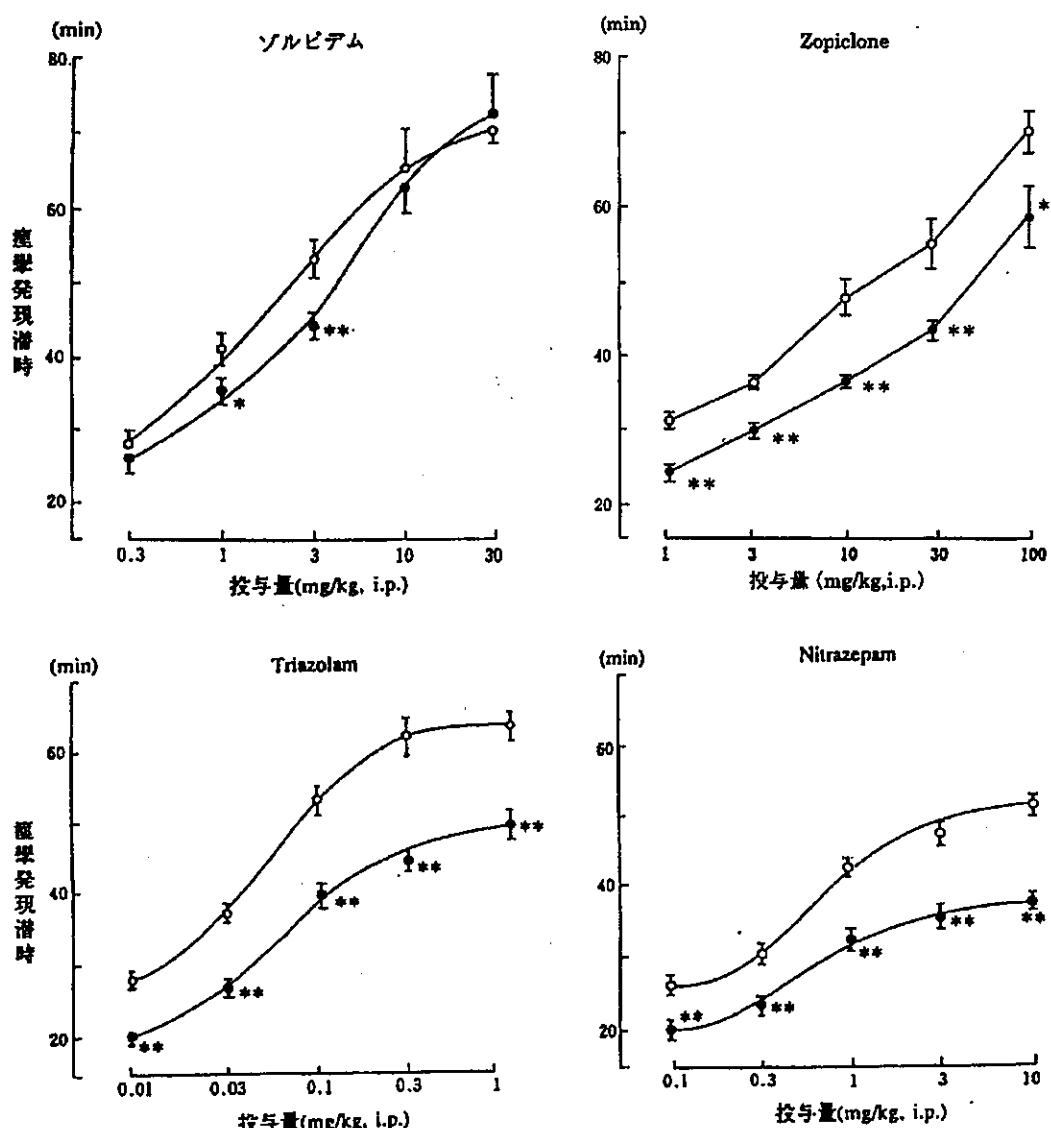
○: 溶媒反復投与

C: 対照群

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01(Duncanの多重範囲検定, 溶媒群との比較) 平均±S.E. (n=9~20)

図ホー7 ゾルビデム反復投与時のマウスにおける自発運動抑制作用への影響

イソニアジド痙攣においては、ゾルビデムでも耐性の発現がみられたが、最大反応が減弱することはなかった。Triazolam 及び nitrazepam では明らかな耐性が発現され、最大反応も有意に減少した(図ホー8)。また、イソニアジドのみを投与した試験では、薬物反復投与群では、溶媒反復投与群に比し有意に痙攣発現潜時が短縮し、反跳現象が認められた。しかし、その程度はゾルビデムで最も軽度であった。なお、zopicloneについて同様に耐性の有無を検討したところ、zopiclone のイソニアジド誘発痙攣抑制作用は減弱し、耐性が発現した(図ホー8)。耐性の程度はゾルビデムより強いものであった。



●: 薬物 反復投与 1日 2回 10日間

ゾルビデム ; 30mg/kg, p.o., Zopiclone ; 100mg/kg, p.o., Triazolam ; 1mg/kg, p.o., Nitrazepam ; 5mg/kg, p.o.

○: 溶媒反復投与

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01(Duncan の多重範囲検定、溶媒群との比較) 平均±S.E. (n=9~10)

図ホー8 ゾルビデム反復投与時のマウスにおけるイソニアジド痙攣抑制作用への影響

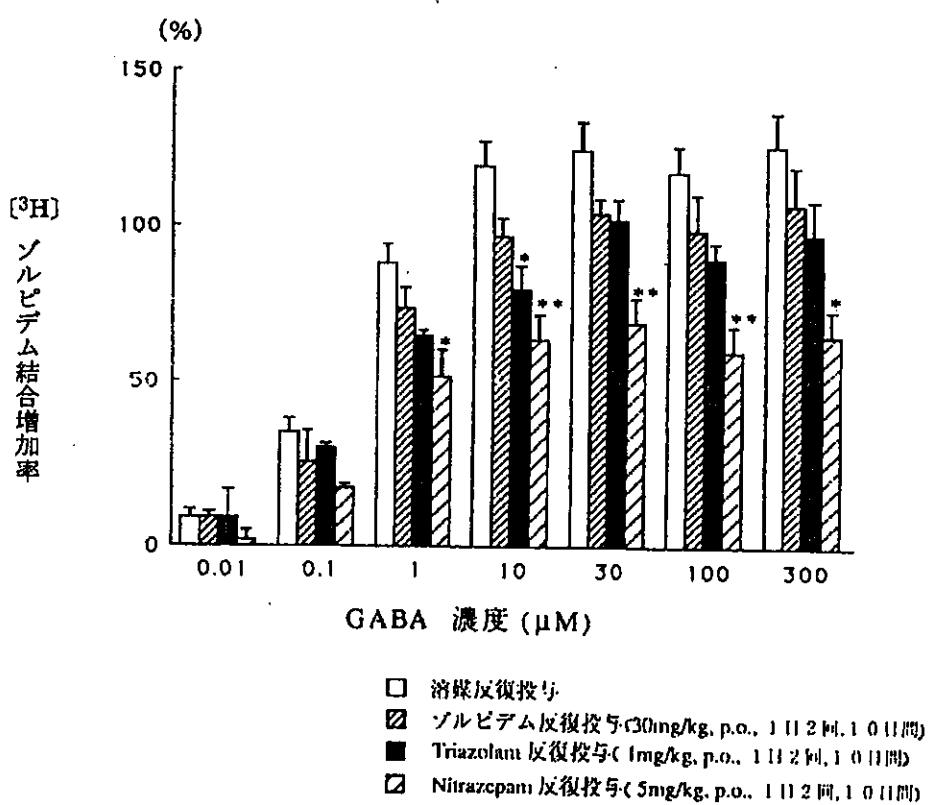
## ii. $\omega_1$ 受容体に対する作用

ゾルビデム(30mg/kg), triazolam(1mg/kg)又は nitrazepam(5mg/kg)を1日2回10日間それぞれ経口反復投与したマウスの大脳皮質膜分画を用いて $\omega_1$ 受容体の感受性への影響を<sup>3</sup>H-ゾルビデム及び<sup>3</sup>H-diazepamの結合を指標として検討した。

溶媒反復投与群の大脳皮質膜分画への<sup>3</sup>H-ゾルビデムの結合定数( $K_d=4.72\text{nM}$ )は<sup>3</sup>H-diazepamのそれ( $4.65\text{nM}$ )と差はみられなかったが、最大結合量( $B_{max}$ )は $2182\text{fmol}/\text{mg}$ 蛋白で<sup>3</sup>H-diazepam( $3362\text{fmol}/\text{mg}$ 蛋白)に比し有意に低かった。これは、大脳皮質膜分画には $\omega_1$ 及び $\omega_2$ 受容体が混在するが、ゾルビデムは $\omega_1$ 受容体に選択的に結合したためと考えられる。いずれの薬物を反復投与しても $K_d$ 及び $B_{max}$ は変化しなかった。

<sup>3</sup>H-ゾルビデム及び<sup>3</sup>H-diazepamの受容体への結合はGABAにより濃度に依存して増加する。Triazolam及びnitrazepamを反復投与した群では、GABAによる<sup>3</sup>H-diazepam結合増加作用に変化はみられなかったが、<sup>3</sup>H-ゾルビデム結合増加作用は減弱傾向または減弱が認められた。ゾルビデム反復投与では、いずれの系でも影響はみられなかった(図ホ-9)。

以上、ゾルビデムは反復投与しても受容体に対する影響は比較薬に比べて少なく、効果の耐性及び投与中止後の反跳現象も少なかった。



\*: $P<0.05$ , \*\*: $P<0.01$ (Duncanの多重範囲検定、溶媒群との比較) 平均±S.E. (n=3~9)

図ホ-9 GABAのマウス大脳皮質膜分画における<sup>3</sup>H-ゾルビデム結合増加作用に対するゾルビデム反復投与の影響

### 3) 作用機序( $\omega_1$ 受容体に対する作用選択性)

#### (1) 神経伝達物質受容体に対する親和性

ゾルピデムの各種神経伝達物質受容体に対する親和性について、脳各部位のホモジネートを用いた結合試験をおこなった。

ゾルピデムは、ラット脳のBZD受容体に対する親和性(結合試験の阻害濃度、 $IC_{50}$ 値:10nMのレベル)を示したのみで、dopamine, serotonin, norepinephrine( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ), histamine及びacetylcholine受容体などの各種神経伝達物質受容体に対する結合試験の $IC_{50}$ 値はいずれも10~100 $\mu$ M以上であり、親和性を全く示さなかった。

$^3H$ -Diazepam,  $^3H$ -Ro 15-1788(ともに $\omega_1$ 及び $\omega_2$ 受容体に同等に作用する)及び $^3H$ -Ro 5-4864( $\omega_3$ 受容体に作用する)をリガンドとしたBZD受容体への結合においてゾルピデムは、 $\omega_1$ 受容体の多い小脳で最も強い親和性を示し、 $\omega_2$ が混在する大脳では若干弱い親和性を示したが、 $\omega_2$ 受容体の多い脊髄及び $\omega_3$ 受容体のみ存在する腎臓に対しては弱い作用しか示さなかった。

Zopicloneの $\omega_1$ 受容体への親和性はゾルピデムと同等であり、triazolam, flunitrazepam及びdiazepamのBZD受容体に対する親和性は、ゾルピデムに比べて同等ないし強いものであったが、中枢のBZD受容体 subtypeへの作用選択性はなかった(表ホー10)。

また、 $\omega_1$ 及び $\omega_2$ 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み合わせの一つである $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 及び $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ をHEK293細胞に発現させ、それぞれに対する親和性を調べ比較すると、 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ への選択性( $\alpha_5\beta_2\gamma_2/\alpha_1\beta_2\gamma_2$ )はゾルピデムで最も高く、triazolamで最も低かった(表ホー11)。また、zopicloneはtriazolamに近いことが示唆された。

表ホー10 ゾルピデムのベンゾジアゼピン受容体に対する親和性

薬物	IC <sub>50</sub> (nM)							
	リガンド		$^3H$ -Diazepam <sup>a)</sup>			$^3H$ -Ro 15-1788		$^3H$ -Ro 5-4864
	部位	小脳	脊髄	大脳	Ki 比 <sup>b)</sup>	小脳	脊髄	腎臓
ゾルピデム	14.3	154.9	38.9	11	17.3	137	1900	
Zopiclone	18.4	70.7	25.9	4	—	—	—	
Triazolam	2.8	7.3	2.6	3	0.8	1.04	—	
Flunitrazepam	—	—	—	—	3.37	2.67	433	
Diazepam	13.7	22.7	—	2	21.2	15.3	454	

a) : Ki 値 b) : 脊髄における Ki 値/小脳における Ki 値

(n=2~5)

表ホー11 ゾルピデム及び比較薬のGABA受容体サブユニットへの親和性( $IC_{50}$ 値;nM)

サブユニット	ゾルピデム	Zopiclone	Triazolam
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	46.3	104	1.5
$\alpha_5\beta_2\gamma_2$	$\geq 10000$	120	1.3
$IC_{50}$ 比 <sup>a)</sup>	$\geq 216$	1.2	0.9

a) :  $\alpha_5\beta_2\gamma_2$ に対する $IC_{50}$ 値/ $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ に対する $IC_{50}$ 値

(n=3~6)

<sup>3</sup>H-ゾルピデムは、ラット脳での in vitro オートラジオグラフィーでは、嗅球、下丘、淡蒼球腹側部、Broca 対角野、大脳皮質第4層、Calleja 島、黒質網状体及び小脳など $\omega_1$ 受容体に富む部位に多く分布し、また、ゾルピデムは、 $\omega_1$ 受容体存在部位で<sup>3</sup>H-flunitrazepam の結合をより強く阻害した。同様のことが、マウス、サル並びにヒト脳において認められ、更には、ラット及びマウスでの in vivo オートラジオグラフィーでも認められた。

以上、ゾルピデムの $\omega_1$ 受容体への作用選択性が示された。

## (2) ベンゾジアゼピン(BZD)-GABA 受容体複合体に対する作用

GABA は BZD 受容体に対する agonist の結合能を増強するとされている。<sup>3</sup>H-Ro 15-1788 の GABA 存在下での結合能の変化に対するゾルピデムの作用を検討した。

ゾルピデムの BZD 受容体に対する親和性は、GABA(100μM)存在下で 3.4 倍程増強された(表ホー 12)。この作用は、flunitrazepam に比べて明らかであった。

以上、ゾルピデムは、その薬理作用の一部を GABA 神経系と連携して発現するものと推察された。

表ホー12 ゾルピデムのベンゾジアゼピン受容体に対する親和性に及ぼす GABA の影響

薬物	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a)</sup>		GABA 比 <sup>b)</sup>
	GABA (+)	GABA (-)	
ゾルピデム	29	102	3.4
Flunitrazepam	1.8	4.5	2.5

a) : 放射能リガンドの結合を 50% 阻害するに要する濃度

b) : IC<sub>50</sub>(GABA 非存在下)/IC<sub>50</sub>(GABA 100μM 存在下)  
(n=3~6)

#### 4) 相互作用

ゾルビデムと各種薬物との相互作用についてマウス及びラットを用いて検討した。

ゾルビデムはバルビツール酸系薬物の睡眠・麻酔作用を増強するが、その効果は nitrazepam に比して弱かった。筋弛緩作用を指標とした試験で、ゾルビデムはアルコールと相加作用を示した。

Imipramine はうつ症状の治療によく使用されているが、この様な患者は睡眠障害を有していることが多く併用される可能性が高い。ゾルビデムは imipramine の抗レセルピン作用や降圧作用に影響せず、imipramine はゾルビデムの鎮静催眠作用に影響しなかった。

なお、抗血小板薬及び抗炎症薬として一般に使用されている aspirin や、海外では多くのシロップ製剤が鎮咳薬<sup>(注)</sup>として使用されている theophylline と併用される可能性を考え、これらの薬物との相互作用も検討した。ゾルビデムは aspirin の抗炎症作用や潰瘍誘発作用に影響せず、theophylline はゾルビデムの鎮静作用及び催眠作用に顯著な作用を及ぼさなかった。

<sup>(注)</sup>Theophylline は日本では鎮咳薬としては承認されていない。

#### 5) ラット及びマウスでの代謝物及び類縁物質の薬理作用

代謝物及び類縁物質の薬理作用をラットの脳波及びマウスの自発運動を指標に検討した。

M-I ~ M-VI は、各々 30mg/kg の腹腔内投与でラットの脳波に影響を及ぼさなかった。また、類縁物質 I, 類縁物質 IV 及び VII 並びに M-I, M-II はいずれも 30mg/kg の経口投与でマウスの自発運動に影響を及ぼさなかった(表ホー13)。

表ホー13 ゾルビデムの類縁物質のマウス自発運動抑制作用

薬物	投与量 (mg/kg, p.o.)	自発運動量/30 分 <sup>1)</sup>	抑制率 (%)
類縁物質 I	0	2245±104	0
類縁物質 IV	30	2036±136	9
類縁物質 VII	30	1868±117	17
代謝物 M I	30	2192±111	2
代謝物 M II	30	1916±212	15
	0	1843±162	18
ゾルビデム	0	1840±191	0
	0.32	1719±134	7
	1	1710±186	7
	3.2	1858±340	-1
	10	367±81 *	80
	32	165±52 **	91

\* : P<0.05, \*\* : P<0.01(Dunnett 型の多重比較、対照群との比較)

1) : 平均±S.E. (n=6, 3匹/ケージ/1用量の試験を6回繰り返し)

薬物の前処理時間: 10分

## 2. 一般薬理

### 総括

ゾルピデム及び主代謝物M-Iの一般薬理をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて検討した。生体位試験でのゾルピデムの投与経路は臨床適用経路の経口投与を原則としたが、脊髄反射試験、麻酔イヌを用いた試験及び主代謝物M-Iの作用を検討した試験では静脈内投与とした。また、局所麻酔試験では点眼投与とした。最高投与量は経口投与で100mg/kg、静脈内投与で10mg/kg、点眼投与では0.25%とした。ただし、イヌ試験では1mg/kgを最高投与量とした。In vitro試験では $1.0 \times 10^{-4}$ g/mLを最高濃度とした。なお、臨床試験より、ゾルピデムの不眠症における用法・用量は、通常、成人では10mgの就寝直前の経口投与と見込まれている。

試験結果を以下に要約し、試験方法及び試験成績を一覧表（表ホー14、15）に示した。

#### 1) ゾルピデムの一般薬理作用

一般症状及び行動：ゾルピデムは10mg/kgで、ラットの一般症状において腹臥姿勢、ふらつき歩行及び常同行動を示し、また100mg/kgで側臥姿勢、自発運動減少、眼瞼下垂、触反応低下、筋弛緩及び体温低下を示し、さらに群居行動を消失させた。

中枢神経系：ゾルピデムは10mg/kg以上でラットの体温を低下させ、32mg/kg以上でマウスの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、ラットの条件回避反応の回避率を減少させた。ゾルピデムはネコの脊髄反射に作用を示さなかった。

体性神経系：ゾルピデムは $1.0 \times 10^{-4}$ g/mLでラット摘出横隔神経横隔膜の電気刺激収縮の増強作用を示した。ゾルピデムはモルモットの角膜反射で局所麻酔作用を示さなかった。

自律神経系及び平滑筋：ゾルピデムは $1.0 \times 10^{-4}$ 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。また、単独作用として $1.0 \times 10^{-4}$ 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。ゾルピデムはウサギの瞳孔径に明らかな作用を示さなかった。

呼吸・循環器系：ゾルピデムは1mg/kgで覚醒イヌの心拍数の増加及び嘔吐を示した。また、10mg/kg以上で覚醒ラットの血圧低下を、100mg/kgで覚醒ラットのアセチルコリン降圧反応の抑制及びアドレナリン昇圧反応の増強傾向を示した。一方、麻酔イヌの静脈内投与において、0.1mg/kg以上で呼吸数の減少傾向及び大腿動脈血流量の増加傾向を示し、1mg/kgでは降圧及び心拍数の減少を示し、5例中1例が死亡した。 $1.0 \times 10^{-5}$ g/mL以上で

モルモット摘出心房の収縮力の増強及び心拍数の減少を示した。ゾルビデムは麻酔イヌの心電図に作用を示さなかった。

消化器系：ゾルビデムは100mg/kgでラットの胃腸管内輸送能を抑制したが、覚醒イヌの生体位胃腸管運動には明らかな作用を示さなかった。

水及び電解質代謝：ゾルビデムはラットの尿量、尿中 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ 及び尿酸排泄量に明らかな作用を示さなかった。

血液系：ゾルビデムはマウスの出血時間及びウサギ血小板凝集に作用を示さなかった。

## 2) ゾルビデムの主代謝物M-Iの一般薬理作用

ゾルビデムは静脈内投与の1mg/kg以上でマウスの自発運動量を抑制し、3.2mg/kg以上でマウスの麻酔時間を延長させ、また $1.0 \times 10^{-5}$ g/mL以上でモルモット摘出心房の収縮力増強と心拍数減少を示し、さらに $1.0 \times 10^{-4}$ g/mLでモルモット摘出回腸の収縮を示した。

一方、主代謝物M-Iはいずれの試験においても明らかな作用を示さなかった。

ゾルビデムは一般症状及び中枢神経系において、用量依存性に薬効薬理作用の催眠鎮静作用に関連した抑制作用を示した。

ゾルビデムは呼吸・循環器系において、麻酔イヌの静脈内投与の最高用量で降圧及び心拍数減少と呼吸数の減少傾向を示し死亡例もみられた。BZD系睡眠薬のtriazolam, diazepam, nitrazepamは、ウレタン-ペントバルビタール混合麻酔ネコの呼吸数を減少させること<sup>注1)</sup>、またbrotizolam, flunitrazepamはペントバルビタール麻酔イヌの心拍数を減少させることが報告されている<sup>注2,3)</sup>。さらにmidazolamもペントバルビタール麻酔ネコの換気量や心拍数の減少、降圧作用をもつことが知られており、これら的作用はGABA拮抗薬のbicucullineによって消失することが報告されている<sup>注4)</sup>。このことからペントバルビタール麻酔下におけるゾルビデムの呼吸・循環器系の抑制については、GABA受容体に対するバルビツール酸系麻酔剤の作用増強に起因するものと判断される。一方、覚醒イヌの経口投与では嘔吐を伴った心拍数の軽度増加が認められた。Nitrazepamは覚醒イヌの呼吸数及び心拍数を増加させることが報告され、作用機序の詳細は明らかではないが、GABA受容体を介した抑制性神経の抑制に基づく、いわゆる脱抑制によるものとされている<sup>注1,5)</sup>。ゾルビデムでの心拍数の増加作用も、nitrazepamと同様にGABA受容体を介した抑制性神経の抑制に基づく脱抑制によるものと判断される。

注1) 山本研一ら、日薬理誌、84, 175 (1984)

注2) K.Kushiku et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res., 36(I), Nr.3a, 552 (1986)

注3) 石原高文ら、応用薬理、19, 715 (1980)

注4) Angelo M. et al., Pharmacology, 45, 154 (1992)

注5) 山本研一ら、日薬理誌、84, 109 (1984)

In vitro試験では、ゾルビデムの $1.0 \times 10^{-5}$ g/mL以上で用量依存性に摘出心房の収縮力増強と心拍数減少を示したが、その他の臓器では最高濃度の $1.0 \times 10^{-4}$ g/mLでのみ作用を示した。ヒトにゾルビデム 10mgを経口投与した時の最高血漿中濃度は、約120ng/mL( $1.2 \times 10^{-7}$ g/mL)であり、 $1.0 \times 10^{-5}$ g/mLよりもはるかに低濃度であった。

ゾルビデムは体性神経系、自律神経系及び平滑筋、消化器系、水及び電解質代謝並びに血液系では何ら作用を示さないか、最高用量でのみ作用を示した。

以上的一般薬理作用の検討結果より、ゾルビデムは臨床において薬効薬理作用の睡眠鎮静作用に関連した中枢神経系の抑制作用及び麻酔下での呼吸・循環器系の抑制作用に留意すべきである。特に、麻酔剤との併用や慢性閉塞性肺疾患等呼吸機能の高度低下を有する患者への投与は、慎重に行う必要があると考える。

表ホー14 ゾルビデムの一般薬理作用（1）

試験項目		動物	投与経路	投与量 (mg/kg, g/mLまたは%)	試験結果
一及 般び 症行 状動	一般症状観察	ラット ♂ Wistar 10匹／群	p.o.	1 10 100	10mg/kgで投与直後から1時間、腹臥姿勢、ふらつき歩行、常同行動。 100mg/kgではさらに側臥姿勢、自発運動減少、眼瞼下垂、触反応低下、筋弛緩、体温低下及び群居行動の消失、投与5時間後でも回復せず、24時間後では異常なし。
中枢 神經系	麻酔作用 (協力及び拮抗作用)	マウス ♂ ddY 10匹／群	p.o.	10 32 100	32及び100mg/kgでペントバルビタール誘発麻酔時間を3.0及び3.7倍に延長。
	痛覚 (酢酸writhing法)	マウス ♂ ddY 10匹／群	p.o.	1 10 32 100	32及び100mg/kgで60及び89%のwrithing数の減少。
	体温	ラット ♂ Wistar 6匹／群	p.o.	1 10 32 100	10, 32及び100mg/kgで持続性に最大0.6, 1.6及び2.8°Cの低下。
	脊髄反射	和 ♂♀ 雑種 3匹／群	i.v.	1 10	明らかな作用なし
	条件回避反応	ラット ♂ Wistar 6匹／群	p.o.	1 10 32 100	32mg/kgで投与30分後に持続性に最大71%の回避率の減少、3時間後にはほぼ回復。 100mg/kgで投与30分後からほぼ完全に回避反応の消失、24時間後には回復。
体性 神經系	摘出横隔神經横隔膜	ラット ♂ Wistar 5標本／群	in vitro	$1.0 \times 10^{-6}$ $1.0 \times 10^{-5}$ $1.0 \times 10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mLで神經刺激及び筋刺激に対してそれぞれ37及び44%の筋収縮増強。
	局所麻酔作用 (角膜反射)	モルモット ♂ Hartley 5匹／群	点眼	0.01 % 0.1 % 0.25 %	作用なし
自律 神經系 及び 平滑筋	摘出回腸 アセチルコリン 相互作用	モルモット ♂ Hartley 5標本／群	in vitro	$1.0 \times 10^{-6}$ $1.0 \times 10^{-5}$ $1.0 \times 10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mLで単独作用として25%の収縮。
		モルモット ♂ Hartley 5標本／群	in vitro	$1.0 \times 10^{-6}$ $1.0 \times 10^{-5}$ $1.0 \times 10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mLで単独作用として34%の収縮。
	塩化バリウム 相互作用	モルモット ♂ Hartley 5標本／群	in vitro	$1.0 \times 10^{-6}$ $1.0 \times 10^{-5}$ $1.0 \times 10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mLで単独作用として59%の収縮。

表ホー14 ゾルビデムの一般薬理作用（2）

		動物	投与経路	投与量 (mg/kg または g/mL)	試験結果
自律神経系及び平滑筋(つづき)	瞳孔径	サザ ♂ 日本白色種 5匹/群	p.o.	10 32 100	明らかな作用なし
	摘出輸精管 (ノルアドレナリン相互作用)	ラット ♂ Wistar 5標本/群	in vitro	$1.0 \times 10^{-6}$ $1.0 \times 10^{-5}$ $1.0 \times 10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mLでノルアドレナリン収縮に対して軽度抑制傾向。
	摘出妊娠子宮 自動運動	ラット ♀ Wistar 5標本/群	in vitro	$1.0 \times 10^{-6}$ $1.0 \times 10^{-5}$ $1.0 \times 10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mLで自動運動の抑制または停止。
	摘出胃底 (セロトニン相互作用)	ラット ♂ Wistar 5標本/群	in vitro	$1.0 \times 10^{-6}$ $1.0 \times 10^{-5}$ $1.0 \times 10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mLで単独作用として弛緩、セロトニン収縮に対して51%の抑制。
呼吸・循環器系	呼吸運動	麻酔サザ♀ Beagle 5匹/群	i.v.	0.01 0.1 1	0.1及び1mg/kgでいずれも36%の減少傾向。
	血圧	ラット ♂ Wistar 3匹/群	p.o.	1 10 100	10及び100mg/kgで9及び20%の降圧。
		サザ♂ Beagle 3匹/群	p.o.	0.1 0.32 1	明らかな作用なし
		麻酔サザ♀ Beagle 5匹/群	i.v.	0.01 0.1 1	1mg/kgで14%の降圧。
	心拍数	ラット ♂ Wistar 3匹/群	p.o.	1 10 100	明らかな作用なし
		サザ♂ Beagle 3匹/群	p.o.	0.1 0.32 1	1mg/kgで32%の増加。
		麻酔サザ♀ Beagle 5匹/群	i.v.	0.01 0.1 1	1mg/kgで投与中から持続性に最大31%の減少。
	大腿動脈血流量	麻酔サザ♀ Beagle 5匹/群	i.v.	0.01 0.1 1	0.1及び1mg/kgで58及び61%の増加傾向。
	心電図				作用なし

表ホー14 ゾルビデムの一般薬理作用（3）

試験項目			動物	投与経路	投与量 (mg/kg または g/mL)	試験結果
呼吸・循環器系(つづき)	血圧反応	アセチルコリン降圧反応	ラット ♂ Wistar 5匹/群	p.o.	1 10 100	100mg/kgで投与30分後から持続性に最大44%の抑制。
	アドレナリン昇圧反応				100mg/kgで投与30分後から持続性に最大49%の増強傾向。	
	摘出心房		モルモット ♂ Hartley 5標本/群	in vitro	1.0×10 <sup>-6</sup> 1.0×10 <sup>-5</sup> 1.0×10 <sup>-4</sup>	収縮力：10 <sup>-6</sup> 及び10 <sup>-4</sup> g/mLで27及び44%の増強。 心拍数：10 <sup>-5</sup> 及び10 <sup>-4</sup> g/mLで10及び49%の減少。
消化器系	胃腸管内輸送能		ラット ♂ SD 10匹/群	p.o.	1 10 100	100mg/kgで16%の抑制。
	生体位胃腸管運動		イヌ ♂♀ Beagle 3匹/群	p.o.	0.1 0.32 1	明らかな作用なし
水解及質及び代電謝	尿量、尿中Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> 及び尿酸排泄量		ラット ♂ SD 3匹×3群 /用量	p.o.	3.2 10 32 100	明らかな作用なし
血液系	出血時間		マウス ♂ ddY 10匹/群	p.o.	1 10 100	作用なし
	血小板凝集	ADP凝集	カギ ♂ 日本白色種 3標本/群	in vitro	1.0×10 <sup>-6</sup> 1.0×10 <sup>-5</sup> 1.0×10 <sup>-4</sup>	作用なし
	コラーゲン凝集					作用なし

表ホー15 ゾルビデムの主代謝物M-Iの一般薬理作用

試験項目		動物	投与 経路	投与量 (mg/kg または g/mL)	試験結果		
					M-I	ゾルビデム	
中枢神経系	自発運動量	マウス ♂ ddY 10匹/群	i.v.	1 3.2 10	明らかな作用なし	1, 3.2及び10mg/kgで79, 91及び88%の抑制。	
	麻酔作用 (協力及び拮抗作用)	マウス ♂ ddY 10匹/群	i.v.	1 3.2 10	作用なし	3.2及び10mg/kgでペントバルビタール誘発麻酔時間を3.6及び4.0倍に延長。	
自律神経系及び平滑筋	摘出回腸	アセチルコリン 相互作用	モルモット ♂ Hartley 5標本/群	in vitro	1.0×10 <sup>-6</sup> 1.0×10 <sup>-5</sup> 1.0×10 <sup>-4</sup>	作用なし	10 <sup>-4</sup> g/mLで単独作用として25%の収縮、アセチルコリン収縮に対して軽度抑制傾向。
		ヒスタミン相互作用	モルモット ♂ Hartley 5標本/群	in vitro	1.0×10 <sup>-7</sup> 1.0×10 <sup>-6</sup> 1.0×10 <sup>-5</sup> 1.0×10 <sup>-4</sup>	作用なし	10 <sup>-4</sup> g/mLで単独作用として34%の収縮。
		塩化バリウム 相互作用	モルモット ♂ Hartley 5標本/群	in vitro	1.0×10 <sup>-7</sup> 1.0×10 <sup>-6</sup> 1.0×10 <sup>-5</sup> 1.0×10 <sup>-4</sup>	明らかな作用なし	10 <sup>-4</sup> g/mLで単独作用として59%の収縮。
循環器系	摘出心房	モルモット ♂ Hartley 5標本/群	in vitro	1.0×10 <sup>-6</sup> 1.0×10 <sup>-5</sup> 1.0×10 <sup>-4</sup>	作用なし	収縮力: 10 <sup>-5</sup> 及び10 <sup>-4</sup> g/mLで27及び44%の増強。 心拍数: 10 <sup>-5</sup> 及び10 <sup>-4</sup> g/mLで10及び49%の減少。	

## ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

	頁
総括	187
1. 被験物質及びその定量法	193
1) 標識体	193
(1) 被験物質	193
(2) 定量法	193
2) 非標識体	193
(1) 被験物質	193
(2) 定量分析法	193
2. 動物における成績	194
1) 吸収	194
(1) 血中濃度	194
(2) 線形性	195
(3) 吸收率	195
2) 分布	195
(1) 臓器・組織内濃度	195
i. 単回投与試験	195
ii. 反復投与試験	196
(2) 全身オートラジオグラフィー	197
(3) 脳への移行	198
(4) 胎盤・胎児への移行	199
(5) 蛋白結合	200
i. <i>in vitro</i> 蛋白結合	200
ii. <i>in vivo</i> 蛋白結合	200
iii. 他剤との相互作用	201
(6) 血球への移行	201
3) 代謝	201
(1) 代謝経路	201
(2) <i>in vivo</i> での代謝	202
i. 血漿中代謝物	202
ii. 尿中代謝物	202
iii. 胆汁中代謝物	203
iv. 粪中代謝物	203
(3) <i>in vitro</i> での代謝	203

(4) 反復投与時の代謝	203
(5) 肝薬物代謝酵素系への作用	204
4) 排泄	204
(1) 尿及び糞中への排泄	204
i. 単回投与試験	204
ii. 反復投与試験	205
(2) 胆汁中排泄と腸肝循環	205
(3) 乳汁中への移行	205
3. ヒトにおける成績	206
1) 健常人における検討	206
(1) 血漿中濃度	206
i. 単回投与試験	206
i.) 用量比例性	206
ii.) 食事の影響	206
ii. 反復投与試験	207
(2) 尿中への排泄	208
i. 単回投与試験	208
ii. 反復投与試験	208
2) 患者における検討	208
(1) 高齢患者での試験	208
(2) 肝機能障害患者での試験	208
(3) 腎機能障害患者での試験	209
3) その他の検討	210
(1) 肝代謝酵素	210
(2) 血漿中濃度における個人差	210
(3) 薬物代謝酵素系への作用	211
(4) 薬物相互作用	212
i. Haloperidol	212
ii. Imipramine	212
iii. Cimetidine 及び ranitidine	213
iv. Alcohol	214
v. Chlorpromazine	214
vi. Digoxin	215
vii. Warfarin	215
viii. Ketoconazole, itraconazole 及び fluconazole	216

ix. Fluoxetine	217
x. Rifampicin	217
(4) 乳汁中への移行	218
4. 製剤の生物学的同等性	219

## △ 吸収、分布、代謝、排泄

### 総括

表へ一1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧

	試験項目	動物種 又はヒト	被験物質	投与経路	投与量 (動物:mg/kg, ヒト:mg)
吸 収	血中濃度 単回投与	ラット	非標識体	静脈内	3.29
		ラット	非標識体	経口	0.66, 3.29, 16.45
		ラット	非標識体	門脈内	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		サル	非標識体	静脈内	3.29
		サル	非標識体	経口	0.66, 3.29, 16.45
	反復投与	ヒト	非標識体	静脈内	8.0
		ヒト	非標識体	経口	2.5, 5.0, 7.5, 10.0
		ヒト	<sup>14</sup> C標識体	経口	20.0
		ヒト	非標識体	経口	3.29
分 布	組織内濃度 単回投与 反復投与 全身オーバーフロー	ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	静脈内	3.29
	胎盤・胎児移行性	ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	非標識体		
	血清蛋白質との結合(in vitro) (in vivo)	ラット	非標識体		
		サル	非標識体		
		ヒト	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ヒト	非標識体	経口	10.0
代 謝	血漿中代謝物 尿中代謝物	ラット	非標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	静脈内	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		サル	非標識体	経口	3.29
		ヒト	非標識体	経口	10.0
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	20.2
	胆汁代謝物 糞中代謝物 in vitro代謝	ラット	非標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	20.2
排 泄	糞中排泄 単回投与	ラット	<sup>14</sup> C標識体	静脈内	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		サル	<sup>14</sup> C標識体	静脈内	3.29
		サル	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ヒト	非標識体	経口	10.0
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	20.2
	尿中排泄 反復投与	ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	10.0
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	20.2
		ラット	非標識体	経口	10.0
排 泄	糞中排泄 単回投与	ラット	<sup>14</sup> C標識体	静脈内	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		サル	<sup>14</sup> C標識体	静脈内	3.29
		サル	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
	反復投与 胆汁中排泄	ヒト	<sup>14</sup> C標識体	経口	20.2
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	静脈内	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
	腸肝循環 乳汁中排泄	ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	3.29
		ラット	<sup>14</sup> C標識体	経口	20.0
		ラット	非標識体	経口	

ラット、サル、健常人及び患者に<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデム又は非標識酒石酸ゾルビデムを投与後の体内動態を検討した。

### 1. 動物における成績

#### 1) 吸収

ラット及びサルに酒石酸ゾルビデムを静脈内投与すると、血漿中ゾルビデム濃度は二相性の消失を示し、最終相の半減期( $T_{1/2}$ )はそれぞれ1.11, 3.39時間であった。一方、経口投与するとそれぞれ0.08, 2.4時間に最高血漿中濃度(Cmax)に達し、以後静脈内投与時と同様速やかに消失した。ラットとサルにおける経口投与後のバイオアベイラビリティ(F)はそれぞれ45.8, 16.4%であった。胆管癌ラット及びサルに<sup>14</sup>C標識体を投与後の排泄試験結果より推定された経口吸収率はそれぞれ88.6, 104.2%であり、いずれの動物においてもゾルビデムの経口吸収は良好であった。経口投与時の吸収率とFの差は肝臓での初回通過代謝によるものと考えられた。ラット及びサルに酒石酸ゾルビデムを0.66~16.45mg/kg経口投与した時、ラットにおけるCmaxと血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC)は投与量にはほぼ比例して増加した。サルにおいても、これらのパラメータは投与量と共に増加したが個体差が大きかった。

#### 2) 分布

ラットに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを単回及び1日1回28日間反復経口投与した。単回投与すると投与30分後には放射能は全身に分布し、肝臓、腎臓、副腎、膀胱、消化管には血漿中より高濃度に分布した。脳中ゾルビデム濃度は血漿中ゾルビデム濃度の31~49%であった。投与24時間後には肝臓、腎臓、皮膚及び大腸にわずかな放射能が認められただけで、他の組織からは消失した。反復投与すると血中放射能濃度は14回目以降、組織中放射能濃度は21回目以降ほぼ一定となり、肝臓、腎臓、皮膚、消化管で血漿中より高濃度の放射能が認められた。最終投与後35日目には腎臓、脾臓、皮膚でわずかな放射能が検出されたのみで、70日目にはこれらの組織からも消失した。有色ラットに<sup>14</sup>C標識体を投与した時、眼球皮膜と毛を含む皮膚にやや高い放射能が認められた。投与168時間後でもわずかの放射能が認められたが、同放射能量の<sup>14</sup>C標識chlorpromazineを投与した時よりも低かった。

妊娠ラットに<sup>14</sup>C標識体を投与すると、投与後30分では胎児中に母体血漿中放射能濃度の1/3程度の放射能が分布したが、投与24時間後には検出限界以下となった。

ラット、サル及びヒトにおけるゾルビデムのin vitro蛋白結合率はそれぞれ86.6~86.9, 92.4~93.9, 94.5~96.0%であり、50~5000ng/mlの濃度ではほぼ一定であった。

ラット及びヒトにおけるin vitroとin vivo蛋白結合率に差は認められなかった。

#### 3) 代謝

ラット、サル及びヒトでゾルビデムは代謝を受け易く、主に、フェニル基上のメチル基が水酸

化されて代謝物M-Ⅲになり、更に酸化されてカルボン酸代謝物M-Iに至る経路で代謝された。動物及びヒトの血漿中、尿中及び糞中主代謝物はM-Iであった。ラットの血漿、尿及び糞中代謝物のプロフィールは1日1回28日間反復経口投与しても変化しなかった。また、ラットに酒石酸ゾルビデムを反復投与しても肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

#### 4) 排泄

ラット、サル及びヒトに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを投与すると、投与放射能の大部分は代謝物として排泄され、未変化体は痕跡程度であった。ラットに静脈内又は経口投与した時、投与放射能の20.0~26.2%が尿中に、72.2~77.8%が糞中に排泄され、その大部分は24時間以内に排泄された。一方、胆管癌ラットに静脈内及び経口投与すると、投与放射能の約67%が胆汁中に排泄された。胆汁を介して消化管に排泄された放射能の約24%は消化管から再吸収されたと考えられた。ラットに1日1回28日間反復投与した時、毎回投与後24時間までの尿中、糞中放射能排泄率は試験期間を通してほぼ一定であった。

サルに<sup>14</sup>C標識体を静脈内又は経口投与すると投与放射能の37.9~44.6、44.5~46.5%が尿中に、35.1~49.8、46.7~48.0%が糞中に排泄され、ヒトに<sup>14</sup>C標識体を経口投与すると尿中、糞中にそれぞれ55.8、36.5%が排泄された。

## 2. ヒトにおける成績

### 1) 健常人における成績

健常成人男子志願者に酒石酸ゾルビデム錠2.5、5.0、7.5及び10mgを空腹時経口投与すると、血漿中ゾルビデム濃度は0.7~0.9時間に最高となり、以後1.78~2.30時間のT<sub>1/2</sub>で消失した。この時のC<sub>max</sub>とAUC<sub>0-∞</sub>は投与量にはほぼ比例して増加した。別の被験者に10mg錠を朝食後投与すると、空腹時投与に比べて最高血漿中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)が遅延する傾向にあったが、C<sub>max</sub>、AUC共に大きな差はなく、酒石酸ゾルビデムのバイオアベイラビリティは食事の影響を受けにくいと考えられた。外国の健常成人男子志願者に10mg錠を経口投与又は8mgを静脈内投与して求めたFは66.6%であった。

健常成人男子志願者に10mg錠を1日1回7日間朝食後経口投与すると、投与初日と7日目のT<sub>1/2</sub>、C<sub>max</sub>、AUCにはいずれも差がなかった。また、投与初日及び7日日の未変化体の尿中排泄率はいずれも投与量の0.5%以下、主代謝物M-Iの排泄率はそれぞれ43.2、40.5%と差はなく、反復投与による蓄積、体内動態の変化は少ないと考えられた。

### 2) 患者における成績

本邦で行われた不眠症の高齢患者(67~80歳)に酒石酸ゾルビデム錠5mgを経口投与した時、第I相試験で得られた健常成人(25~45歳)の成績に比べ、C<sub>max</sub>は2.1倍、T<sub>max</sub>は1.8倍、T<sub>1/2</sub>は2.2倍、AUC<sub>0-∞</sub>は5.1倍高かった。外国で行われた慢性肝機能障害を有する患者に20mg錠を

経口投与した成績では、健常人に比べて Cmax は 2.0 倍、AUC<sub>0-∞</sub> は 5.3 倍高かった。やはり、外国で行われた慢性腎障害患者に 10mg を静脈内投与した成績では、分布容量のみが健常人に比べ 1.3 倍有意に増加した。一方、10mg 錠を 1 日 1 回 13~18 日間反復経口投与しても、血漿中濃度の蓄積は認められなかった。

### 3) その他の検討

#### (1) 肝代謝酵素

ヒト肝ミクロソーム及び cDNA 発現ヒトチトクローム P450 (CYP) を用いた試験から、ヒトにおけるゾルピデムの M-III へ代謝には CYP3A4 に加えて、CYP2C9 や CYP1A2 などの分子種も関与していると考えられた。一方、M-III から M-I への代謝には細胞質画分に存在するアルコール脱水素酵素/アルデヒド脱水素酵素が関与しているものと考えられた。

#### (2) 薬物代謝酵素系への作用

外国で行われた健常成人男子志願者に酒石酸ゾルピデム 20mg 錠を 1 日 1 回 15 日間反復投与した試験で、ゾルピデム自身及び反復投与前後の antipyrine の消失半減期は変化せず、ヒトにおいてもゾルピデムの薬物代謝酵素系への影響は少ないと考えられた。

#### (3) 薬物相互作用

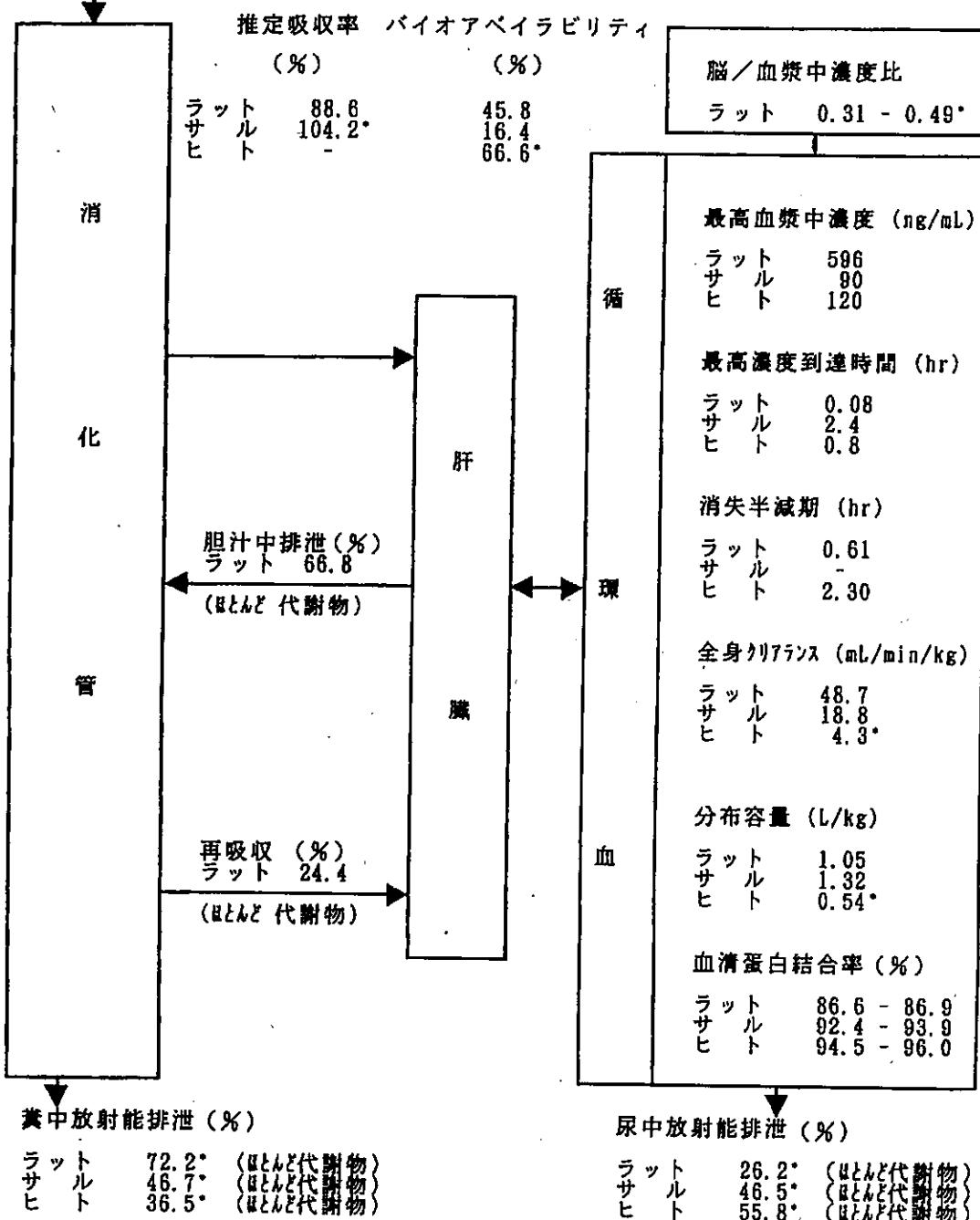
外国で行われた健常成人志願者に酒石酸ゾルピデム 5 mg と抗真菌剤 ketoconazole, itraconazole 又は fluconazole を併用投与した試験で、ゾルピデムの血漿中濃度は ketoconazole 併用投与時のみゾルピデムの Cmax が 35%, AUC が 67%, T<sub>1/2</sub> が 30% 有意に增加了。酒石酸ゾルピデム 10mg を抗うつ剤 fluoxetine 20mg と併用投与した試験では、ゾルピデムの Tmax が 29% 減少した以外は薬物速度論的パラメータに変化は認められなかった。一方、fluoxetine の Cmax と AUC は酒石酸ゾルピデムの併用によりそれぞれ 8, 3 % とわずかであるが有意に增加了。同じく、酒石酸ゾルピデム 20mg を抗うつ剤 imipramine 75mg と併用投与した試験では、imipramine の Cmax が 20% 低下した以外、imipramine 及びゾルピデムのパラメータに変化は認められなかった。結核治療薬 rifampicin 600mg を反復投与後、酒石酸ゾルピデム 20mg を投与した試験で、ゾルピデムの Cmax, AUC 及び T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 58, 73 及び 33% プラセボ投与時に比べて有意に低下した。一方、酒石酸ゾルピデム 20mg と H<sub>2</sub>受容体拮抗剤 cimetidine 1 g 又は ranitidine 300mg を併用投与した試験では、いずれの併用薬もゾルピデムの血漿中濃度に影響しなかった。酒石酸ゾルピデム 10 又は 20mg を向精神薬 haloperidol, chlorpromazine 又は alcohol と併用した試験では、ゾルピデム、併用薬、alcohol のいずれの血漿中濃度にも変化は認められなかった。更に、酒石酸ゾルピデム 10 又は 20mg を強心剤 digoxin 0.25mg 又は抗凝固剤 warfarin 8 mg (初回投与量) と併用投与した試験でも、ゾルピデムは digoxin の血漿中濃度、warfarin の薬理効果のいずれにも影響しなかった。

#### 4) 製剤の生物学的同等性

健常成人男子志願者（16例）に酒石酸ゾルビデム 5mg錠を2錠又は10mg錠を1錠経口投与し、両製剤の生物学的同等性について検討した 結果、Cmax, AUCの平均値の差は20%以内で有意差は認められなかったが、その精度においてCmax, AUCともに基準を満たしていなかった。このことから新たに5mg錠と10mg錠の生物学的同等性試験を計画した。追加試験では前回の成績を参考に採血時点を追加設定し、健常成人男子志願者（24例）を対象に実施した

。その結果、Cmax, AUCともに平均値の差が20%以内であり、有意差は認められなかった。検出力についてはAUCは0.9以上であった。Cmaxについては0.66と基準（0.8以上）に満たなかつたものの①この原因が本剤の特性である溶出及び吸収が極めて早いことによる生体側の要因による個体内変動の結果と考えられたこと、②「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて評価すると当該ガイドラインに従った溶出試験での溶出挙動が同等であることから生物学的同等といえること、③含量が異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（案）から溶出試験成績で生物学的同等とみなせる処方の錠剤であることより、本薬5mg錠2錠と10mg錠は生物学的に同等と判断して問題ないと考えた。

経口投与 [ラット, サル : 3.29 mg/kg, ヒト : 10 mg (尿, 粪中排泄試験: 20.2 mg)]  
 全身クリアランス, 分布容量は静脈内投与後の結果 (ラット, サル : 3.29 mg/kg,  
 ヒト : 8 mg)



図ヘー1 ゾルピデムの生体内動態  
 \* 海外のデータ

## 1. 被験物質及びその定量法

### 1) 標識体

#### (1) 被験物質

試験に用いた <sup>14</sup>C 標識酒石酸ゾルビデムは、Synthelabo Recherche 社において合成された（図へー 2）。薄層クロマトグラフィ（TLC）により求めた放射化学的純度は 98% 以上、比放射能は 5.46MBq (147.6μCi) /mg であった。

図へー 2 <sup>14</sup>C 標識酒石酸ゾルビデムの合成

#### (2) 定量法

試料は直接又は溶解剤等で溶解し、液体シンチレーターを加えた後に液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。一部の固形試料はホモジネートにした後、燃焼法で測定した。得られた放射能濃度はゾルビデム（フリー塩基）濃度に換算して表記した。

### 2) 非標識体

#### (1) 被験物質

酒石酸ゾルビデム、代謝物 M-I, M-II, M-III, M-IV, M-V (図へー 7) は Synthelabo Recherche 社で合成されたものを用いた。

#### (2) 定量分析法

血漿及び尿中ゾルビデム濃度は、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）により測定した。定量限界はそれぞれ 0.5, 1ng/mL であった（図へー 3）。  
血漿及び尿中 M-I, M-II, M-III 及び M-IV 濃度は、有機溶媒抽出後、HPLC-蛍光検出法により測定した。血漿及び尿中代謝物の定量限界はそれぞれ 2, 20ng/mL であった。また、

ヒト尿中M-I及びM-II濃度については、有機溶媒抽出の代わりに固相抽出を用いた方法でも測定した。定量限界はいずれも10ng/mLであった。

ラット、サル又はヒト血漿 精製水又は標準液 内部標準物質 (300ng/mL) 0.25N 水酸化カリウム イソプロピルエーテル	0.5 mL 0.1 mL 0.1 mL 0.5 mL 5 mL		有機層 0.01N HCl	4 mL 0.2 mL
振盪 遠心分離				
水層 50 μL をHPLCに注入				
HPLC 条件	カラム : TSKgel ODS-80T <sub>M</sub> (5 μm, 4.6 mm X 15 cm, TOSOH) 検出 : 蛍光検出器 流速 : 1.0 mL/分 移動相 : 50 mM リン酸緩衝液(pH 7.5) -アセトニトリル(55:45, V/V)			

図へー3 ゾルビデムのラット、サル及びヒト血漿中濃度定量法

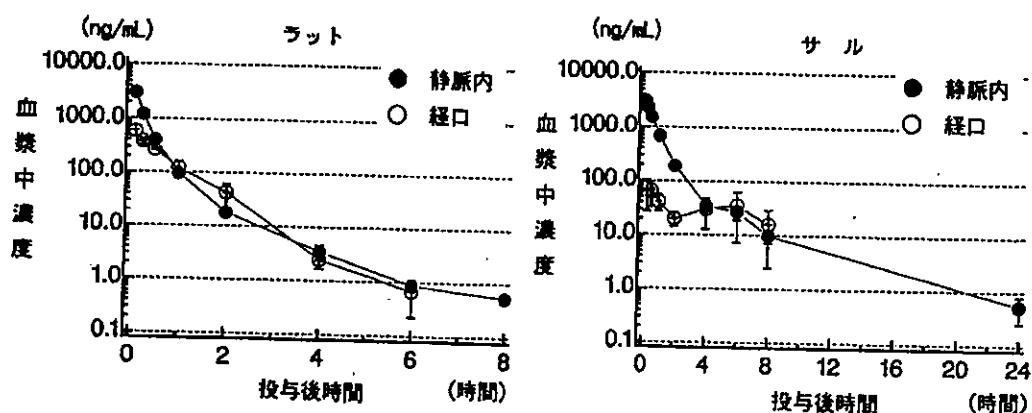
## 2. 動物における成績

実験動物としてはラット及びサルを用い、特に断らない限り投与量は3.29mg/kg、性は雄性とした。

### 1) 吸収

#### (1) 血中濃度

ラット及びサルに酒石酸ゾルビデムを静脈内投与すると血漿中ゾルビデムの消失は二相性を示し、最終相の半減期はそれぞれ1.11, 3.39時間と、消失は速やかであった。一晩絶食させて経口投与すると速やかに吸収され、T<sub>max</sub>はそれぞれ0.08, 2.4時間、C<sub>max</sub>は596, 90ng/mLであった。静脈内及び経口投与時のAUC比較から求めたラット及びサルにおけるFは45.8, 16.4%であった（図へー4、表へー2）。<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムをラットに経口及び静脈内投与後の放射能の尿中排泄率から求めた経口吸収率はほぼ100%であり（表へー10），ラットに門脈内投与時のFが経口投与時のFとほぼ一致したことから、経口投与時のFが低い原因は肝臓での初回通過代謝によることが示唆された。



図へー4 ラット及びサルに酒石酸ゾルビデムを3.29mg/kg 静脈内及び経口投与後の血漿中ゾルビデム濃度（平均士S.E., n=3）

## (2) 線形性

ラットに酒石酸ゾルビデムを 0.66, 3.29 及び 16.45mg/kg 経口投与すると, C<sub>max</sub>, AUC は共に投与量の増加にほぼ比例して増加した。サルに経口投与した時も C<sub>max</sub>, AUC は投与量と共に増加したが、血漿中ゾルビデム濃度に大きな個体間変動が認められた（表へー2）。

表へー2 ラット及びサルに酒石酸ゾルビデムをそれぞれ 3.29mg/kg 静脈内投与ならびに 0.66, 3.29 及び 16.45mg/kg 経口投与後の薬物速度論的パラメータ

動物	投与 経路	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>tot</sub> (mL/min/kg)	V <sub>dss</sub> (L/kg)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	F (%)
ラット	静脈内	3.29	—	—	1.11	48.7	1.05	899	—
	経口	0.66	100	0.08	0.36	—	—	59	32.8
	経口	3.29	596	0.08	0.61	—	—	412	45.8
	経口	16.45	2805	0.08	0.96	—	—	1604	35.6
サル	静脈内	3.29	—	—	3.39±0.72	18.8±1.4	1.32±0.08	2354±196	—
	経口	0.66	32±28	1.4±0.5	—**	—	—	39±28	7.6±5.0
	経口	3.29	90±28	2.4±1.8	—**	—	—	372±181	16.4±8.5
	経口	16.45	769±125	3.5±1.6	—**	—	—	3386±1203	30.6±11.7

ラットは平均値、サルは平均値±S.E., n=3, \* : サルについてはAUC<sub>0-24</sub>, \*\* : 二峰性の血漿中濃度により求められず、V<sub>dss</sub> : 定常状態での分布容量

## (3) 吸収率

ラットに<sup>14</sup>C 標識酒石酸ゾルビデムを経口投与後の尿及び胆汁中放射能排泄率の和より推定した吸収率は 88.6% であった。また、サルに静脈内及び経口投与後の尿中放射能排泄率の比から推定した吸収率は 104.2% であり、いずれの動物においても酒石酸ゾルビデムの経口吸収は良好と考えられた（表へー10）。

## 2) 分布

### (1) 臓器・組織内濃度

#### i. 単回投与試験

ラットに<sup>14</sup>C 標識酒石酸ゾルビデムを経口投与後の組織内放射能濃度を測定した。投与 30 分後では肝臓、腎臓、副腎、膀胱及び消化管に血漿中濃度より高い放射能が、脳中には血漿中の 14% の放射能が認められた。投与 24 時間後には多くの組織で放射能は認められず、消化管以外では肝臓、腎臓、皮膚で投与後 30 分値の 1/20~1/50 程度の放射能が検出されただけであった（表へー3）。

表へー3 ラットに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを3.29mg/kg経口投与後の組織内放射能濃度

臓 器	放射能濃度 (ng eq/g 又は mL)				
	30 分	6 時間		24 時間	
血漿	319 ± 39 (1.00)	56 ± 6 (1.00)			N.D.
全血	212 ± 27 (0.66)	44 ± 7 (0.79)			N.D.
大脳	46 ± 5 (0.14)	8 ± 1 (0.14)			N.D.
小脳	46 ± 4 (0.14)	8 ± 1 (0.14)			N.D.
下垂体	193 ± 9 (0.61)		N.D.		N.D.
眼球	57 ± 5 (0.18)	14 ± 1 (0.25)			N.D.
甲状腺	269 ± 25 (0.84)	66 ± 9 (1.18)			N.D.
唾液腺	198 ± 14 (0.62)	35 ± 4 (0.63)			N.D.
胸腺	157 ± 12 (0.48)	27 ± 4 (0.48)			N.D.
心臓	250 ± 27 (0.78)	47 ± 7 (0.84)			N.D.
肺	258 ± 30 (0.81)	52 ± 8 (0.93)			N.D.
肝臓	1181 ± 194 (3.70)	213 ± 14 (3.80)		52 ± 1	
腎臓	1042 ± 262 (3.27)	156 ± 8 (2.79)		20 ± 0	
副腎	1385 ± 67 (4.34)	304 ± 69 (5.43)			N.D.
脾臓	236 ± 19 (0.74)	42 ± 7 (0.75)			N.D.
膵臓	187 ± 14 (0.59)	36 ± 5 (0.64)			N.D.
脂肪	162 ± 3 (0.51)	35 ± 5 (0.63)			N.D.
筋肉	115 ± 17 (0.36)	21 ± 2 (0.38)			N.D.
皮膚	266 ± 22 (0.83)	58 ± 11 (1.04)		13 ± 1	
骨髓	265 ± 10 (0.83)	59 ± 9 (1.05)			N.D.
前立腺	209 ± 54 (0.66)	74 ± 48 (1.32)			N.D.
睾丸	118 ± 14 (0.37)	24 ± 3 (0.43)			N.D.
膀胱	1849 ± 637 (5.80)	310 ± 128 (5.54)			N.D.
胃	1914 ± 186 (6.00)	315 ± 72 (5.63)			N.D.
大腸	165 ± 31 (0.52)	747 ± 387 (13.34)		35 ± 19	
小腸	2901 ± 1407 (9.09)	292 ± 84 (5.21)			N.D.

平均 ± S.E., n=3, N.D.: 検出限界以下, ( ) 内の数値は対血漿中濃度比を示す

## ii. 反復投与試験

ラットに<sup>14</sup>C標識体を1日1回28日間反復経口投与時の組織内放射能濃度を測定した。全血中放射能濃度から求めたAUCは投与14回目以降一定であり、定常状態に達したと考えられた。投与24時間後の組織内放射能濃度も投与21回目以降ほぼ一定となり、血漿中放射能濃度より高い濃度を示した組織は全血、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、皮膚、膀胱、消化管であった。しかし、最終投与後35日目には腎臓、脾臓及び皮膚でわずかな放射能が認められただけで他の組織では検出限界以下、70日目にはすべての組織で検出限界以下となった(表へー4)。

表へー4 ラットに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを3.29mg/kg 1日1回1, 7, 14, 21及び28回反復経口投与時の組織内放射能濃度

臓 器	投与後24時間					最終投与後	
	初回	7回	14回	21回	28回	35日目	70日目
血漿	N.D.	N.D.	16±1	15±3	18±8	N.D.	N.D.
全血	N.D.	19±2	34±4	35±1	50±9	N.D.	N.D.
大脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
唾液腺	N.D.	N.D.	N.D.	8±0	N.D.	N.D.	N.D.
胸腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	6±1	N.D.	N.D.
心臓	N.D.	N.D.	10±1	9±0	13±3	N.D.	N.D.
肺	N.D.	8±1	14±1	16±2	21±4	N.D.	N.D.
肝臓	52±1	117±8	160±10	215±25	206±38	N.D.	N.D.
腎臓	20±0	35±2	59±2	70±5	90±17	10±1	N.D.
副腎	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	N.D.	7±1	10±0	15±1	22±5	8±1	N.D.
胰臓	N.D.	N.D.	8±0	7±2	9±2	N.D.	N.D.
脂肪	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
筋肉	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚	13±1	9±1	31±3	21±3	30±1	7±0	N.D.
骨髓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
前立腺	N.D.	N.D.	N.D.	7±1	N.D.	N.D.	N.D.
睾丸	N.D.	N.D.	N.D.	7±1	N.D.	N.D.	N.D.
膀胱	N.D.	N.D.	N.D.	11±1	29±3	N.D.	N.D.
胃	N.D.	N.D.	8±1	13±2	24±5	N.D.	N.D.
大腸	35±19	17±4	71±38	24±5	221±87	N.D.	N.D.
小腸	N.D.	N.D.	9±2	18±10	60±30	N.D.	N.D.

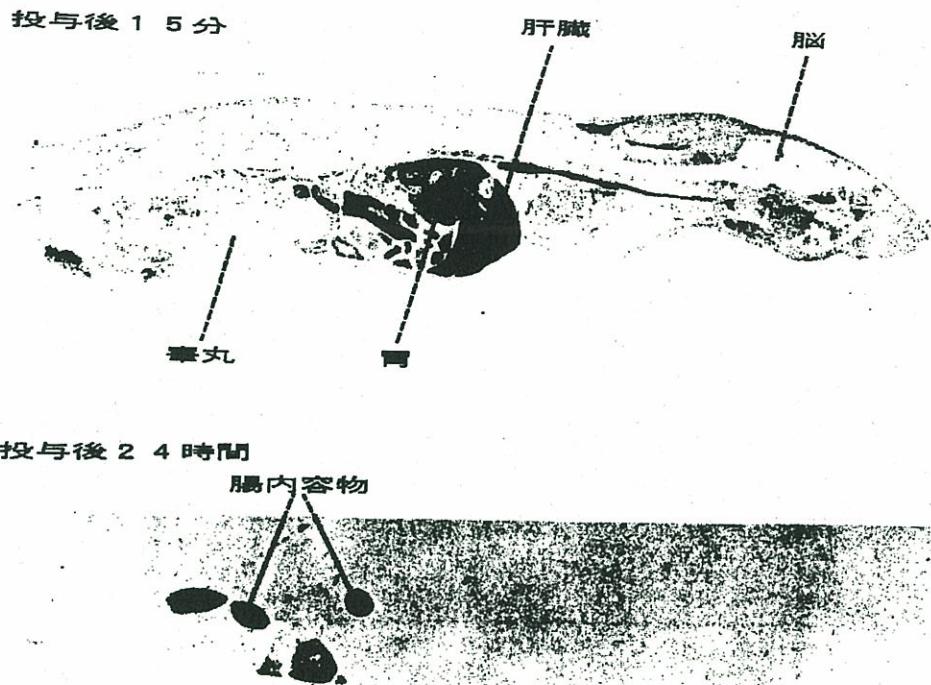
平均±S.E., n=3, N.D.:検出限界以下

(ng eq./mL 又はg)

## (2) 全身オートラジオグラフィー

ラットに<sup>14</sup>C標識体を経口投与後の放射能の全身分布を検討した。投与15分後には、放射能は全身に分布し、肝臓、腎臓には高い放射能が、副腎、脂肪にやや高い放射能が、脳には他の組織より低い放射能がそれぞれ認められた。投与24時間後には腸内容物を除き放射能は検出されず、放射能は体内からほぼ消失した(図へー5)。

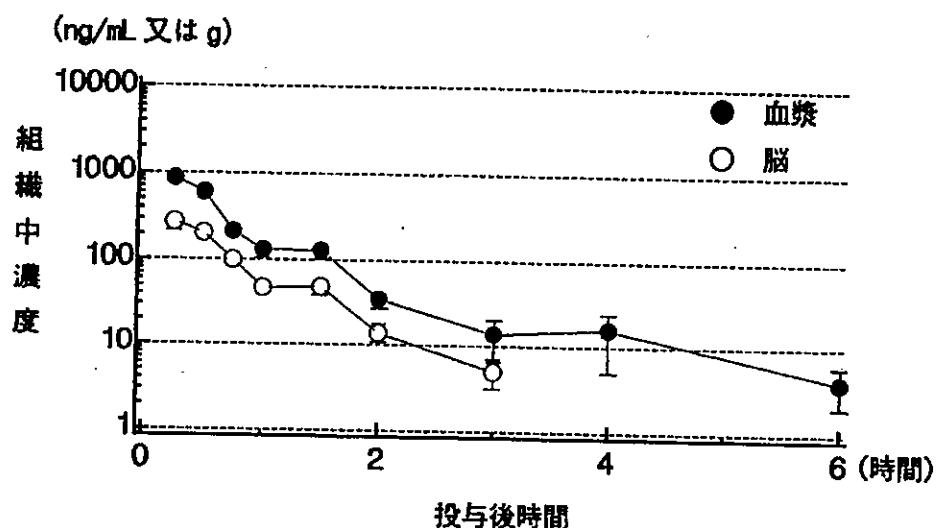
有色ラットに<sup>14</sup>C標識体を静脈内及び経口投与し、メラニン含有組織への分布を検討した。投与3時間後に眼球皮膜、毛を含む皮膚にやや高い放射能が認められ、投与168時間後にも僅かではあるが認められた。しかし、これらの組織内濃度は、対照薬として同じ放射能量の<sup>14</sup>C標識chlorpromazineを経口投与した時の濃度よりも低く、かつその消失も速やかであった。



図へー5 ラットに  $^{14}\text{C}$  標識酒石酸ゾルピデムを  $3.29\text{mg/kg}$  経口投与時の  
全身オートラジオグラム ( $n=1$  , 黒化部位は放射能の存在を示す)

### (3) 脳への移行

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体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  $0.31\sim 0.49$  であった(図へー6)。血漿及び脳中放射能に占める未変化ゾルピデムの割合はそれぞれ  $14\sim 54$ ,  $54\sim 84\%$  であり、脳中ゾルピデムの割合が血漿中よりも高かったことより、血漿中代謝物の脳への移行性はゾルピデムに比べて低いと考えられた。



図へー6 ラットに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルピデムを3.29mg/kg経口投与後の血漿中及び脳中ゾルピデム濃度（平均±S.E., n=3）

#### (4) 胎盤・胎児への移行

妊娠18日目のラットに<sup>14</sup>C標識体を経口投与すると、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全ての胎児組織内放射能濃度が、48時間後には羊水を除く全ての組織内濃度が検出限界以下となった（表へー5）。

表へー5 妊娠18日目のラットに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルピデムを3.29mg/kg経口投与後の母体及び胎児組織内放射能濃度

組織	放射能濃度(ng eq /g 又は mL)				
	30分	4時間	24時間	48時間	
母体	血漿 1002 ± 148 (1.00)	237 ± 28 (1.00)	9 ± 1 (1.00)	N.D.	
	血液 734 ± 87 (0.73)	182 ± 19 (0.77)	10 ± 1 (1.11)	N.D.	
	胎盤 756 ± 84 (0.75)	230 ± 17 (0.97)	13 ± 1 (1.44)	N.D.	
	羊水 195 ± 33 (0.19)	102 ± 8 (0.43)	10 ± 2 (1.11)	4 ± 2	
	全身 333 ± 40 (0.33)	89 ± 9 (0.38)	N.D.	N.D.	
	血液 366 ± 34 (0.37)	103 ± 12 (0.43)	N.D.	N.D.	
	脳 291 ± 47 (0.29)	78 ± 7 (0.33)	N.D.	N.D.	
	心臓 383 ± 55 (0.38)	111 ± 8 (0.47)	N.D.	N.D.	
胎児	肺 354 ± 54 (0.35)	103 ± 11 (0.43)	N.D.	N.D.	
	肝臓 496 ± 66 (0.50)	136 ± 16 (0.57)	7 ± 1 (0.78)	N.D.	
	腎臓 360 ± 60 (0.36)	112 ± 7 (0.47)	N.D.	N.D.	

平均±S.E., n=3, N.D.: 検出限界以下, ( ) 内の数値は対母体血漿中濃度比を示す

### (5) 蛋白結合

#### i. in vitro 蛋白結合

ゾルビデムはヒト、サル、ラットの順で血清蛋白と高率に結合し、50~5000ng/mLの範囲にわたってほぼ一定であった。ヒト血清中では主にアルブミン及び $\alpha_1$ 酸性糖蛋白と結合していることが示唆された（表へー6）。

表へー6 ゾルビデムの in vitro 蛋白結合率 (%)

試料	ゾルビデム濃度 (ng/mL)		
	50	500	5000
ラット 血清	86.9±0.4	86.9±0.1	86.6±0.1
サル 血清	93.9±0.0	93.0±0.1	92.4±0.1
ヒト 血清	96.0±0.0	95.3±0.0	94.5±0.2
ヒト 血漿	96.2±0.1	96.0±0.1	96.2±0.1
ヒトアルブミン (4.0%)	84.9±0.1	85.5±0.0	83.4±0.4
ヒト $\alpha_1$ 酸性糖蛋白 (0.1%)	85.9±0.4	83.0±0.6	63.8±0.6
グロブリン (1.6%)	19.5±2.2	20.2±2.3	21.6±2.9

平衡透析法、平均±S.E., n=3

#### ii. in vivo 蛋白結合

ラット及びヒトに酒石酸ゾルビデムを経口投与後の血漿蛋白結合率はそれぞれ83.2~83.8, 96.0~96.3%であり、同時に測定した in vitro 蛋白結合率との間に差が認められなかったことから、ゾルビデムの血漿蛋白結合は代謝物に影響されないと考えられた（表へー7）。

表へー7 ラットに 3.29mg/kg 及びヒトに 10mg の酒石酸ゾルビデムを経口投与後の in vivo 血漿蛋白結合率

動物種	投与後時間	血漿中濃度 (ng/mL)	蛋白結合率 (%)
ラット	in vivo 5 分	341.0~823.8	83.8±0.1
	2 時間	14.3~ 79.2	83.2±0.5
	in vitro	50.0	82.8±0.3
		500.0	82.2±0.0
ヒト	in vivo 30分	64.4~118.2	96.3±0.1
	4 時間	20.9~ 78.1	96.0±0.2
	in vitro	50.0	95.2±0.0
		500.0	95.5±0.1

平衡透析法、平均±S.E., n=3

### III. 他剤との相互作用

ゾルビデムの87ng/mLにおけるヒト血漿蛋白結合率は、治療濃度域での salicylic acid (80μg/mL), chlorpromazine (200μg/mL), haloperidol (10ng/mL), imipramine (200ng/mL) 又は desipramine (200ng/mL) 共存下でも変化しなかった。

なお、ヒトで酒石酸ゾルビデムと haloperidol 又は imipramine を併用した時、ゾルビデムの血漿中濃度に及ぼす影響は認められず、また、併用薬の血漿中濃度に対するゾルビデムの影響については imipramine で C<sub>max</sub> が約 20% 低下したもの、特に大きな影響はなかった。

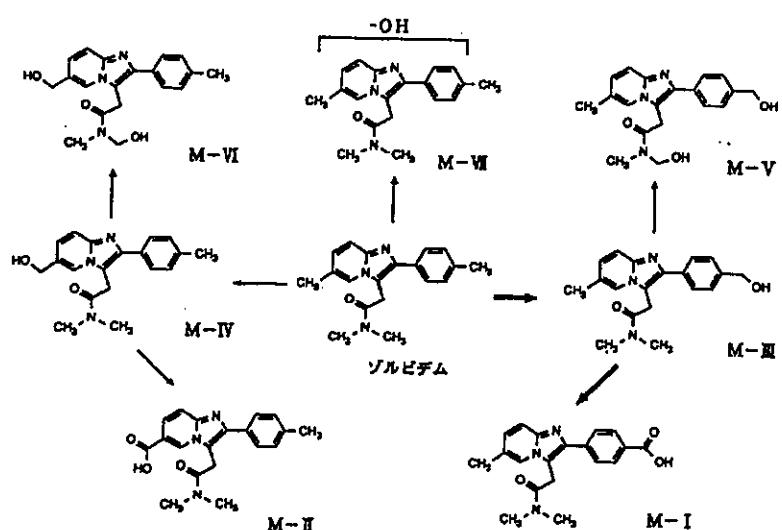
従って、これら併用薬の血漿蛋白結合に及ぼすゾルビデムの影響は少ないことが示唆された。

### (6) 血球への移行

ゾルビデムの血球への移行率はラットで 31.6~36.1%，サルで 30.8~36.6%，ヒトで 17.5~18.5% であり、50~5000ng/mL の範囲にわたりほぼ一定であった。

### 3) 代謝

#### (1) 代謝経路



図ヘー7 ゾルビデムの推定代謝経路

ラット及びヒトに <sup>14</sup>C 標識酒石酸ゾルビデムを投与して代謝物を単離、同定し、代謝経路を推定した。ゾルビデムはラット、サル及びヒトにおいて主に 4 種の経路で代謝されると考えられた。1) フェニル基上のメチル基が水酸化されて M-III となり、更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、更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、そして4) 芳香環の一つが水酸化されてM-VIIに至る経路であり、動物、ヒト共に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(図へ-7)。

## (2) *in vivo* での代謝

### i. 血漿中代謝物

ラット、サル及びヒトに非標識酒石酸ゾルビデムを経口投与後の血漿中ゾルビデム及び代謝物濃度をHPLC法により測定した。未変化体と4種の代謝物の総和に占めるM-Iの割合はラット、サル、ヒトでそれぞれ28.9, 88.5, 74.7%であり、いずれにおいてもM-Iが血漿中の主代謝物であった。ラットではM-III, M-IVも比較的高い割合で存在したが、サルとヒトでは極くわずかであった(表へ-8)。ラット及びヒトに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを経口投与した試験でも、血漿中にM-I～M-IVよりも量的に多い代謝物は認められなかった。

表へ-8 酒石酸ゾルビデムをラット、サルにそれぞれ3.29mg/kg及びヒトに10mg経口投与後の未変化体及びその代謝物の血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC)

化合物	ラット		サル		ヒト	
	AUC <sub>0-24</sub>	%	AUC <sub>0-24</sub>	%	AUC <sub>0-24</sub>	%
未変化体	412.2	36.9	372.8	6.0	405.6	24.4
M-I	322.3	28.9	5428.5	88.5	1239.5	74.7
M-II	9.5	0.8	97.8	1.5	0.0	0.0
M-III	183.8	16.4	52.6	0.8	3.5	0.2
M-IV	186.8	16.7	176.3	2.8	10.4	0.6
合計	1114.6	100.0	6128.0	100.0	1659.0	100.0
平均値(n=3)					(ng eq·hr/ml)	

### ii. 尿中代謝物

ラット、サル及びヒトに非標識体を経口投与後の尿中代謝物をHPLC法により測定した。ラット、サル及びヒトにおける尿中主代謝物はいずれもM-Iで、投与後24時間までの排泄率はそれぞれ投与量の10.2, 18.1, 45.0%であった。M-II, M-III, M-IVはいずれも僅かであった。尚、これらの代謝物は非抱合体として存在した(表へ-9)。ラット及びヒトに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを経口投与した試験でも、尿中主代謝物はM-Iであり、他の代謝物は多いものでもM-Iの1/5程度であった。ラットにおけるゾルビデムとM-IのAUCがほぼ等しかったにもかかわらず、尿中排泄率はゾルビデムに比べてM-Iの方が高かったのは、化合物の脂溶性の差によるものと考えられた。

表へー9 酒石酸ゾルビデムをラット、サルにそれぞれ 3.29mg/kg 及びヒトに 10mg 経口投与後の未変化体及びその代謝物の尿中排泄率

化合物	尿中排泄率（対投与量 %）*		
	ラット	サル	ヒト
未変化体	0.09 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.09 ± 0.04
M-I	10.22 ± 0.89	18.12 ± 3.53	45.05 ± 0.64
M-II	0.51 ± 0.05	1.72 ± 0.05	1.71 ± 0.29
M-III	0.69 ± 0.08	0.06 ± 0.03	N.D.
M-IV	0.36 ± 0.08	0.19 ± 0.04	0.14 ± 0.14

平均 ± S.E. (n=3), N.D. : 検出限界以下, \* 0 - 24時間

### iii. 胆汁中代謝物

ラットに <sup>14</sup>C 標識体を経口投与後の胆汁中代謝物を TLC 法により測定した。投与後 24 時間までの胆汁中には、M-I, M-II が胆汁中放射能のそれぞれ 58.8, 5.0%認められ、M-III, M-IV, M-V は検出限界以下で、M-I が胆汁中の主代謝物であった。尚、これらの代謝物は非抱合体として存在した。

### iv. 粪中代謝物

ラットに <sup>14</sup>C 標識体を経口投与後の糞中代謝物を TLC 法により測定した。投与後 24 時間までの糞中には、M-I, M-II 及び M-V が糞中放射能のそれぞれ 57.6, 4.5, 1.3 %認められ、M-III と M-IV は 1 %以下であり、M-I が糞中の主代謝物であった。

ヒトに <sup>14</sup>C 標識体を 20.2mg 経口投与後の糞中には、M-I, M-II, M-V が投与量のそれぞれ 12, 4, 10%認められた。ヒトにおける糞中主代謝物は M-I と M-V であった。

### (3) in vitro での代謝

ラット及びサルの肝ミクロソームと <sup>14</sup>C 標識体をインキュベーションすると、メチル基が水酸化された M-III, M-IV が生成したが、それぞれのカルボン酸体である M-I, M-II は生成しなかった。しかし、M-III 又は M-IV を細胞質画分とインキュベーションするとそれぞれ M-I, M-II が生成し、その速度は M-I の方が速かった。ゾルビデムの肝ミクロソームによる代謝クリアランスはサルの方がラットに比べて 2~3 倍大きかった。

### (4) 反復投与時の代謝

ラットに <sup>14</sup>C 標識体を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与すると、最終投与後 30 分の血漿中には未変化体が血漿中放射能の 29.5%, M-I が 18.1%, M-III + M-IV が 22.3%認められ、M-II 及び M-V は検出限界以下であり、単回投与時の結果（未変化体：27.6%, M-I : 24.3%, M-III + M-IV : 17.2%, M-II 及び M-V は検出限界以下）とほぼ一致した。尿中

及び糞中には主代謝物であるM-Iが排泄放射能の55%以上認められ、M-II～Vはいずれも5%以下、未変化体は検出限界以下と単回投与時のプロフィールとほぼ一致した。したがつてゾルビデムの主代謝経路は反復投与の影響を受けにくいと考えられた。

#### (5) 肝薬物代謝酵素系への作用

ラットに酒石酸ゾルビデムを0.5, 5及び50mg/kg, 1日1回7日間(5mg/kgについては14日間)反復経口投与し、肝ミクロソーム蛋白量、チトクロームP-450含量及び薬物代謝酵素活性を測定した。5mg/kg, 14日間及び50mg/kg, 7日間反復投与後のチトクロームP-450含量が対照群に比べてそれぞれ12, 27%増加したが、その程度はわずかであった。また、評価したアニリン水酸化、アミノピリンN-脱メチル化及びエトキシレゾルフィン脱エチル化酵素活性の内、5mg/kg, 14日間反復投与群のエトキシレゾルフィン脱エチル化酵素活性が対照群に比べて27%程度低下しただけで、他のいずれの投与群においても変化は認められず、酒石酸ゾルビデムの肝薬物代謝酵素系への影響は少ないと考えられた。

### 4) 排泄

#### (1) 尿及び糞中への排泄

##### i. 単回投与試験

雌雄ラットに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを静脈内及び経口投与した。放射能の尿中、糞中排泄率に投与経路による差及び雌雄差はなく、投与放射能の20.0～26.2%が尿中に、72.2～77.8%が糞中に排泄された。雌雄サルに静脈内及び経口投与した時も尿中、糞中排泄率に雌雄差は認められず、いずれの投与経路においても尿中、糞中放射能排泄率は同程度であった。ヒトに<sup>14</sup>C標識体を20.2mg経口投与した時の放射能の尿中、糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の55.8, 36.5%であった(表へ-10)。

表へ-10 ラット、サル及びヒトに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを投与後の放射能排泄

動物種	性	投与例数	投与量	採取時間	排泄率(対投与量%)			総回収率	
					経路	(mg/kg)(日間)	尿		
ラット	雄	静脈内	3	3.29	3	23.8±1.4	75.5±0.3	-	99.3±1.4
	雄	静脈内	3	3.29	3	21.6±1.7	77.8±3.2	-	99.4±2.1
	雄	経口	3	3.29	3	26.2±2.4	72.2±2.3	-	98.4±0.5
	雄	経口	3	3.29	3	20.0±1.9	75.5±2.1	-	95.5±0.5
	雄	静脈内*	3	3.29	2	27.5±1.3	1.8±0.1	67.0±1.1	96.8±0.8
	雄	経口*	3	3.29	2	21.8±0.7	8.1±1.9	66.8±2.1	99.4±2.1
	雄	静脈内	2	3.29	5	44.6	35.1	-	96.7**
	雄	静脈内	2	3.29	5	37.9	49.8	-	100.7**
サル	雄	経口	2	3.29	5	46.5	46.7	-	106.1**
	雄	経口	2	3.29	5	44.5	48.0	-	101.4**
	ヒト	男子	経口	3	20.2mg	5	55.8±9.9	36.5±6.9	-

ラット：平均±S.E., サル：平均, ヒト：平均±S.D.

\* 胆管瘻ラットより採取

\*\* 残糞中放射能を含む

## ii. 反復投与試験

ラットに<sup>14</sup>C標識体を1日1回28日間反復経口投与すると、累積投与量に対する毎回投与後24時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は試験期間を通じてほぼ一定であり、最終投与後の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ21.5, 78.7%であった。

### (2) 胆汁中排泄と腸肝循環

胆管癌ラットに<sup>14</sup>C標識体を静脈内及び経口投与すると、投与後48時間までに投与放射能の約67%が胆汁中に排泄され、ラットにおける主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であった(表へー10)。投与後24時間までの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与すると、投与後48時間までの胆汁中に、投与放射能の16.8%，尿中には7.6%が排泄された。このことから、ラットに経口投与後の胆汁中に排泄された放射能の約24%が消化管から再吸収されたと考えられた。しかし、胆汁中の未変化体は痕跡程度であり、未変化ゾルビデムの腸肝循環は無視しうると考えられた。

### (3) 乳汁中への移行

授乳中のラットに<sup>14</sup>C標識体を経口投与すると、投与30分後の乳汁中に血漿中放射能濃度の60%程度の放射能が移行した。以後経時的に低下し、投与24時間後には30分値の1/30にまで低下した(表へー11)。

表へー11 授乳中のラットに<sup>14</sup>C標識酒石酸ゾルビデムを3.29mg/kg  
経口投与後の血漿及び乳汁中放射能濃度

投与後時間 (時間)	血漿中濃度 (ng eq/mL)	乳汁中濃度 (ng eq/mL)
0.083	76±23	76±18
0.5	426±78	267±8
4	314±40	104±50
8	33±12	58±11
24	7±4	8±3

平均±S.E., n=3

### 3. ヒトにおける成績

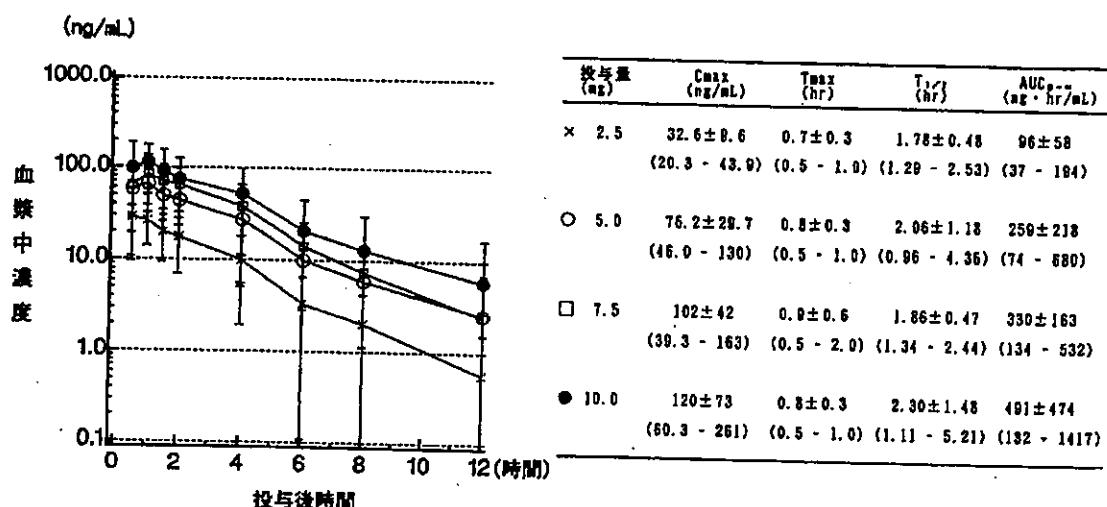
#### 1) 健常人における検討

##### (1) 血漿中濃度

###### i. 単回投与試験

###### ii) 用量比例性

健常成人男子志願者（平均年齢37歳）に酒石酸ゾルビデム錠2.5, 5, 7.5及び10mgを空腹時に経口投与した。いずれの投与量でも血漿中ゾルビデム濃度は速やかに上昇し、速やかに消失した。T<sub>max</sub>とT<sub>1/2</sub>は投与量に関係なくほぼ一定で、C<sub>max</sub>, AUCは共に投与量にはほぼ比例して増加したが、C<sub>max</sub>, AUCの個人差は大きかった（図ヘー8）。

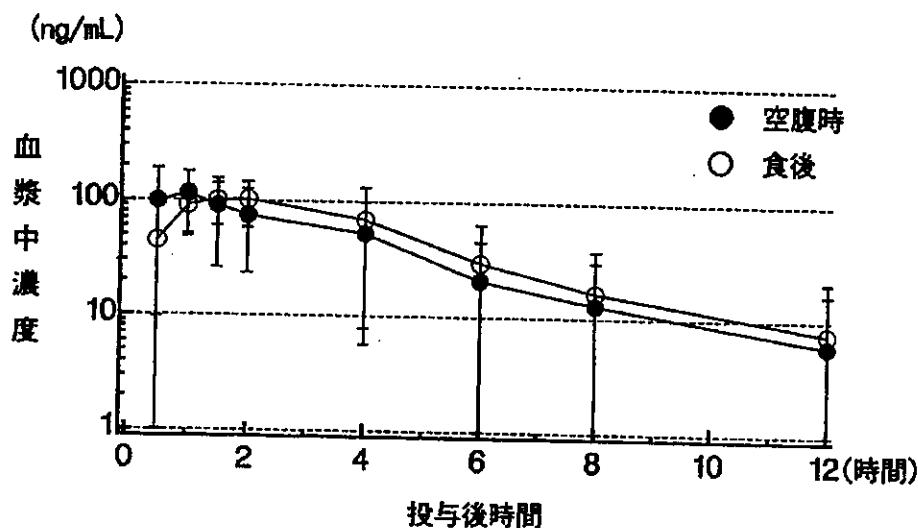


図ヘー8 健常成人男子志願者6例に酒石酸ゾルビデム錠2.5, 5, 7.5及び10mgを空腹時に経口投与後の血漿中ゾルビデム濃度及び薬物速度論的パラメータ  
〔平均±S.D., 表中の( )内の値は変動幅を示す〕

国外の試験で健常成人20例（平均年齢22歳）に酒石酸ゾルビデム錠10mgを空腹時に経口投与した時のC<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ139±53ng/mL, 1.0±0.8時間, 1.5±0.6時間, 362±225ng·hr/mL（平均±S.D.）であり、国内で得られた成績とほぼ同じであった。静脈内投与後のAUCとの比較から求めたFは66.6±19.7%（平均±S.D.）であった。

###### ii) 食事の影響

健常成人男子志願者（平均年齢29歳）に酒石酸ゾルビデム錠10mgを朝食後に経口投与した。T<sub>max</sub>は1.8±1.2時間（平均±S.D.）であり、別に実施した空腹時投与に比べて遅延傾向にあるものの、C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>共に空腹時投与と大きな差はなく、酒石酸ゾルビデムのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は少ないと考えられた（図ヘー9）。同様な成績が外国の試験においても得られている。

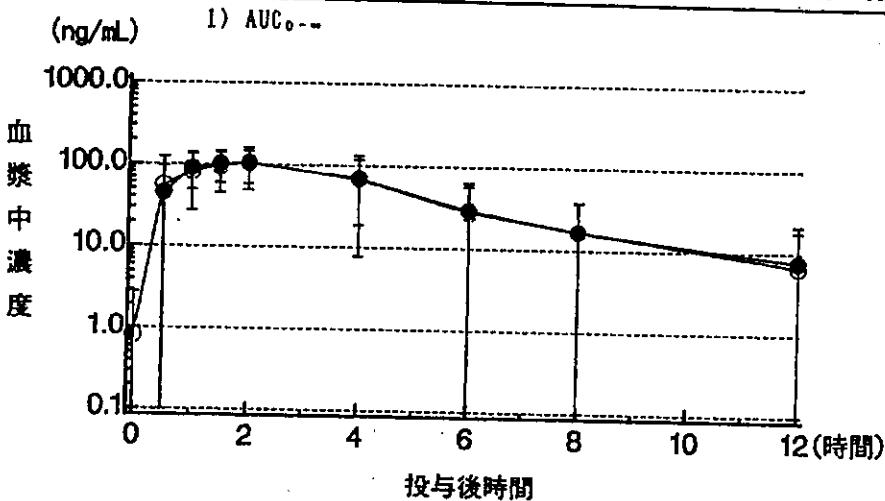


図ヘー9 健常成人男子志願者6例に酒石酸ゾルビデム錠10mgを空腹時あるいは朝食後に経口投与後の血漿中ゾルビデム濃度（平均±S.D., ●は図ヘー8の10mg投与時のデータ、○は図ヘー10の初日データから引用）

## ii. 反復投与試験

健常成人男子志願者（平均年齢29歳）に酒石酸ゾルビデム錠10mgを1日1回7日間朝食後に経口投与した。投与初日と7日目の血漿中濃度には差がなく、酒石酸ゾルビデムの体内動態に及ぼす反復投与の影響は認められなかった（図ヘー10）。また、投与7日目と初日のAUC比は $0.97 \pm 0.16$ （平均±S.D., 変動幅：0.69～1.12）であり、個人内でのAUCの変動は個人間での変動に比べて小さかった。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
● 初日	$120 \pm 45$	$1.8 \pm 1.2$	$2.33 \pm 1.55$	$568 \pm 476^1)$
○ 7日目	$128 \pm 39$	$1.4 \pm 0.6$	$2.26 \pm 1.33$	$546 \pm 434$



図ヘー10 健常成人男子志願者6例に酒石酸ゾルビデム錠10mgを1日1回7日間経口反復投与時の血漿中ゾルビデム濃度及び薬物速度論的パラメータ（平均±S.D.）

## (2) 尿中への排泄

### i. 単回投与試験

健常成人男子志願者 6 例（平均年齢 37 歳）に酒石酸ゾルピデム錠 2.5, 5, 7.5 及び 10mg を空腹時に経口投与した。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。

### ii. 反復投与試験

健常成人男子志願者 6 例（平均年齢 29 歳）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。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。一方、代謝物である M-I, M-II は初回投与後 24 時間までに投与量のそれぞれ 43.2, 1.8% が尿中に排泄され、7 日目投与後 24 時間の尿中排泄率もそれぞれ 40.5, 1.7% とほぼ同様の成績であった。したがって、ゾルピデムの主代謝経路は反復投与の影響を受けにくいと考えられた。

## 2) 患者における検討

### (1) 高齢患者での試験

高齢患者（平均年齢 75 歳：67～80 歳）に酒石酸ゾルピデム錠 5mg を夕食後に経口投与した。得られた  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  は第 I 相試験での健常成人（25～45 歳）の成績（図へ-8）に比べそれぞれ 1.8, 2.2, 2.1, 5.1 倍高く（表へ-12），体重で補正した場合でも  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 1.7, 4.0 倍高かった。高齢に伴う血漿中ゾルピデム濃度の増加傾向は海外の試験でも報告されている。

表へ-12 高齢患者 7 例に酒石酸ゾルピデム錠 5mg を経口投与後の  
薬物速度論的パラメータ

$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)
164.1 ± 93.7 (45.7 - 269.3)	1.5 ± 0.5 (1.0 - 2.0)	4.66 ± 1.70 (2.74 - 7.71)	1337 ± 577 (548 - 2309)

平均 ± S.D., ( ) 内の値は変動幅を示す

### (2) 肝機能障害患者での試験

外国の成績であるが、肝硬変患者（平均年齢 54 歳）に酒石酸ゾルピデム錠 20mg を経口投与した。患者では、同年齢の健常人に比べて  $C_{max}$  は 2.0 倍、 $AUC$  は 5.3 倍有意に大きかった（表へ-13）。肝障害患者と健常人の血漿蛋白結合率に有意差は認められなかった。患者にお

ける Cmax 及び AUC の増加は、肝臓の代謝能の低下によるものと考えられた。

表へー13 肝硬変患者 8 例に酒石酸ゾルビデム錠 20mg を経口投与後の薬物速度論的  
パラメータ

対象	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)
肝硬変患者	8	499±215 *	0.69±0.54	9.91±7.57 <sup>††</sup>	4203±3773 <sup>**</sup>
健常成人	8	250±57	0.72±0.42	2.15±0.25	788±279

平均±S.D., 1) n=7

\* P < 0.01, \*\* P < 0.05 (検定法 : Mann-Whitney U 検定)

### (3) 腎機能障害患者での試験

外国の成績であるが、慢性腎障害を有する患者（平均年齢 57 歳、クレアチニンクリアランス：0～47 mL/min）に酒石酸ゾルビデム 10mg を 20 分間静脈内持続注入した時、β 相での分布容量（Vd<sub>β</sub>）のみ有意に大きかった（表へー14）。患者におけるゾルビデムの血漿蛋白結合率は 86.0% と、健常人の 91.9% に比べて低く、患者で分布容量が増加した原因としてこの結合率の低下が考えられた。週 3 回透析を受けている慢性腎障害患者 9 例に酒石酸ゾルビデム錠 10mg を 1 日 1 回 13～18 日間反復経口投与した時の体内動態は単回投与時とほぼ同じであり、血中での蓄積も認められなかった。

表へー14 慢性腎機能障害患者 16 例に酒石酸ゾルビデムを静脈内投与後の薬物速度論的パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	Vd <sub>β</sub> (L/kg)	C <sub>1</sub> (L/hr/kg)
腎障害患者	10	16	2.8±1.6	717±572 <sup>††</sup>	0.72±0.28*	0.30±0.32
健常成人	8	20	1.7±0.4	483±255	0.54±0.09	0.26±0.13

平均±S.D., 1) 8mg に換算, \* P < 0.05 (検定法 : Mann-Whitney U 検定)

### 3) その他の検討

#### (1) 肝代謝酵素

ゾルピデムのヒトにおける *in vivo* 主代謝経路は、フェニル基上のメチル基が水酸化されてM-IIIとなり、更に酸化されてカルボン酸のM-Iに到る経路であり、その他には、イミダゾピリジン環上のメチル基が水酸化されてM-IVとなり、更に酸化されてカルボン酸のM-IIに到る経路も確認されている（図へ-7）。

ゾルピデムはヒト肝ミクロソームによりM-III及びM-IVに代謝され、その生成速度はいずれもチトクローム P450 (CYP3A4) 含量と有意に相関した。また、CYP3A4に対する抗体及びCYP3A4に対する強い阻害剤である ketoconazole の添加により代謝物の生成は著しく低下した。一方、7種のcDNA 発現ヒト CYP を用いた試験で、CYP3A4 に加え CYP1A2 及び CYP2D6 によるM-III及びM-IVの生成が認められた<sup>注1)</sup>。更に、ヒト肝ミクロソーム及び5種のcDNA 発現ヒト CYP を用いた別の試験で、ゾルピデムのM-III及びM-IVの代謝にはCYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 のほか、CYP2C9 と CYP2C19 も関与していることが明らかとなった<sup>注1)</sup>。各酵素の代謝活性及びその存在比率から、ゾルピデムの肝代謝固有クリアランスに対する各酵素の寄与率は CYP3A4 が 61%, CYP2C9 が 22%, CYP1A2 が 14%, CYP2D6 及び CYP2C19 はいずれも 3 %以下と推定された<sup>注2)</sup>。

M-III及びM-IVからカルボン酸体M-I及びM-IIへの代謝はヒト肝ミクロソームでは認められず、これらの代謝に関する酵素は現在同定されていない。しかし、ゾルピデムをヒト肝細胞とインキュベーションするとM-I及びM-IIが生成したこと及びラットの肝細胞質画分でM-IIIからM-I及びM-IVからM-IIへの代謝が生じたことから、おそらく肝細胞質画分に存在する酵素がこれらの反応を触媒しているものと考えられている<sup>注1)</sup>。また、ゾルピデムの主代謝経路であるアルコール体M-IIIからカルボン酸体M-Iへ至る経路に関する酵素（系）のうち律速酵素はゾルピデムからM-IIIへ変換する酵素であり、M-IIIからM-Iへの変換は非常に速いと考えられている<sup>注1)</sup>。

以上の成績から、ヒトにおいて複数のCYP分子種により代謝されるゾルピデムは、単一の分子種により代謝される薬物に比べて併用薬による相互作用を受け難いと考えられた。

#### (2) 血漿中濃度における個人差

外国の成績であるが、健常成人20例を対象に酒石酸ゾルピデムの10mgカプセル剤と10及び20mg錠の絶対バイオアベイラビリティー(F)を評価した試験で、それぞれのFは $67.5 \pm 5.5\%$ （平均±S.E.）、 $66.6 \pm 4.4\%$ 及び $70.2 \pm 6.0\%$ であった。この時の全身クリアランスは $4.33 \pm 2.33 \text{ mL/min/kg}$ （平均±S.D.、CV値：54%）、生理学的薬物速度論モデルの一つであるwell stirred modelにより求めたゾルピデムの肝抽出率(E)は19%であった。

注1) Richard L.ほか: Drug Metab. Dispos., 23, 1253 (1995)

注2) von Moltke L.L.ほか: Br. J. Clin. Pharmacol., 48, 89 (1999)

経口投与後のバイオアベイラビリティーは以下の式で表される。

$$\text{バイオアベイラビリティー (F)} = [\text{消化管から吸収された割合 (Fa)}] \times [\text{代謝を受けず消化管壁を通過した割合 (Fg)}] \times [\text{代謝を受けず肝を通過した割合 (1-E)}]$$

ゾルピデムの F 及び E から、経口投与後門脈に到達したゾルピデムの割合(Fa x Fg) は 82~87% と推定され、ゾルピデムの経口吸収率は良好で、かつ消化管壁での代謝も殆ど受けないことが示唆された。経口吸収が完全で消化管での代謝を受けない薬物の経口投与後の AUC は投与量／肝代謝固有クリアランス比を表しており<sup>注3)</sup>、したがって AUC の変動は肝代謝固有クリアランス、すなわち代謝酵素活性の変動を反映しているものと考えられた。

Shimada らは 60 例のヒトから採取した肝ミクロソームにおける CYP 分子種の含量を報告しており、ゾルピデムの代謝酵素である CYP3A、CYP2C 及び CYP1A2 の含量はそれぞれ  $0.096 \pm 0.051$ 、 $0.060 \pm 0.027$  及び  $0.042 \pm 0.023 \text{ nmol/mg protein}$  (平均  $\pm$  S.D.)、個体間変動値 (CV 値) は分子種間に大きな差ではなく、それぞれ 53、45 及び 55% であった<sup>注4)</sup>。前述した酒石酸ゾルピデムの第 1 相経口投与試験における Cmax 及び AUC の個体間変動値 (CV 値) はそれぞれ 29~61% 及び 49~97% と、AUC における個体間変動は肝代謝酵素の含量における変動に比べて大きい傾向にあった。しかしながら、これらの試験における被験者は 6 例と少なく、そのため変動値が大きくなった可能性が考えられたことから、被験者数がより多い生物学的同等性試験における成績 (表へ-29) と比較したところ、AUC の変動値は 42 及び 45% (S.D. : 224.5 及び 240.7) と肝代謝酵素の含量における変動値と良く一致していた。

以上、酒石酸ゾルピデムを投与後の血漿中濃度における個人差の主たる原因是ゾルピデムの代謝に関する肝代謝酵素活性における個体間変動によるものと考えられた。

### (3) 薬物代謝酵素系への作用

外国の成績であるが、健常成人男子志願者 12 例に antipyrine 1g を経口投与した翌日、酒石酸ゾルピデム錠 20mg を 1 日 1 回 15 日間反復投与し、更にその翌日 antipyrine 1g を経口投与し、初日及び 15 日目の血漿中ゾルピデム濃度及び反復投与前後の唾液中 antipyrine 濃度を測定した。投与初日と 15 日目のゾルピデムの消失半減期、反復投与前後の antipyrine の消失半減期はいずれも有意差のないことから、ゾルピデムの薬物代謝酵素系への影響は少ないものと考えられた。

注3) 加藤隆一ら、薬物動態学、東京化学同人、p. 27 (1995)

注4) Shimada, T. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 270, 414 (1994)

#### (4) 薬物相互作用

外国で実施された12種の薬剤及びalcoholとの相互作用試験成績を以下に記載した。尚、「安全性」については「ト」の項に記載した。

##### i. Haloperidol

健常成人志願者6例（平均年齢22.8歳）に酒石酸ゾルビデム20mgとプラセボ又は向精神薬haloperidol2mgを併用投与した。また、haloperidol2mgとプラセボ又は酒石酸ゾルビデム20mgとの併用投与も行った。その結果、ゾルビデムとhaloperidolの薬物速度論的パラメータはいずれも併用薬の影響を受けなかった（表へ-15, 16）。

表へ-15 健常成人志願者に酒石酸ゾルビデムをプラセボ又はhaloperidolと併用投与時のゾルビデムの薬物速度論的パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
ゾルビデム + プラセボ	1.2±0.7	226±108	2.4±0.7	733±345
ゾルビデム + haloperidol	0.8±0.2	221±73	2.0±0.5	597±216
比較	NS	NS	NS	NS

平均±S.D., n=6

NS: P>0.05

表へ-16 健常成人志願者にhaloperidolをプラセボ又は酒石酸ゾルビデムと併用投与時のhaloperidolの薬物速度論的パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
Haloperidol + プラセボ	5.0±2.4	2.4±0.2	39±12
Haloperidol + ゾルビデム	3.2±1.1*	2.1±0.7*	31±12
比較	NS	NS	NS

平均±S.D., \*: n=5 (その他はn=6)

NS: P>0.05,

##### ii. Imipramine

健常成人志願者6例（平均年齢24歳）に酒石酸ゾルビデム20mg及び抗うつ剤imipramine75mgをそれぞれ単独投与又は併用投与した。その結果、ゾルビデムの薬物速度論的パラメータには単独投与時と併用投与時で差は認められなかった（表へ-17）。一方、imipramineについては酒石酸ゾルビデムの併用によりC<sub>max</sub>が約20%有意に低下したが、他のパラメータには差は認められなかった（表へ-18）。

表へー17 健常成人志願者に酒石酸ゾルビデムを単独投与時及び imipramine と併用投与時のゾルビデムの薬物速度論的パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
ゾルビデム単独	1.0±0.5	257±157	2.0±0.7	1103±833
ゾルビデム + imipramine	2.0±1.7	296±164	1.8±0.5	1159±505
比較	NS	NS	NS	NS

平均±S.D., n=6

NS: P>0.05

表へー18 健常成人志願者に imipramine を単独投与時及び酒石酸ゾルビデムと併用投与時の imipramine の薬物速度論的パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
Imipramine 単独	1.7±0.5	49.3±15.7	9.3±1.7	773±340
Imipramine + ゾルビデム	3.5±2.9	41.3±14.5	10.6±4.2	942±661
比較	NS	P<0.01	NS	NS

平均±S.D., n=6

NS: P>0.05

### iii. Cimetidine 及び ranitidine

健常成人志願者 6 例 (平均年齢 23.7 歳) に H<sub>2</sub>受容体拮抗剤 cimetidine 1g 又は ranitidine 300mg をいずれも 1 日 1 回 19 日間投与した。酒石酸ゾルビデム 20mg を各 H<sub>2</sub>受容体拮抗剤投与前に単独投与及び投与 2 日目及び 17 日目に各 H<sub>2</sub>受容体拮抗剤と併用投与した。その結果、cimetidine 併用投与 2 日目と 17 日目のゾルビデムの C<sub>max</sub> は単独投与時に比べてそれぞれ 10% 高い値、22% 低い値を示したがいずれも有意な差ではなく、その他のパラメータについても単独投与時と併用時で差は認められなかった。(表へー19)。

表へー19 健常成人志願者に酒石酸ゾルビデムを単独投与時及び cimetidine 又は ranitidine と併用投与時のゾルビデムの薬物速度論的パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
ゾルビデム	0.6±0.2	429±83	1.9±0.7	1082±372
ゾルビデム + 2 日目	0.8±0.2	474±122	2.1±0.7	1411±681
cimetidine 17 日目	0.9±0.5	336±169	2.6±1.7	1250±581
ゾルビデム + 2 日目	0.8±0.2	387±120	1.5±0.5	1076±404
ranitidine 17 日目	1.2±1.0	351±98	1.7±0.7	1014±372
比較	NS	NS	NS	NS

平均±S.D., n=6

NS: P>0.05

#### iv. Alcohol

健常成人志願者 12 例（平均年齢 23.9 歳）に酒石酸ゾルビデム 20mg 又はプラセボを単独投与し、1 時間後に、オレンジジュース（プラセボ），又はウォッカ（alcohol 含量 40%）を体重 1kg あたり 1.5mL の容量でオレンジジュースに混合した形で摂取させた。その結果、ゾルビデム及び alcohol の血中濃度はともに影響を受けなかった（表へ-20）。

表へ-20 健常成人志願者に酒石酸ゾルビデム又はプラセボを単独投与後、オレンジジュース又は alcohol を混ぜたオレンジジュースを摂取させた後のゾルビデムと alcohol の平均血中濃度 (ng/mL)

投与後時間* (時間)	ゾルビデム		Alcohol	
	ゾルビデム + プラセボ	ゾルビデム + alcohol	Alcohol + プラセボ	Alcohol + ゾルビデム
2	88±45	90±55	0.56±0.14	0.44±0.14
3	77±52	75±52	0.37±0.14	0.36±0.10
4	59±45	52±42	0.24±0.14	0.23±0.10
6	36±38	35±38	0.12±0.10	0.11±0.07

平均±S.D., n=12

\*：酒石酸ゾルビデム投与後時間。Alcohol の摂取は酒石酸ゾルビデム投与後 1 時間に行われた。

#### v. Chlorpromazine

健常成人志願者 6 例（平均年齢 22 歳）に酒石酸ゾルビデム 20mg と、プラセボ又は向精神薬 chlorpromazine 50mg を併用投与し、その 1 週間後に chlorpromazine 50mg をプラセボ又は酒石酸ゾルビデム 20mg と併用投与した。その結果、ゾルビデムと chlorpromazine の薬物速度論的パラメータにはいずれも単独投与時と併用投与時で差は認められなかった（表へ-21, 22）。

表へ-21 健常成人志願者に酒石酸ゾルビデムを単独投与時及び chlorpromazine を併用投与時のゾルビデムの薬物速度論的パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
ゾルビデム	0.75±0.2	324±147	1.7±0.7	812±414
ゾルビデム + chlorpromazine	1.3±1.0	296±189	2.1±0.7	967±558
比較	NS	NS	NS	NS

平均±S.D., n=6

NS: P>0.05

表へ-22 健常成人志願者に chlorpromazine を単独投与時及び酒石酸ゾルビデムと併用投与時の chlorpromazine の薬物速度論的パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
Chlorpromazine	2.7±1.0 (1~4)	11.4±12.7 (1.6~36.8)
Chlorpromazine + ゾルビデム	3.0±0.7 (2~4)	7.1±4.2 (1.8~12.6)
比較	NS	NS

平均±S.D., n=6

NS: p>0.05

括弧内は個々値の幅を示す。

#### vi. Digoxin

健常成人志願者 10 例（平均年齢 23.8 歳）に強心剤 digoxin 0.25mg を 1 日 1 回 7 日間単独投与し、8 日目休薬の後 9 日目から 15 日目までは酒石酸ゾルビデム 10mg と併用投与した。その結果、ゾルビデムは digoxin の薬物速度論的パラメータに影響しなかった（表へ-23）。

表へ-23 健常成人志願者に digoxin を単独投与時及び酒石酸ゾルビデムと併用投与時の digoxin の薬物速度論的パラメータ

	トラフ濃度 (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
Digoxin*1	0.34±0.16	1.4±0.9	1.4±0.3	9.4±2.5
Digoxin + ゾルビデム*2	0.25±0.06	1.2±0.3	1.3±0.3	9.2±2.5
比較	NS	NS	NS	NS

平均±S.D., n=10

NS: P>0.05

\*1: トラフ濃度は投与開始 5 及び 6 日目、それ以外のパラメータは 7 日目に評価。

\*2: トラフ濃度は投与開始 13 及び 14 日目、それ以外のパラメータは 15 日目に評価。

#### vii. Warfarin

健常成人男子志願者 8 例（平均年齢 25.8 歳）に抗凝固剤 warfarin 8mg（その内 2 例はそれぞれ 4mg と 6mg），以後プロトロンビン時間が 50% 延長するように投与量を調節しながら 10 日間単独投与し、その後 4 日間酒石酸ゾルビデム 20mg を併用投与した。その結果、酒石酸ゾルビデムを併用してもプロトロンビン時間に影響せず、ゾルビデムは warfarin の代謝や蛋白結合率に影響しないと考えられた（表へ-24）。

表へ-24 健常成人志願者に warfarin を 10 日間単独投与した後 4 日間  
酒石酸ゾルピデムを併用投与した時のプロトロンビン時間

	Warfarin 単独	Warfarin + zolpidem
プロトロビン時間 (秒)	21.00±4.55	20.85±6.56
測定回数	35	40
平均±S.D., n=8		

viii. Ketoconazole, itraconazole 及び fluconazole<sup>注5)</sup>

健常成人志願者 12 例（年齢 20~40 歳）に抗真菌剤 ketoconazole 200mg, itraconazole 100mg, fluconazole 100mg 又はプラセボを 1 日 2 回計 4 回投与し、その 3 回目の投与 1 時間後に酒石酸ゾルピデム 5 mg を投与した。その結果、ketoconazole, itraconazole 及び fluconazole を併用した時、プラセボ投与時に比べてゾルピデムの Cmax はそれぞれ 35, 26 及び 17%, AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 67, 32 及び 31%, T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 30, 5 及び 6 %増加したが、いずれのパラメータにおいても有意差は ketoconazole 併用時だけに認められた（表へ-25）。

酒石酸ゾルピデムと同じ短時間型睡眠薬である triazolam を ketoconazole, itraconazole と併用すると、プラセボ併用時に比べて Cmax はそれぞれ 3.1 及び 2.8 倍、AUC は 22.4 及び 27.1 倍、T<sub>1/2</sub> は 6.5 及び 6.8 倍増加することが報告されている<sup>注6)</sup>。Triazolam は主に CYP3A4 で代謝されるのに対し、ゾルピデムは CYP3A4 に加え、CYP2C9 や CYP1A2 等の分子種によっても代謝されるため、ゾルピデムの方が triazolam に比べて ketoconazole や itraconazole の影響を受けにくいものと考えられた。

表へ-25 健常成人志願者に酒石酸ゾルピデムをプラセボ、ketoconazole、itraconazole  
又は fluconazole と併用投与した時のゾルピデムの薬物速度論的パラメータ

薬物速度論的 パラメータ	ゾルピデム + プラセボ*	ゾルピデム + ketoconazole	ゾルピデム + itraconazole	ゾルピデム + fluconazole
Cmax (ng/mL)	72±35	97±42*	91±38	84±35
Tmax (hr)	1.5±0.7	1.7±1.0	1.8±1.0	1.6±0.7
T <sub>1/2</sub> (hr)	1.86±0.45	2.41±0.52*	1.95±0.38	1.98±0.38
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	254±149	424±242*	335±211	333±208
Cloral (mL/min)	422±191	250±121*	320±156	338±187
平均±S.D., n=12				

\* : P<0.05

注5) Greenblatt, D.J. et al., Clin. Pharmacol. Ther., 64, 661 (1998)

注6) Varhe, A. et al., Clin. Pharm. Ther., 56, 601 (1994)

### ix. Fluoxetine 注7)

健常成人志願者 27 例（平均年齢 23.5 歳）に初日に酒石酸ゾルビデム 10mg を投与し、その後抗うつ剤 fluoxetine 20mg を 16 日間単独投与し、18 日目に酒石酸ゾルビデム 10mg を併用投与した。その結果、ゾルビデムの  $T_{max}$  は fluoxetine の併用により 29% 減少し、fluoxetine によりゾルビデムの吸収が促進された可能性が示唆された。一方、fluoxetine の  $C_{max}$  及び AUC はゾルビデムの併用によりそれぞれ 8 及び 3 % とわずかであるが有意に増加した（表へ-26）。

表へ-26 健常成人志願者に酒石酸ゾルビデムを単独投与又は fluoxetine と併用投与した時、更に fluoxetine を単独投与又は酒石酸ゾルビデムと併用投与した時のゾルビデム及び fluoxetine の薬物速度論的パラメータ

薬物速度論的 パラメータ	ゾルビデム		Fluoxetine	
	ゾルビデム 単独 (初日)	ゾルビデム + fluoxetine (18 日目)	Fluoxetine 単独 (17 日目)	Fluoxetine + ゾルビデム (18 日目)
$C_{max}$ (ng/mL)	88.1±39.5	96.5±36.4	85.4±22.9	92.6±41.6 <sup>†</sup>
$T_{max}$ (hr)	2.4±1.0	1.7±0.5*	7.4±1.6	6.7±1.6
$T_{1/2}$ (hr)	2.5±0.5	2.5±0.5	N.A.	N.A.
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	447±213	433±213	1675±509	1725±535 <sup>†</sup>
$C_{min}$ (ng/mL)	N.A.	N.A.	62.4±21.3	62.8±19.2

平均±S.D., n=27

\* : 初日との間に有意差あり ( $p<0.05$ )

† : 17 日目との間に有意差あり ( $p<0.05$ )

N.A. : 求まらず

### x. Rifampicin 注8)

健常成人女子志願者 8 例（年齢 21~25 歳）に結核治療剤 rifampicin 600mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間投与し、翌日、酒石酸ゾルビデム 20mg を投与した。その結果、rifampicin 投与時におけるゾルビデムの  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  及び  $T_{1/2}$  はプラセボ投与時に比べてそれぞれ 58, 73 及び 33% 有意に低下した。この低下の原因として、rifampicin による CYP3A4 の誘導が考えられた（表へ-27）。

注7) Varhe, A. et al., Clin. Pharm. Ther., 56, 601 (1994)

注8) Piergies, A.A., et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 34, 178 (1996)

表へ-27 健常成人志願者にプラセボ又は rifampicin を 5 日間投与後、酒石酸ゾルビデムを投与した時のゾルビデムの薬物速度論的パラメータ

薬物速度論的パラメータ	プラセボ投与時	Rifampicin 投与時
C <sub>max</sub> (ng/mL)	293±173	117±71*
プラセボ群に対する% (95% CI)	100	42 (28-55)
T <sub>max</sub> (hr)	1.5 (0.5-2)	1.75 (1-3) †
T <sub>1/2</sub> (hr)	2.5±0.6	1.6±0.3*
プラセボ群に対する% (95% CI)	100	67 (55-79)
AUC <sub>0-10</sub> (ng·hr/mL)	1110±402	332±190*
プラセボ群に対する% (95% CI)	100	29 (21-37)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	1202±444	336±190*
プラセボ群に対する% (95% CI)	100	27 (19-36)

平均±S.D., n=8

95% CI : 95%信頼区間

\* : プラセボ群との間に有意差あり (p<0.01)

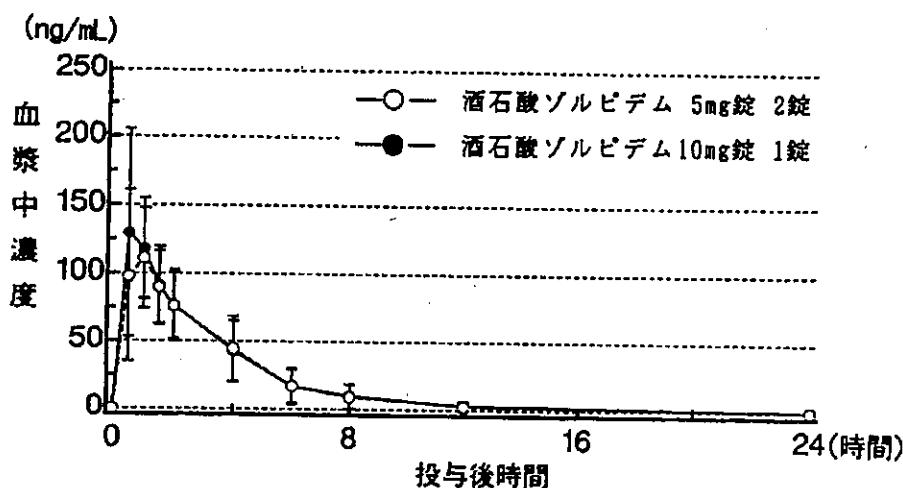
† : Median と幅

#### (4) 乳汁中への移行

外国の成績であるが、授乳中の女性 5 例に酒石酸ゾルビデム錠 20mg を夕食 30 分後に投与した。投与後 3 時間目のゾルビデムの乳汁中／血漿中濃度比は 0.11～0.18、乳汁中排泄率は投与量の 0.004～0.019% であった。投与後 13 時間目の乳汁中ゾルビデム濃度は 0.5ng/mL 以下にまで低下した。

#### 4. 製剤の生物学的同等性

健常成人男子志願者16例（平均年齢21.8歳、平均体重63.0kg）に酒石酸ゾルビデム5mg錠2錠及び酒石酸ゾルビデム10mg錠1錠をクロスオーバー法で空腹時に経口投与し、両製剤の生物学的同等性を検討した。AUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>の平均値の差は20%以内であり有意差は認められなかったが、その精度において生物学的同等性試験に関する基準を満たしていなかった（図へ-11、表へ-28）。



図へ-11 健常成人男子志願者16例に酒石酸ゾルビデム5mg錠2錠及び酒石酸ゾルビデム10mg錠1錠を経口投与した時の血漿中ゾルビデム濃度(平均±S.D.)

表へ-28 酒石酸ゾルビデム5mg錠2錠及び酒石酸ゾルビデム10mg錠1錠の生物学的同等性試験の結果

製剤・解析方法	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	MRT (hr)
酒石酸ゾルビデム5mg錠2錠	418.8±194.9	129.9±48.7	3.11±0.79
酒石酸ゾルビデム10mg錠1錠	437.8±191.2	147.4±60.3	3.04±0.78
平均値の差(%)	4.3	11.9	2.3
分散分析による検定	N.S.	N.S.	N.S.
検出力( $1 - \beta$ )*	0.73	0.51	>0.99
最小検出差(△, %) **	21.9	29.9	9.1
90%信頼区間(%)	-16.4 ≤ δ ≤ 16.4	-27.4 ≤ δ ≤ 27.4	-7.2 ≤ δ ≤ 7.2

平均±S.D., n=16, N.S. : P > 0.05 (分散分析)  
\*: α = 0.1, Δ = 0.2 \*\* : α = 0.1, 1 - β = 0.8

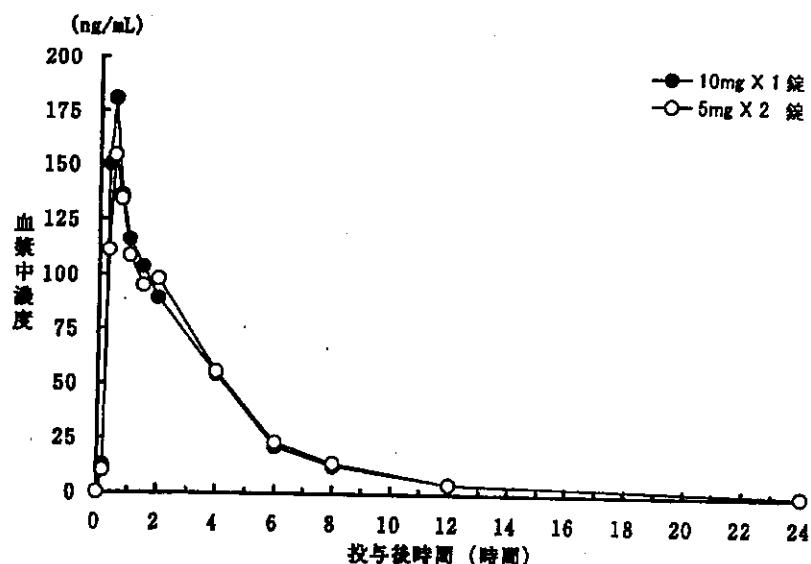
以上の成績に関して検討を加えた結果、採血時点が適切でなくCmaxが正確に捉えられていないこと、検出力がAUC<sub>0-24h</sub>、Cmaxとも生物学的同等性に関するガイドライン（昭和55年5月30日薬審718号、以下、「ガイドライン」）の基準（0.8以上が望ましい）に達していないことから、本薬5mg錠2錠と10mg錠1錠の生物学的同等性試験の追加試験を実施した。

追加試験では、前回の成績を参考にCmaxを正確に捉える為に投与後10、20、45分の採血時点を追加設定し、被験者数24名で1群12名のクロスオーバー法により「ガイドライン」に従い実施した。

解析は被験者本人の自己都合による辞退のため標準製剤（10mg錠）を投与されなかつた1名を除外し23名で行った。

両製剤の血漿中未変化体濃度推移を図へ-12に、解析結果を表へ-29に示した。追加試験では、Cmaxは全例において適切に捉えられ、その結果、AUC<sub>0-24h</sub>、Cmaxともに平均値の差が20%以内であり、分散分析による検定で有意差は認められなかった。検出力についてはAUC<sub>0-24h</sub>は0.9以上と極めて高かったが、Cmaxについては0.66と前回の0.51より向上したものとされる0.8に満たない結果であった。

これらの追加試験成績について「ガイドライン」に従い検討を行った。さらに、平成9年12月22日に通知された後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（医薬審487号、以下、「後発医薬品ガイドライン」）及び平成11年8月18日に公表の含量が異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（第2次案）の指針に従い検討を加えた（後述1～3）。



図へ-12 ゾルピデムの5mg錠2錠または10mg錠1錠を健常成人に単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度(平均±S.D., 例数=23)

1. 吸収量のパラメータであるAUC<sub>0-24h</sub>については両製剤間の平均値の差は20%以内であり、有意差はなく、検出力も極めて高く、両製剤間に差がないと判断できる結果であった。一方、吸収速度のパラメータであるCmaxについては、平均値の差は20%以内であり、有意差も認められなかつたが、バラツキが大きく検出力において基準に満たない結果であった。このバラツキの原因は本剤の特性である溶出及び吸収が極めて速いことによる胃内容排出速度の影響、すなわち、生体側の要因による個体内変動の結果と考えられた。したがって、Cmaxの検出力は基準に満たなかったものの、他の解析結果も含めて考えたとき、両製剤間にバイオアベイラビリティの差がないと判断できると考えた。

表へー29 ゾルビデム 5mg錠及び10mg錠の生物学的同等性試験解析結果

製剤・解析方法	例数	Cmax(ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
ゾルビデム 5mg錠 Lot. 700982K (試験製剤)	23	189.34±62.93	532.7±240.7
ゾルビデム 10mg錠 Lot. 701082K (標準製剤)	23	210.01±80.98	529.1±224.5
平均値の差 (%)	-	-9.8	0.7
分散分析による検定	-	N.S.	N.S.
検出力(1-β) <sup>1)</sup>	-	0.660	> 0.9
最小検出差(△, %) <sup>2)</sup>	-	24.1	13.0
90%信頼区間(%)	-	-26.00~6.31	-8.04~9.41

平均±S.D., n=23, N.S. : P>0.05(分散分析)

1) α=0.1, △=0.2

2) α=0.1, 1-β=0.8

2. 「後発医薬品ガイドライン」では本薬のように生体側の要因によるバラツキ(個体内変動)が考えられる経口固体医薬品の場合には、溶出試験を取り入れて評価する考えが取り入れられている<sup>注7)</sup>。今回の試験成績を後発医薬品ガイドラインに準じて評価すると、例数が20名以上あり、パラメータのAUC<sub>0-24h</sub>, Cmaxの対数値の平均値の差がそれぞれ0.003, -0.038でlog(0.9)~log(1.11) (= -0.0458~0.0458) 以内である(表へー30)。したがって、試験製剤及び標準製剤である5mg錠及び10mg錠の溶出挙動が同じであれば生物学的に同等に該当すると判定できる成績であった。後発医薬品ガイドラインに従った本薬の溶出試験成績(図へー13)から5mg錠と10mg錠の溶出挙動は両製剤とも規定の条件下で溶出したことから同等となる。

注7) 緒方宏泰ら、医薬品研究、29, 818 (1998)

表へー30 ゾルビデム 5mg錠及び10mg錠の生物学的同等性試験結果の  
対数変換値での解析

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)
平均値の差	-0.038	0.003
分散分析による検定	N.S.	N.S.
検出力(1 - $\beta$ ) <sup>1)</sup>	0.497	> 0.9
90%信頼区間	-0.1188~0.0425	-0.03005~0.03528

N.S. : P>0.10(分散分析)

1)  $\alpha = 0.1$ ,  $\Delta = 0.2$

log0.8=-0.0969, log1.25=0.0969, log0.9=-0.0458, log1.11=0.0458

3. 生物学的同等性試験ガイドラインについては、今般、含量が異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（第2次案、医薬審1333号）が平成11年8月18日に公表されている。本ガイドライン（案）によれば、本薬5mg錠と10mg錠の処方変更の水準はA水準に相当する変更に該当し  
，溶出挙動が同等であるため，本剤はヒトにおける生物学的同等性試験を実施することなく溶出試験成績で生物学的に同等とみなせる錠剤に相当する。

以上の検討より、本薬5mg錠2錠と10mg錠1錠は生物学的に同等と判断して問題ないと考えられた。

図へー13 各試験条件における平均溶出曲線