

衛 研 発 第 2 7 0 3 号
平 成 1 2 年 7 月 1 9 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

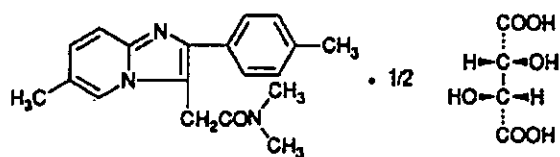
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名]	酒石酸ゾルピデム、マイスリー、同錠 5 mg、同錠 10 mg
[一般名]	酒石酸ゾルピデム
[申請者名]	藤沢薬品工業株式会社、藤沢サンテラボ株式会社（現 藤沢サノ フィ・サンテラボ株式会社）、サンテラボ薬品株式会社（現 サノ フィ・サンテラボ株式会社）
[申請年月日]	平成 5 年 1 月 11 日、平成 7 年 11 月 10 日
[剤型・含量]	1 錠中酒石酸ゾルピデムとして 5 mg、及び 10 mg を含有する製 剤
[申請区分]	医療用医薬品(1)（新有効成分含有医薬品）
[化学構造]	別紙
[審査担当部]	審査第二部
[調査会]	新医薬品第三調査会

別紙



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*]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

審査結果

平成12年7月18日

[販売名] 酒石酸ゾルピデム、マイスリー、同錠5mg、同錠10mg
[一般名] 酒石酸ゾルピデム
[申請者名] 藤沢薬品工業株式会社、藤沢サンテラボ株式会社（現 藤沢サノフイ・サンテラボ株式会社）、サンテラボ薬品株式会社（現 サノフイ・サンテラボ株式会社）
[申請年月日] 平成5年1月11日、平成7年11月10日

[審査結果]

本品目はイミダゾピリジン構造を有する非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であり、今回の承認申請資料から、精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症に対して有効性・安全性が示されたと判断する。一方、精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症に対しては有効性が証明できなかったことから、申請者は申請時に「不眠症」とされていた効能・効果について変更を行っている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）

[用法・用量]

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

審査報告 (1)

平成 12 年 2 月 22 日

1. 品目の概要

- [販売名] 酒石酸ゾルピデム、マイスリー、同錠 5mg、同錠 10mg
[一般名] 酒石酸ゾルピデム
[申請者名] 藤沢薬品工業株式会社、藤沢サンテラボ株式会社、
サンテラボ薬品株式会社（現 サノフィ・サンテラボ株式会社）
[申請年月日] 平成 5 年 1 月 11 日、平成 7 年 11 月 10 日
[剤型・含量] 1 錠中酒石酸ゾルピデムとして 5mg、及び 10mg を含有する製剤
[申請時効能・効果]
不眠症
[申請時用法・用量]

通常、成人には酒石酸ゾルピデムとして 1 日 1 回 10mg を就寝直前経口投与する。ただし、年齢、症状、疾患等により適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 15mg とする。なお、高齢者には 1 日 1 回 5mg から投与を開始し、10mg を越えないこととする。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

(本品目については、審査センターにおいて審査がなされているほか、多くの部分については新医薬品第三調査会で審議されている。)

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は 1979 年よりフランス Synthelabo Recherche 社（現 Sanofi-Synthelabo 社）において、 ω 受容体のサブタイプ ω_1 に選択的に作用するイミダゾピリジン構造を有する非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として開発が開始された。

本邦では藤沢薬品工業（株）とサンテラボ薬品（株）の共同開発として開始され、さらに藤沢サンテラボ（株）の 3 社により開発され、今回、サンテラボ薬品（株）及び藤沢サンテラボ（株）による原薬輸入承認申請、藤沢薬品工業（株）による原薬輸入及び製剤製造承認申請がなされたものである。

外国では、「不眠症の短期治療」等を効能・効果としてフランス、米国、イギリス、ドイツを始め 77 カ国（1999.10 現在）で発売されている。

なお、本薬の申請は「不眠症」を効能・効果として平成 5 年 1 月 11 日になされたが、平成 5 年第 19 回新医薬品第三調査会（平成 5 年 12 月 24 日開催）において「提出された臨床試験成績では本薬の臨床的位置付けを明かにし、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」との見解が出された。これに対して申請者は、精神疾患患者では短時間型睡眠薬の有効性は十分ではないと判断し、効能・効果を「不眠

症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）」とした上で、ゾピクロンとの二重盲検比較試験及び健康成人を対象としたゾピクロンとの臨床薬理試験2試験の計3試験を追加試験として実施し、その結果を踏まえて平成 年 月 日に調査会見解及びその他指示事項等に対する回答が提出された（調査会見解及び効能・効果変更等の詳細については臨床の項を参照すること）。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

調査会は原薬の規格及び試験方法に関して、原薬が であることの規格への反映、 の本質と原薬の持つ特性から本薬中のゾルピデム塩基と酒石酸の量的関係について医薬品としての品質の恒常性の担保、

の物性についてその違いが本薬の有効性、安全性に影響を及ぼす可能性の有無等について指摘した。これに対し申請者は、 を採用するとともに類縁物質の規格値を

と変更すること、恒常性の確認のために

原薬について酒石酸含量を測定しその恒常性を確認しこれを資料 に盛り込むことを回答している。

ハ. 安定性に関する資料

調査会は原薬及び製剤の安定性試験に関して、

の間におけるゾルピデムと酒石酸塩の割合の変動について、苛酷試験と長期保存試験での赤外吸収スペクトル測定方法に関し、各試験における水分量の変化と赤外吸収スペクトルの変化の相関について、及び安定性試験の結果から、原薬の確認試験には安定性試験に用いた赤外吸収スペクトル測定法を用いることが望ましいことを指摘した。これに対し申請者は、原薬及び製剤を長期保存（48カ月）した試料についてゾルピデム塩基に対する酒石酸の割合を測定し一定に保たれていることを確認したこと、各試験における水分含量と赤外吸収スペクトルは相関性がないこと、及び

とともに資料 を変更する旨回答されている。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、ラット及びサルを用いて経口あるいは腹腔内投与により実施された。ラット経口投与の LD₅₀ 値は雄で 695mg/kg、雌で 1030mg/kg、腹腔内投与では、雄で 610mg/kg、雌で 580mg/kg、サル経口投与の概略の致死量は雌雄共に 2000mg/kg 以上と推察された。

亜急性及び慢性毒性試験はラット及びサルを用いて経口投与により実施された。ラット 13週間投与では 31mg/kg/日以上以上の投与群に肝臓の体重比重量増加等、ラット 52週間投与では 31mg/kg/日以上以上の投与群に摂餌効率の低下等が認められ、サル 52週間投与では 156mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬に関係すると思われる毒性所見がみられなか

ったため、無毒性量はそれぞれ 6mg/kg/日、6mg/kg/日、156mg/kg/日<と推察された。なお、サル 13 週間投与試験では、156mg/kg/日（最高投与量）投与群に死亡例が 1 例みられたが、血液検査及び病理組織検査で死因が特定できなかったため、無毒性量は 156mg/kg/日<と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット繁殖試験（Seg. I）では、親動物の一般毒性について雄親動物 25mg/kg/日及び雌親動物 5mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制が、親動物の生殖・繁殖能について雌親動物 125mg/kg/日（最高投与量）投与群に正常周期動物数の減少等が、F₁ 出生児について 125mg/kg/日（最高投与量）投与群に活動度の低下等が認められ、F₁ 胎児及び F₂ 世代児については本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は、一般毒性で雄 5mg/kg/日、雌<5mg/kg/日、生殖・繁殖能で雄>125mg/kg/日、雌 25mg/kg/日、F₁ 胎児で>125mg/kg/日、F₁ 出生児で 25mg/kg/日、F₂ 世代児で>125mg/kg/日と推察された。ラット胎児器官形成期投与（Seg. II）では、母動物の一般毒性について 5mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制等が認められ、生殖機能及び F₁ 出生児について 125mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められず、F₁ 胎児について 5mg/kg/日以上投与群に生存胎児体重の減少が認められたため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 1mg/kg/日、生殖機能で>125mg/kg/日、F₁ 胎児で 1mg/kg/日、F₁ 出生児で>125mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験では、20mg/kg/日（最高投与量）投与群で母動物に体重増加抑制等が認められたが、胎児には本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 5mg/kg/日、胎児で 20mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）では、25mg/kg/日以上投与群で母動物に不活性な乳腺組織が、出生児 F₁ では 125mg/kg/日（最高投与量）投与群に出生児数の減少等が認められたため、無毒性量は、母動物で 5mg/kg/日、出生児 F₁ で 25mg/kg/日と推察された。

依存性試験は、サルを用いて経口投与により実施され、本薬はトリアゾラムと同程度の身体依存性及びトリアゾラムやニトラゼパムと同程度の精神依存性を有すると考えられた。

抗原性試験は、モルモット及びマウスを用いて実施され、本薬に特異的な抗体が産生される可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞株を用いた前進突然変異試験、ヒトの培養リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験、ヒト細胞株を用いた不定期 DNA 合成誘発試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いものと考えられた。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施され、本薬ががん原性を有する可能性は低いと考えられた。

類縁物質及び代謝物の毒性を評価するため、マウス腹腔内投与による急性毒性試験が実施され、それらの毒性は本薬と同等かあるいは低いと考えられた。

調査会では、ラット急性経口投与毒性試験でみられた性差についての説明を求めた。申請者は急性毒性試験を追加実施し、その結果 LD₅₀ 値は雄 684mg/kg、雌 956mg/kg と推察されたが、症状発現の経過等を考慮すると本試験における性差の毒性学的意義は乏しいと回答した。また、亜急性及び慢性毒性試験について、ラットでみられた肝臓あるいは副腎重量の増加及びラットとサル毒性所見の種差について説明を求めた。申請者は、肝臓重量の増加は薬物代謝酵素の誘導に、副腎重量の増加は投薬によるストレスに起因するものと、種差については、特に両種間の 156mg/kg/日（最高投与量）投与群における死亡例の有無に着目し、最少有効血中濃度と TK パラメータを比較することにより中枢への作用強度の違いが種差となって現れたものと回答した。さらに調査会は、ウサギ Seg. II 試験について、母動物の生殖能に対する本薬の影響を判断することはできないとの理由から、関連する記載事項の削除を求めた。これに対し、申請者は、評価の検出力を上げるため 1 群匹数及び検査項目を増やした追加試験を実施した。その結果、20mg/kg/日投与群の母動物に流・早産各 1 例がみられたため、母動物の生殖能に対する本薬の無毒性量を 5mg/kg/日と推察した。また、生殖発生毒性試験におけるラット Seg. I、Seg. III 及びウサギ Seg. II 試験について、親動物の摂餌量を測定しなかったことについて説明を求めたが、申請者は、当該試験は海外で実施されたものであり、実施国の本試験ガイドラインでは、摂餌量の測定を求めていなかったためであるとし、国内で追加実施したウサギ Seg. II 試験及び亜急性毒性試験の結果から、親動物の摂餌量への影響を予測し得ると回答している。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬は、サル(3.2mg/kg 以上、i.v.)で催眠作用を示し、脳波は高振幅徐波化し、徐波睡眠パターンとなった。作用は速やかに出現し、作用持続は短い。人工呼吸下、不動化したネコ(0.1~0.32mg/kg 以上、i.v.)及びラット(0.1mg/kg 以上、i.p.、0.3~1mg/kg、p.o.)では徐波睡眠を発現した。覚醒ネコ(1~10mg/kg、p.o.)では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が、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いとしている。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、徐波睡眠時間を増やしたが、REM 睡眠時間には影響していない。なお、本薬のラットでの催眠作用がベンゾジアゼピン(BZD)受容体拮抗剤(Ro 15-1788)で抑制されることを確認している。

その他の中枢神経系に対する作用として、本薬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(ED₅₀: 8.4mg/kg、p.o.)は、他の作用に比べて比較的低用量で現われている。なお一般薬理試験において、本薬がネコの脊髄反射に影響しないとされている。本薬は、ラット(1mg/kg 以上、i.p.)で抗不安作用を、サル(3.2mg/kg、i.v.)で威嚇・攻撃行動を、嗅球摘出ラット(10mg/kg 以上、i.p.)で muricide 行動を、マウス(3.2mg/kg 以上、p.o.)では fighting 行動をそれぞれ抑制し、馴化作用を示した。更に、マウス(2.0mg/kg 以上、i.p.)において学習・記憶の獲得を抑制した。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、本薬による鎮静作用及び抗痙攣作用について耐性発現は弱いものであることが示された。

ω_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本薬の K_i 値(約14nM)は、 ω_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が高かったことから、本薬は中枢 BZD 受容体サブタイプである ω_1 受容体に対して選択的な親和性を持つことが示された。一方、末梢 BZD(ω_3)受容体が存在する腎臓での親和性(IC_{50} :1900nM)は低かった。ラット脳スライスを用いたオートラジオグラフィーで 3H -本薬は、大脳皮質第4層、嗅球及び小脳など ω_1 受容体に富むとされる部位に多く分布した。本薬の大脳皮質膜分画への結合は GABA 存在下で増大され、本薬が 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、 3H -本薬の ω_1 受容体に対する親和性及び GABA による ω_1 受容体結合増加作用に対しても影響を及ぼさなかった。

相互作用について、本薬はバルビツール酸系薬物の睡眠・麻酔作用を増強し、アルコールとの併用により筋弛緩作用において相加作用が認められたが、イミプラミンとの間に相互作用はみられていない。

代謝物及び類縁物質の薬理作用について、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 VI 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。

本薬の作用と血中濃度との関係は、本薬がサル、ラット及びマウスの静脈内、経口、腹腔内投与において、ほぼ同じ血中レベルで作用を発現しているものと推察している。これらの濃度は ω_1 受容体への親和性(約14nM)に相当した。

調査会では、マウス及びラットにおける本薬の50%催眠用量を算出し、鎮静作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用や抗不安作用等の50%有効用量との比を算出して本薬及び比較薬の特徴について説明することを求めた。申請者は、本薬、ゾピクロン及びトリアゾラムについて、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、その他の作用は ED_{50} 値を示した。催眠作用と各薬理作用を相対比較値で表すと、本薬及びゾピクロンでは、催眠作用がその他の作用に比べて選択的に発現されたが、トリアゾラムでは全ての作用がほぼ同等に発現された。また、本薬はゾピクロンとは質的に異なる睡眠を誘発し、マウスへの反復投与試験では耐性の発現が低いという特徴を示した。受容体結合試験において、睡眠と関係するとされる ω_1 受容体に対する選択性 (ω_2/ω_1 及び $\alpha_5\beta_2\gamma_2/\alpha_1\beta_2\gamma_2$) は本薬で最も高く、トリアゾラムで最も低かった。以上の説明を踏まえ、本薬の比較薬に対する特徴は、 ω_1 受容体への選択的な作用に起因するものと考えたとの回答が提出され、概要の該当箇所が修正されている。

また、調査会では、本薬が麻酔及び無麻酔イヌの呼吸や心拍数に影響を与えることから、その作用機序及び臨床上の安全性について説明することを求めた。申請者は、麻酔イヌにおける呼吸・循環器系への抑制作用は、GABA 受容体に対する麻酔薬の作用を本薬が増強したことによると考えており、無麻酔イヌにおける心拍数の増加は脱抑制によると考える

との回答を提出している。安全性については、麻酔薬との併用及び呼吸機能の高度な低下が認められる患者への投与について、使用上の注意に明記し注意喚起をはかることとしている旨の回答が提出されている。

更に、調査会では、本薬とイミプラミン、テオフィリン及びアスピリンとの相互作用を検討した理由を に記載するよう求めたところ、海外で実施された相互作用試験も含めて、薬力学的及び薬物動態学的相互作用に関する検討結果が整理され、薬理、薬物動態並びに安全性に関して、 の該当箇所に追加記載がなされている。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 動物における成績

本薬の薬物動態はラット及びサルを用い、¹⁴C 標識体及び非標識体の投与により検討された。

ラット及びサルに本薬 3.29mg/kg を静脈内投与後、血漿中濃度は二相性の消失を示し最終相の半減期は 1.11 及び 3.39 時間であった。経口投与後のバイオアベイラビリティは、ラットで 45.8%、サルで 16.4%であった。

ラットに ¹⁴C 標識体 3.29mg/kg を単回投与 30 分後、肝臓、腎臓、副腎、膀胱及び消化管には血漿中より高濃度の放射能が分布し、脳中には血漿中の約 14%の放射能が認められた。1 日 1 回 28 日間反復投与により、肝臓、腎臓、皮膚及び消化管で血漿中より高濃度の放射能が認められたが、最終投与後 70 日目には、放射能は全ての組織から消失した。妊娠ラットに ¹⁴C 標識体の投与後 30 分には、母体血漿中放射能濃度の 1/3 程度の放射能が胎児に分布した。ラット及びサルにおける本薬の蛋白結合率 (in vitro、50~5000ng/mL) は 86.6~86.9 及び 92.4~93.9%であり、血球移行率は 31.6~36.1 及び 30.8~36.6%であった。

本薬のラット、サル及びヒトにおける主代謝経路は、フェニル基上のメチル基が水酸化された M-III、更にカルボン酸代謝物 M-I に至る経路であり、血漿、尿及び糞中主代謝物は M-I であった。ラットへの 1 日 1 回 28 日間反復経口投与において血漿、尿及び糞中代謝物のプロファイルは変化せず、また、0.5~50mg/kg 1 日 1 回 7 又は 14 日間反復投与後の肝薬物代謝酵素系への影響は少ないと考えられた。ヒト肝ミクロゾーム及び cDNA 発現系を用いた試験から、ヒトにおける本薬の M-III への代謝には 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。

ラットに ¹⁴C 標識体 3.29mg/kg を静脈内又は経口投与した時、尿中には投与放射能の 20.0~26.2%、糞中には 72.2~77.8%が排泄され、1 日 1 回 28 日間反復経口投与においても変化しなかった。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り、一部消化管から再吸収されると考えられた。サルでは、投与放射能の 37.9~46.5%が尿中に、35.1

～49.8%が糞中に排泄された。

2. ヒトにおける成績

本薬のヒトにおける薬物動態は、健康成人及び患者（不眠症高齢患者、慢性肝機能障害及び慢性腎機能障害患者）において検討された。

健康成人男子に本薬 2.5、5、7.5 及び 10mg 錠を空腹時経口投与した時、 T_{max} は 0.7～0.9 時間、消失半減期は 1.78～2.30 時間であった。 C_{max} と AUC における個人差は大きかった。本薬 10mg を朝食後投与した時、 T_{max} は 1.8 時間であったが、 C_{max} 及び AUC は空腹時投与と比較して大きな差はなかった。健康成人男子への経口投与（10mg）及び静脈内投与（8mg）から求めたバイオアベイラビリティは 66.6%であった（海外データ）。ヒトに ^{14}C 標識体 20mg を経口投与した時、尿及び糞中排泄率は、投与放射能の 55.8、36.5%であった。本薬 10mg の 1 日 1 回反復経口投与における投与初日と 7 日目の血漿及び尿中薬物動態に差は認められなかった。ヒトにおける本薬の血漿蛋白結合率（in vitro、50～5000ng/mL 及び in vivo）は 95.2～96.3%であり、主結合蛋白はアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白であった。血球移行率は 17.5～18.5%であった。

不眠症高齢患者（67～80 歳）に本薬 5 mg を経口投与した時、健康成人（25～45 歳）の成績に比べ、 C_{max} は 2.1 倍、 T_{max} は 1.8 倍、半減期は 2.2 倍及び AUC は 5.1 倍大きい値を示した。慢性肝機能障害を有する患者への経口投与時（20mg）、健康成人での成績と比較して C_{max} は 2.0 倍、AUC は 5.3 倍高く、慢性腎障害患者への静脈内投与時（10mg）、分布容量が 1.3 倍有意に増加した（海外データ）。健康成人男子への 20mg 1 日 1 回 15 日間反復投与時、本薬及び反復投与前後のアンチピリンの消失半減期は変化しなかった（海外データ）。

薬物相互作用試験は、海外において健康成人を対象に実施された。本薬 5mg とケトコナゾール 200mg、イトラコナゾール 100mg 又はフルコナゾール 100mg の併用試験において、ケトコナゾール併用投与時のみ本薬の C_{max} が 35%、AUC が 67%、半減期が 30% 有意に増加した。本薬 20mg とイミプラミン 75mg の併用試験では、イミプラミンの C_{max} が 20% 低下した。リファンピシン 600mg を反復投与後に本薬 20mg を投与した時、本薬の C_{max} 、AUC 及び半減期は、プラセボ投与時の成績と比較してそれぞれ 58、73 及び 33% 有意に低下した。一方、本薬 10 又は 20mg とシメチジン 1g、ラニチジン 300mg、ハロペリドール 2mg、クロルプロマジン 50mg、アルコール、ジゴキシン 0.25mg 又はワルファリン 8 mg（初回投与量）との併用試験において、本薬及び併用薬の血漿中濃度及びワルファリンの薬理効果に変化は認められなかった。

健康成人男子（16例）に本薬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、AUC及び C_{max} の検出力は生物学的同等性に関するガイドライ

ンの基準を満たしていなかった。

調査会では、本薬の生物学的同等性試験について基準を満たすデータを提出することを求めた。申請者は追加試験を実施し、その成績が提出されている。追加試験においても、 C_{max} の検出力が基準に満たなかった。申請者は、 C_{max} の検出力が基準に満たなかった原因は、溶出及び吸収が極めて速いという本製剤の特性に及ぼす生体側の要因による個体内変動の結果と考えており、追加試験成績について「生物学的同等性ガイドライン」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「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)」の判定基準に従って検討した結果、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るとの回答が提出されている。以上の回答を踏まえ、溶出試験成績の追加記載も含めて が修正されている。また、調査会では、本薬経口投与後のラットにおける未変化体及び代謝物M-1のAUCが等しいにもかかわらず、尿中排泄率に大きな差が見られている点について説明を求めたところ、未変化体と代謝物の腎クリアランスが異なるためであり、その原因として化合物の脂溶性の差によると考えるとの回答が提出されている。更に、調査会では、ラットにおける初回通過効果及びサルにおける半減期の算出方法についての説明を求め、 中の記載が修正されている。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本薬は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がなされた。精神科領域の不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症）において、ニトラゼパム5mgに対し睡眠症状全般改善度で同等性（非劣性）が示せなかったこと、及び一般の不眠症（躁うつ病及び精神分裂病に伴う不眠症以外の不眠症）ではニトラゼパム5mgとの同等性（非劣性）が検証されたものの、トリアゾラム0.25mgとの比較において睡眠症状全般改善度、概括安全度が本薬で低く、同等性（非劣性）を検証できていなかったことから、1995年6月の調査会において、本薬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。この見解を受けて申請者は、短時間型睡眠剤の有効性プロファイルを考慮すると、本薬の適応は「不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）」とするのが妥当と判断し、ゾピクロン7.5mgとの二重盲検比較試験、ゾピクロン7.5mgとの臨床薬理試験（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）を追加実施した。

第I相試験は健康成人男子24名を対象に2.5~15mgの単回投与、及び18名を対象に10mg又は15mgの7日間連続投与が行われた。臨床検査成績は中性脂肪の軽度増加が4例認められたほか、特記すべきことはなかった。片足立ち時間の短縮、心理作業検査で作業能率の低下が2.5~10mgの各投与後みられたが、これらは薬効に基づくものと判断された。

前期第II相試験として、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症）の患者113例を対象に、1日1回5~10mgから投与開

始し、効果が不十分で安全性に問題がない場合は、最高 1 回 15mg まで増量可能とする投与期間 14 日間の漸増法オープン試験が実施された。その結果、一定用量例では本剤 5mg、7.5mg、10mg 投与例の睡眠症状全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は 61.0%(25/41)、60.0%(6/10)、54.5%(6/11)とほぼ同じであったが、15mg の投与例の改善率は 33.3%(2/6)と低率であり、これは重症例が多く含まれていたためと判断された。漸増例では、7.5mg 投与開始例、10mg 投与開始例においては、増量により改善率が上昇したが 5mg 投与開始例では一定の傾向は認められなかった。概括安全度では、113 例中「重大な問題あり」とされた 2 例は副作用として記憶障害の悪化・錯乱・眠気・めまい・頭痛・疲労を呈した 1 例、及び頭痛・頭重感・腹痛・悪心を呈した 1 例であった。「問題あり」は 2 例、「やや問題あり」は 4 例で、内容は「重大な問題あり」で出現したものと同様であった。

また、精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症に対しての検討に先立って行われた前期第Ⅱ相試験として、38 例の不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症）患者に対し、1 日 1 回 5mg から開始し、安全性に問題ない場合は、1 回 7.5mg、10mg へ漸増する投与期間 7～21 日間のオープン試験が実施された。睡眠症状全般改善度から本剤 1 回 5～15mg 投与で有効であることが示された。概括安全度では「やや問題あり」が 38 例中 2 例であった。

後期第Ⅱ相試験として、二重盲検試験と 3 用量オープン試験の二つの用量検索試験が実施された。二重盲検群間比較試験として、不眠を主訴とし、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症）患者を対象に、プラセボ群 50 例、本薬 5mg 群 52 例、10mg 群 51 例、15mg 群 52 例に対し 14 日間投与の試験が行われた。睡眠症状全般改善度（「中等度改善」以上）は、プラセボ群 27.8%(10/36)、5mg 群 52.6%(20/38)、10mg 群 60.0%(24/40)、15mg 群 55.3%(21/38)であり、プラセボ群に対し、いずれの本薬投与群も有意に優っていた（プラセボ群を対照とした Dunnett 型多重比較）。概括安全度（「安全である」又は「問題なし」）はいずれの群も 80%前後であり、有意差はみられなかった。有用度（「有用」以上）はプラセボ群 27.8%(10/36)、5mg 群 50.0%(19/38)、10mg 群 55.0%(22/40)、15mg 群 44.7%(17/38)であった。臨床検査値異常は 4 群の間で大きな差異は認められなかった。副作用発現率はプラセボ群で 14.6%、本薬 5mg 群で 12.0%、10mg 群で 14.9%、15mg 群で 16.0%であり、また内容は眠気の悪化、残眠感、ふらつき、めまい、悪夢、頭痛、悪心、腹痛、口渇、倦怠感などであった。

有効性、安全性、並びに臨床用量の検討を目的とする後期第Ⅱ相オープン試験として、5mg、10mg、15mg の 3 用量群間比較試験が行われた。総投与 110 例の中、併用薬規定違反により 4 例が有効性及び有用性解析対象より除外された。睡眠症状全般改善度（「中等度改善」以上）は、5mg 群 69.2%(27/39)、10mg 群 77.8%(28/36)、15mg 群 80.6%(25/31)であり、概括安全度は、「安全ではない」が 2 例、「安全性に問題がある」が 2 例であった。有用度（「有用」以上）は、5mg 群 66.7%(26/39)、10mg 群 75.0%(27/36)、15mg 群 74.2%(23/31)であった。副作用発現率は 5mg 群で 14.6%、10mg 群で 7.9%、15mg 群で 6.5%であり、また内容は眠気の悪化、残眠感、ふらつき、頭痛、悪心、嘔気、倦怠感などであった。臨

床検査値異常は、10mg 群の 1 例で、軽度の GOT、GPT、LDH の上昇が認められた。

ニトラゼパムを対照とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験は、常時睡眠薬の投与を必要とする不眠症患者（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症）を対象に本薬 10mg、対照薬 5mg を 1 日 1 回 14 日間投与で行われた。なお、この試験は、167 例に投与されたが、プロトコール不遵守が多く、有効性・有用性解析対象例は、本薬群 64 例、対照薬群 67 例、安全性解析対象例はそれぞれ 79 例、80 例であった。睡眠症状全般改善度（「中等度改善」以上）は本薬群 65.6%(42/64)、対照薬群 52.2%(35/67)であり、改善率の差の 90% 信頼区間は -2.2~28.9%であり $\Delta = 10\%$ としたときの同等性（非劣性）が検証された。なお、患者背景因子で最も不均衡の影響が大きい「今回の睡眠障害の期間」を直接標準化法で補正した解析でも同様に本薬群の対照薬群に対する同等性（非劣性）は検証された。概括安全度で「安全性に問題がある」は本薬群で 6 例、対照薬群で 4 例、「安全でない」は本薬群で 3 例、対照薬群で 2 例であった。有用度（「有用」以上）では本薬群で 62.5%(40/64)、対照薬群で 43.3%(29/67)であった。副作用発現率は本薬群で 16.5%(13/79)、対照薬群で 18.8%(15/80)であった。内容は、両群とも眠気の悪化、残眠感、記憶障害、ふらつき、頭痛、悪心、嘔気、倦怠感などであった。臨床検査異常値は、対照薬群 43 例中 1 例に軽度の GOT、GPT、 γ -GTP の異常が認められた。

トリアゾラムを対照とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験は、常時睡眠薬を必要とする不眠症患者（精神分裂病及び躁うつ病以外の不眠症）148 例を対象に行われた。睡眠症状全般改善度（「中等度改善」以上）は、本薬群 63.5%(40/63)、対照薬群 75.0%(51/68)、改善率の差の 90% 信頼区間は -26.2~3.2%であり、 $\Delta = 10\%$ とした本薬群の対照薬群に対する同等性（非劣性）は証明されなかった。概括安全度は、「安全性に問題がある」は本薬群で 2 例、対照薬群で 1 例であり、「安全でない」は本薬群で 1 例、対照薬群で 1 例であった。有用度（「有用」以上）は本薬群で 63.5%(40/63)、対照薬群で 75.0%(51/68)であった。副作用は本薬群で 7 例、対照薬群で 3 例認められた。本薬群の 1 例で複視が出現したが、服薬中止により改善した。なお本例における複視の発生機序は不明である。臨床検査値異常は、本薬群 52 例中 1 例で好酸球増多（9%）が認められた。申請者は同等性（非劣性）を示せなかったことから、事後解析を行い、原疾患を有さない不眠症の改善率では本薬群と対照薬群ではほぼ変わらないのに対し、心身症、神経症、うつ状態を有する群では本薬群が対照薬群に劣ることを示した。この理由は、本薬は抗不安作用が弱く、一方対照薬は抗不安作用を有するため、原疾患を有する群では、催眠作用以上に抗不安作用が効力を示したと考察している。

ゾピクロンを対照とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験は、週 3 回以上の不眠を有する慢性不眠患者を対象に行われた。睡眠症状全般改善度（「中等度改善」以上）は、本薬群 67.9%(142/209)、対照薬群 61.6%(135/219)であり、本薬群の対照薬群に対する同等性（非劣性）が検証された（ $\Delta = 10\%$ 、90% 信頼区間 -1.7~14.3%、95% 信頼区間 -3.2~15.8%）。概括安全度は、「安全性に問題がある」とされたのが本薬群で 11 例、対照薬群で 7 例であり、「安全ではない」とされたのが本薬群で 5 例、対照薬群で 15 例であった。有用度（「有

用」以上)は本薬群で54.1%(111/205)、対照薬群で50.2%(109/217)であった。副作用は本薬群で31.3%(66/211)、対照薬群で45.3%(102/225)であった。これは対照薬群で苦みの発現が69件と、本薬群の6件に比べ高かったためと考えられた。副作用による中止例は、本薬群14例、対照薬群20例であった。記憶障害は本薬群に2件、対照薬群に3件認められた。臨床検査値異常は本薬群に9例、対照薬群に23例認められた。本薬群9例のうちわけは、軽度のGOT上昇、GPT上昇、 γ -GTP上昇などであった。

一般臨床試験として漸増法オープン試験が不眠症患者27例を対象に行われ、有効性、安全性はこれまでに示された成績とほぼ同様であった。

高齢不眠患者に対する漸増法オープン試験が4試験行われ、いずれもほぼ同一の試験計画で実施されたため、まとめて呈示された。年齢は60歳以上(一部65歳以上)の高齢者67例を対象に、1日1回5mgから開始され、効果が十分でない場合、10mgまたは15mgまで段階的に増量された。睡眠症状全般改善度(「中等度改善」以上)は60.3%(38/63)に認められ、15mgまで増量されたのは3例だけであった。概括安全度は「安全性に問題がある」「安全でない」とされたのが2例ずつあり、内容はふらつき、眠気の悪化、頭痛などであった。臨床検査値異常は、1例に軽度の赤血球数・白血球数・好中球の増加、リンパ球の減少、ALPの上昇が、1例に軽度のLDHの上昇が認められた。

臨床薬理試験として夜間睡眠に及ぼす影響を検討する試験及び記憶機能等に及ぼす影響を検討する試験が実施された。

夜間睡眠に及ぼす影響を検討する試験として4試験が実施され、ポリソムノグラフィーを用いた検討で、本薬はstage2、stageREMには影響を及ぼさず、stage3+4(徐波睡眠)を増加させた。また睡眠の質やリズムを変化させず、反跳現象も認められなかった。

記憶機能に及ぼす影響を検討する試験として二重盲検クロスオーバー試験が2試験実施された。トリアゾラム(0.25mg)、ニトラゼパム(5mg)及びプラセボを対照とした比較試験とゾピクロン7.5mg及びプラセボを対照とした比較試験の結果、眠気度の他覚的指標であるmultiple sleep latency testで服薬1時間後の催眠作用は本薬が最も強かったが、記憶機能検査においてトリアゾラム、ニトラゼパムが服薬翌朝まで影響を及ぼしたのに対し、本薬の影響は認められなかった。気分は、服薬後1時間で本薬はゾピクロンに比べて有意に「やる気が無い」、「無気力である」、「排他的である」「すぐ行動できない」ことが示された。服薬後12時間では本薬はプラセボに比べ有意に「からだがうまく動かない」、「鈍重である」「内向的である」となり、翌朝にも何らかの作用を残していることが示された(Tukeyの多重比較法による時点毎の評価)。

長期投与試験として、常時睡眠薬の投与を必要とする慢性不眠症患者(精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症以外の不眠症)38例を対象とし、5~20mgを1日1回、3~6カ月投与するオープン試験が実施された。治験終了例(12週以上投与例)は32例であった。睡眠症状別全般改善度の改善率(「中等度改善」以上)は2週目以降77.1~83.3%とほぼ同じであり、最終全般改善度の改善率は80.6%(25/31)であり、長期投与による効果の減弱は認められなかった。「安全性に問題がある」とされた例は副作用として各々軽度の錯視、及

び中等度の頭痛・頭重感の悪化が発現し投与中止に至った2例であった。副作用は34例中4例にみられ、内訳は転倒、頭部不快感、頭痛の悪化、頭重感の悪化、ふらつき感、記憶障害、錯視、浮遊感、味覚減退各1件であった。臨床検査値異常変動は、34例中2例にGOT・Al-P上昇1例及びLDH上昇2例がみられ、因果関係はそれぞれ「可能性あり」「判定不能」とされた、概括安全度はそれぞれ「ほぼ安全である」「安全である」とされた。また、依存性については、本薬との因果関係が「疑わしい」とされたものが、投与終了時の服薬体験が34例中1例、耐薬性が34例中2例、継続使用欲求が34例中1例、投与終了後1週目の投与中止後の睡眠障害の悪化が34例中1例であった。

調査会では本薬がベンゾジアゼピン ω_1 受容体選択性が高いことが、ゾピクロン、トリアゾラムなどの他の睡眠導入剤とどのように作用が異なるかについて指摘した。申請者は、他の睡眠導入剤は ω_1 、 ω_2 両受容体に親和性があること、最近 ω 受容体はGABA_A受容体と複合体を形成し、 ω_1 受容体はGABA_Aの $\alpha_1\beta_n\gamma_2$ と複合体を形成しており、脳全体に多いがとりわけ小脳に多く、睡眠、運動、記憶機能の調節、痙攣に関係していると推定されていること、 ω_2 受容体はGABA_Aの $\alpha_2\beta_n\gamma_2$ 、 $\alpha_3\beta_n\gamma_2$ 、 $\alpha_5\beta_n\gamma_2$ と複合体を形成し、大脳辺縁系、線条体、脊髄、海馬に多く発現し、情動、運動、記憶機能の調節、筋弛緩に関連していると推定されている。このため ω_1 受容体選択性である本薬は睡眠・鎮静作用が痙攣抑制作用及び抗不安作用に比べて選択的に発現され、非選択的な作用薬では、これらの作用がほぼ同等に発現されること。睡眠薬として知られる有害事象である学習・記憶に対する抑制作用、筋弛緩作用は、本薬では弱いことが特徴であること。本薬は脳波上 slow wave sleep のいわゆる深い睡眠を誘導するのに対し、ゾピクロンは他のベンゾジアゼピン系薬物と同様に spindle wave sleep のいわゆる浅い睡眠も誘導することが実験的に認められること。臨床薬理試験のポリソムノグラフィでみられたように本薬は徐波睡眠 (stage3+4) を特異的に増やすが、他の睡眠段階に及ぼす影響がゾピクロンよりも少なく、このことは翌日の残遺効果が少ない、自然な型の睡眠を保持する、耐薬性、依存性及び投与中止後の反跳現象を誘導せず安全性が高いことなどが期待できること。また、申請効能から除外された精神分裂病、躁うつ病に伴う不眠症も含めた本薬の全臨床試験成績において、記憶障害が11件認められたが、これらはすべて一過性前健忘で、「服薬してから入眠するまでの出来事を忘れてしまう」あるいは「入眠後何らかの用があって起こされた時の言動を忘れてしまう」のいずれかであり、トリアゾラムで報告されている「翌朝、目が覚めた後数時間の記憶が無い」という型の健忘が認められていないことは、臨床薬理試験での本薬の遺残効果が少ないという結果を反映している可能性が考えられるとの回答がされた。

審査センターは、これらの期待される本薬の特徴が対照薬のゾピクロンに対しての二重盲検試験で明瞭にあらわれているとは言い難いと指摘した。この点について申請者は、これらの特徴は睡眠室試験等の臨床薬理試験でしか検討できないものであり、ゾピクロンとの二重盲検試験においては「睡眠症状全般改善度」をエンドポイントとした旨回答し、審査センターはこの回答を了承した。

本薬が精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症に対する有効性が証明されていないことを踏まえて、専門医以外の一般診療科に不眠症の患者が来院した場合、鑑別診断が可能か指摘した。これに対し、申請者は、ゾピクロンとの二重盲検試験は、クリニックを含む内科・心療内科の施設で実施され、プロトコールに規定された対象は、原疾患を有さない不眠症のほか、神経症、心身症、うつ状態の患者であり、このような点を考慮すると、少なくとも不眠症の治療を行っているクリニックにおいては、精神分裂病、躁うつ病患者が来院することも多く、十分な経験を有しており鑑別は可能であると述べた。また、不眠症の治療を専門としない一般内科においても精神病特有の症状から鑑別は可能と考えるとの回答がされた。さらに、効能・効果に関連する使用上の注意に、精神分裂病あるいは躁うつ病に伴う不眠症患者には本薬の有効性は期待できないことを盛り込む旨回答され、審査センターはこれらの回答を了解した。

また、調査会では、睡眠剤が一般的に呼吸抑制を来す可能性があることから、とりわけ高齢者に対する安全性について指摘した。申請者は、当初高齢者の睡眠中の呼吸機能に対して影響を及ぼさないとの回答を行った。これに対して審査センターは、海外での文献報告で本薬服用により SaO_2 が 85%以下に低下する例がみられていることを指摘したところ、適切な回答がなされ、審査センターは了解した。

また、調査会では、薬物代謝酵素について現在までの知見について説明するよう指摘した。申請者は、CYP3A4 が主たる代謝酵素であるが、CYP1A2 及び CYP2D6 も関与していることが 1995 年に報告され、さらに 1999 年に CYP2C9 及び CYP2C19 も一部関与していることが報告されており、従って本薬は代謝上安全性が高いとの回答がされた。しかしながらゾピクロンとの比較試験では、両群とも肝機能異常値は同程度認められており、今回の臨床試験の範囲では本薬が他の睡眠導入剤に比して肝機能障害の懸念が少ないとは結論できないと審査センターは判断している。なお、提出させた 1991 年 7 月から 1999 年 10 月までの海外での重篤な有害事象報告では、肝機能障害による死亡は 1 件、筋壊死（おそらく横紋筋融解症であると審査センターは判断している。）による死亡は 2 件にとどまっております。世界的なデータから判断すると本薬は重篤な肝機能障害をもたらす可能性は高くはないと考える。

他剤との併用について指摘したところ、ハロペリドール、エタノール、イミプラミン、シメチジン、ラニチジン、クロルプロマジン、ジゴキシン、ワルファリン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、フルオキセチンとの併用のデータを示し、臨床上重要な薬物代謝の変動はみられなかったとの回答がされた。ただし、リファンピシンの併用で本薬の C_{max} 、AUC、 $T_{1/2}$ が有意に低下し、これはリファンピシンによる CYP3A4 の誘導のためと考えられると回答し、審査センターはこれらの回答を了承した。

ゾピクロンとの比較試験で、本薬に消化器系副作用（悪心、腹痛）が、精神神経系副作用では頭痛が多かったことについて審査センターが指摘したところ、申請者は、悪心は中枢性とは考えにくいこと、またイヌには 1mg/kg で 3 匹とも嘔吐が生じたが、サルでは 2000mg/kg でも嘔吐が生じなかったことから、一般論として消化管壁神経叢の 5HT_3 、 5HT_4

受容体に作用して求心性自律神経を経て中枢を刺激する可能性が推察される、かつ、これらの症状はすぐに消失するために特別な対症療法は必要ないとの回答がなされた。頭痛については本薬が動物の大動脈血流を増加させたことから、脳血管も拡張させ、頭痛が生じる可能性が推定されるが十分な根拠はない旨回答し、審査センターは了解した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1)適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本薬は平成5年1月11日申請品目であることから、医薬品機構の適合性調査対象には該当しない。

(2)GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本薬は平成5年1月11日申請品目であることから、医薬品機構のGCP実地調査対象には該当しない。

4. 審査センターとしての総合評価

効能・効果を「不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）」に変更することで本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 12 年 7 月 17 日作成

本品目は新医薬品第三調査会にて審議されていたものであることから、専門協議においては同調査会指示事項等を中心に、主として次の点について検討が行われた。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

サルにおける身体依存性試験 において、退薬症状の程度の評価でサルのせん妄及び幻覚についてはどのような判断により評価したのか説明するよう指摘した。申請者からは、

との回答がなされ、これを了承した。

なお、専門委員から、本薬は第三種向精神薬に指定することが望ましいとの意見が出された。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

健康成人男子における C_{max} 、AUC の個体差が大きい理由、及び国内の成績（資料表へー 8、表へー 10）に比べ海外の成績では個体差が小さいように思われることについて説明するよう指摘した。申請者からは、 C_{max} 、AUC の個体差が大きいことについては本薬の代謝に関与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ており、また、個体差における国内外の差については表示方法の違いによるとの回答がなされ、これを了承した。

その他、チトクローム P450 に関する薬物相互作用について使用上の注意に記載すること、また、高齢者の用法・用量等について薬物動態の観点からの根拠データを添付文書の薬物動態の項に示すよう求め、これらについて適切に対応された。

ト．臨床試験に関する資料

既に多数の睡眠導入剤が臨床現場で使用されていることから本薬の臨床的位置付けについて申請者の意見を求めた。また、海外での有用性（位置付け）についても同様に意見を求めた。さらに、類薬が多数存在する中で、本薬にのみ効能・効果において「精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く」とのしぼりがあることについて見解を求めた。

本薬の臨床的位置付けについて、申請者からは、ゾピクロンを対照薬とした比較試験において有効性は同等であり安全性は有意に優ること、健康成人を対象とした睡眠検査

室試験における睡眠段階に及ぼす影響及び臨床薬理試験における記憶機能に及ぼす影響がゾピクロンやトリアゾラムに比べ少ないとの回答がなされた。また、海外では、現在米国、英国等 77 カ国で承認されており、一過性不眠症あるいは環境性不眠症等のいわゆる一次不眠症に対して主に処方されており、有効性はベンゾジアゼピン系睡眠薬とほぼ同様、安全性は認知機能及び精神運動機能に及ぼす影響が少なく、耐薬性あるいは投与中止後の反跳性不眠あるいは離脱症状がほとんど認められていないとの回答がなされた。効能のしばりについては、精神分裂病及び躁うつ病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、臨床試験においてはこれらの原疾患の鑑別は明確に行われていたこと、短期的には躁うつ病とうつ状態で鑑別困難なケースも存在するがそのような場合には専門医による診断が求められることが回答された。審査センターでは、精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症については今回の臨床試験で十分な有効性が示されなかった以上、効能にしばりを付することはやむを得ないものと判断している。

高齢患者を対象とした薬物動態試験では、健康成人と比較して本薬の AUC が約 5 倍となったことから、審査センターでは、高齢患者では AUC が大きくなる理由について、被験者毎の患者背景及び薬物動態パラメータ等のデータを示した上で、同様な影響がみられた肝機能障害患者における試験成績も踏まえ考察することを求めた。また、高齢者における安全性について海外の情報も踏まえ添付文書に反映するよう指示した。申請者より、本薬は消化管からほぼ完全に吸収された後、主に肝臓のチトクローム P450 により代謝され腎排泄の寄与は無視しうることを、患者背景と薬物動態パラメータに関する検討から、肝機能障害の指標となる臨床検査値と本薬の AUC との間に相関関係は認められなかったこと、また、本薬の代謝に関与する酵素活性に及ぼす加齢の影響を定量的に評価した成績は報告されていない旨回答された。従って、高齢患者と健康成人との間に認められた AUC の差は肝代謝活性の加齢に伴う低下と考えられるが、この肝代謝活性の低下の程度を定量的に推定することは難しいと考えるとの回答がなされた。一方、高齢者に対する安全性に関する情報提供については、高齢者では 1 回 5 mg から開始し、上限は 10 mg とするなど既に用法・用量で対応し、また、使用上の注意においても対応済みであること、資料 から「高齢者について安全性には問題がない」旨の記載を削除するとの回答がなされた。

審査センターはこれらの回答は了承するが、高齢者については市販後調査により安全性・有効性を確認することを指導した。

○用法・用量

審査センターでは、1 日投与量の上限が 10 mg とされた理由について説明を求めた。申請者から、欧米の既承認国等では有効性・安全性の観点から 1 日投与量は 10 mg を超えないこととされたことを考慮し、本邦でも上限を 10 mg としたとの回答を得、これを了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について、申請時の効能・効果及び用法・用量を以下のように変更させた上で承認して差し支えないと判断した。本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当である。原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬には該当せず、また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適当と判断する。なお、本薬は依存性を有するとともに、乱用による保健衛生上の危害を生じるおそれがあることから、厚生省医薬安全局麻薬課により第三種向精神薬に指定することが適切であると判断されている。

[効能・効果]

不眠症（精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）

[用法・用量]

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

平成12年8月25日
医薬安全局審査管理課

審査報告書(2)

[審査品目] 販売名：酒石酸ゾルピデム、マイスリー、同錠5mg、同錠10mg
一般名：酒石酸ゾルピデム

[申請年月日] 平成5年1月11日、平成7年11月10日(輸入及び製造承認申請)

[申請者名] 藤沢薬品工業株式会社、藤沢サンテラボ株式会社(現 藤沢サノフィ・サンテラボ株式会社)、サンテラボ薬品株式会社(現 サノフィ・サンテラボ株式会社)

[審査結果]

用法・用量を「通常、成人には酒石酸ゾルピデムとして1回5~10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。」に改めた上で承認して差し支えない。

(参考)

平成12年8月10日開催の中央薬事審議会医薬品第一特別部会において、類薬の用法・用量の記載及び本品目の試験成績から判断して、かかる用法・用量が適切と判断されたものである。

3. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)の第1の2(1)ウ]に該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
酒石酸ゾルピデム マイスリー マイスリー錠5mg マイスリー錠10mg	藤沢サンテラボ(株) (現藤沢サノファイ・ サンテラボ(株)) サンテラボ薬品(株) (現サノファイ・サン テラボ(株)) 藤沢薬品工業(株)	(+)-N,N,6-トリメチル-2-p-トリピリジン[1,2-a]ピリジン-3-テトラヒド1/2 L- 酒石酸塩 (+)-N,N,6-trimethyl-2-p-tolylimidazo[1,2-a]pyridine-3- acetamide hemi L-tartrate (一般的名称: 酒石酸ゾルピデム zolpidem tartrate) 1錠中、酒石酸ゾルピデムを5mg又は10mg含有する錠剤 効能・効果は 「不眠症(精神分裂病及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)」 (催眠鎮静剤、抗不安剤: 112)	6年	(注2)
規制区分 指定医薬品 要指示医薬品 習慣性医薬品 第三種 向精神薬				

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きの規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法

施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。