

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	アモバン錠7.5：1錠中：ゾピクロン 7.5mg アモバン錠10：1錠中：ゾピクロン 10mg
一般名	和名：ゾピクロン(JAN) 洋名：Zopiclone(JAN, INN)
製造販売承認年月日	承認年月日：1989年(平成元年)3月31日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：1989年(平成元年)5月26日 発売年月日：1989年(平成元年)6月1日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	販売元：日医工株式会社 販売提携：日医工サノフィ株式会社 製造販売元：サノフィ株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

本 I F は 2017 年 3 月 改訂(第 20 版)の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目		9. 容器の材質	10
1. 開発の経緯	1	10. その他	10
2. 製品の特徴及び有用性	1		
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	11
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	11
(2) 洋名	2	(1) 用法及び用量	11
(3) 名称の由来	2	(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	11
2. 一般名	2	3. 臨床成績	11
(1) 和名(命名法)	2	(1) 臨床効果	11
(2) 洋名(命名法)	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
3. 構造式又は示性式	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	12
4. 分子式及び分子量	2	(4) 検証的試験	12
5. 化学名(命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	12
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	12
		4) 患者・病態別試験	12
III. 有効成分に関する項目		(5) 治療的使用	12
1. 有効成分の規制区分	4	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	12
2. 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	12
(1) 外観・性状	4		
(2) 溶解性	4		
(3) 吸湿性	4		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4		
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	5		
(7) その他の主な示性値	5		
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5		
4. 有効成分の確認試験法	6		
5. 有効成分の定量法	6		
IV. 製剤に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 剤形	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(1) 剤形の区別及び性状	7	2. 薬理作用	13
(2) 製剤の物性	7	(1) 作用部位・作用機序	13
(3) 識別コード	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
2. 製剤の組成	7		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7		
(2) 添加物	7		
3. 製剤の各種条件下における安定性	8		
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 溶出試験	10		
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	10		
8. 製剤中の有効成分の定量法	10		
		VII. 薬物動態に関する項目	
		1. 血中濃度の推移・測定法	14
		(1) 治療上有効な血中濃度	14
		(2) 最高血中濃度到達時間	14
		(3) 通常用量での血中濃度	14
		(4) 中毒症状を発現する血中濃度	14
		2. 薬物速度論的パラメータ	15
		(1) 吸収速度定数	15
		(2) バイオアベイラビリティ	15
		(3) 消失速度定数	15
		(4) クリアランス	15
		(5) 分布容積	15
		(6) 血漿蛋白結合率	15
		3. 吸収	15
		4. 分布	16
		(1) 血液-脳関門通過性	16

(2) 胎児への移行性	16	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
(3) 乳汁中への移行性	16	11. 小児等への投与	26
(4) 髄液への移行性	16	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
(5) その他の組織への移行性	16	13. 過量投与	26
5. 代謝	17	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	15. その他の注意	27
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	17	16. その他	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18		
6. 排泄	18	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 排泄部位	18	1. 一般薬理	28
(2) 排泄率	18	2. 毒性	28
(3) 排泄速度	18	(1) 単回投与毒性試験	28
7. 透析等による除去率	18	(2) 反復投与毒性試験	28
(1) 腹膜透析	18	(3) 生殖発生毒性試験	29
(2) 血液透析	18	(4) その他の特殊毒性	29
(3) 直接血液灌流	18		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		X. 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 警告内容とその理由	19	1. 有効期間又は使用期限	30
2. 禁忌内容とその理由	19	2. 貯法・保存条件	30
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	19	3. 薬剤取扱い上の注意点	30
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	19	4. 承認条件	30
5. 慎重投与内容とその理由	20	5. 包装	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	20	6. 同一成分・同効薬	30
7. 相互作用	21	7. 国際誕生年月日	30
(1) 併用禁忌とその理由	21	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
(2) 併用注意とその理由	21	9. 薬価基準収載年月日	30
8. 副作用	22	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追 加等の年月日及びその内容	31
(1) 副作用の概要	22	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
1) 重大な副作用と初期症状	22	12. 再審査期間	31
2) その他の副作用	23	13. 長期投与の可否	31
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 査値異常一覧	23	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手 術の有無等背景別の副作用発現頻 度	25	15. 保険給付上の注意	31
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	25		
9. 高齢者への投与	25	XI. 文 献	
		1. 引用文献	32
		2. その他の参考文献	32
		XII. 参考資料	
		主な外国での発売状況	33
		XIII. 備 考	
		その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

臨床の場で睡眠導入剤として汎用されているベンゾジアゼピン系化合物は、臨床上入眠作用、熟眠作用を有し、比較的副作用が少ないとされている。しかし、血漿中半減期の長いものが多く、排泄が比較的遅いため昼間への持ち越し効果(ハングオーバー)をもたらし、また筋弛緩作用を有するため脱力、けん怠感などの症状を伴うことがある。

フランス ローヌ・プーラン社(現 サノフィ社)は、従来のベンゾジアゼピン系化合物とは異なる構造式を有し、持ち越し効果や筋弛緩作用が少なく、かつ不眠症患者にみられる乱れた睡眠パターンを改善し、自然な睡眠をもたらす薬剤として、シクロピロロン系誘導体の一つであるゾピクロンを開発した。日本では1989年3月に承認を得て発売に至り、1998年3月に再審査が終了している。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 超短時間作用型の睡眠障害改善剤

2. 不眠の各種症状(入眠障害、熟眠障害、中途覚醒、早朝覚醒)に優れた効果を示した。

3. 睡眠段階への作用

深い眠り(徐波睡眠:ステージ3・4)を増加させ、レム睡眠に対する影響は少なかった。

4. 総症例11,677例中、831例(7.12%)、1,026件に副作用が認められた。主な副作用は、にがみ488件(4.18%)、ふらつき104件(0.89%)、眠気60件(0.51%)、口渇56件(0.48%)、けん怠感48件(0.41%)、頭重26件(0.22%)、頭痛22件(0.19%)、嘔気22件(0.19%)、不快感15件(0.13%)、めまい14件(0.12%)等であった。(再審査終了時)

重大な副作用として依存性、呼吸抑制、肝機能障害、精神症状、意識障害、一過性前向性健忘、もうろう状態、アナフィラキシーがあらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アモバン[®]錠 7.5

アモバン[®]錠 10

(2) 洋名

AMOBAN[®]Tablet 7.5

AMOBAN[®]Tablet 10

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

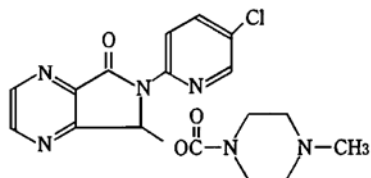
(1) 和名（命名法）

ゾピクロン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Zopiclone (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₇ClN₆O₃

分子量：388.81

5. 化学名（命名法）

(±)-6-(5-Chloro-2-pyridyl)-6,7-dihydro-7- [(4-methyl-1-piperazinyl) carboxy]
-5*H*-pyrrolo [3,4-*b*] pyrazin-5-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：27 267 R. P.

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

43200-80-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

習慣性医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

クロロホルムに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド、酢酸(100)又は無水酢酸にやや溶けやすく、アセトニトリル、アセトン又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテル又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

表Ⅲ－1

溶 媒	ゾピクロン1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)	溶 解 性*
クロロホルム	2	溶けやすい
塩化メチレン	3	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	10	やや溶けやすい
ジオキサン	13	やや溶けやすい
酢酸(100)	15	やや溶けやすい
無水酢酸	25	やや溶けやすい
アセトニトリル	34	やや溶けにくい
ベンゼン	41	やや溶けにくい
アセトン	51	やや溶けにくい
酢酸エチル	82	やや溶けにくい
メタノール	95	やや溶けにくい
エタノール(95)	210	溶けにくい
ジエチルエーテル	2000	極めて溶けにくい
2-プロパノール	3600	極めて溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000以上	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸試液	29	溶ける

*日本薬局方の表現

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：175～178℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝約6.8(ジオキサン・水混合溶液中で0.1mol/L 塩酸試液で滴定)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

pH	オクタノール 各種 pH 溶液 (25°C)
2	0.01
4	0.07
7	8.38
9	11.26

(7) その他の主な示性値

1. 旋光性：本品はラセミ体で旋光性を示さない。
2. モル吸光係数：

表Ⅲ－２. 極大・極小吸収波長及びモル吸光係数 (ε)

溶 媒	極 大 吸 収		極 小 吸 収	
	極大吸収波長 λ max (nm)	モル吸光係数 (ε)	極小吸収波長 λ min (nm)	モル吸光係数 (ε)
pH1*	218, 305	12343, 14688	244	2345
pH3*	217, 305	13236, 14933	245	2624
pH7*	305	15020	244	2626
pH9*	305	14807	243	2570
0.1mol/L 塩酸試液**	217, 304	13570, 14075	244	2527
アセトニトリル**	304	16341	246	2698
メタノール**	305	15237	245	3287
エタノール**	305	16060	247	3181
メタノール・クロロホルム混液(3:1)**	306	15702	248	2718

*各 pH(1、3、7、9)に調整した Britton-Robinson 緩衝液とアセトニトリル混液(1:1)

**各種溶媒(1→100000)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 各種条件下における安定性

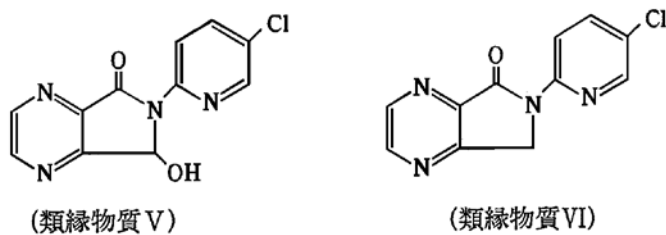
表Ⅲ－３

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温 (遮光下)	39ヵ月	ガラス製 褐色びん(気密) 紙器入り	変化なし
苛 酷 試 験	固 体 状 態	直射日光下	24 時間	ガラス製 無色シャーレ	色が微褐色となり約 4%の含 量低下がみられた
		50°C	3ヵ月	ガラス製 無色びん(気密)	変化なし
		30°C RH90%	3ヵ月	ガラス製 褐色シャーレ (開放)	変化なし
	溶 液 状 態	10mg/mL0.1mol/L 塩酸溶液 室温(遮光下)	24時間	ガラス製 褐色びん(密閉)	変化なし
		10mg/mL0.1mol/L 塩酸溶液 室温(散乱光下)	24時間	ガラス製 無色びん(密閉)	変化なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 強制分解による生成物

直射日光下(ガラス製無色シャーレ)保存で生成した分解物は次の2種である。



図Ⅲ－1

4. 有効成分の確認試験法

1. Vongerichten 反応による呈色反応
2. 日局炎色反応試験法
3. 日局紫外可視吸光度測定法
4. 日局赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

5. 有効成分の定量法





電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

表IV-1

販売名	アモバン錠 7.5	アモバン錠 10
色・剤形	白色フィルムコーティング錠 (割線入り)	白色フィルムコーティング錠 (割線入り)
外観	楕円形 	棒状 
	側面 	側面 
大きさ	10mm×5mm	10mm×5mm
厚さ	約 3mm	約 3mm
識別コード	RY	ZC
総重量	約 175mg	約 175mg
におい	なし	なし

(2) 製剤の物性

日本薬局方外医薬品規格 溶出試験に適合する。

(3) 識別コード

アモバン錠7.5 : RY(裏面)

アモバン錠10 : ZC(裏面)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アモバン錠7.5 : 1錠中ゾピクロン7.5mg を含有する。

アモバン錠10 : 1錠中ゾピクロン10mg を含有する。

(2) 添加物

リン酸水素カルシウム水和物、乳糖水和物、コムギデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2

	試験の種類	包装形態	保存条件、試験期間	試験結果
アモバン錠 7.5	苛酷試験	PTP包装	直射日光下：320時間	含量が約4%低下した。主光分解物として類縁物質VIが生成し、また不純物である類縁物質Vがわずかに増加した。
			50℃：3ヵ月	全ての試験項目において変化を認めなかった。
			30℃ RH90%：3ヵ月	全ての試験項目において変化を認めなかった。
	長期保存試験	PTP包装 (紙器入り)	室温：72ヵ月	全ての試験項目において変化を認めなかった。
相対比較試験	PTP包装 (紙器入り) および缶包装	40℃ RH75%：6ヵ月 (PTP包装を対照)	両包装形態とも全ての試験項目において変化を認めなかった。	
アモバン錠 10	加速試験	PTP包装 (紙器入り)	40℃ RH75%：6ヵ月 室温：6ヵ月	全ての試験項目において変化を認めなかった。
	長期保存試験	PTP包装 (紙器入り)	室温：72ヵ月	全ての試験項目において変化を認めなかった。
	相対比較試験	缶包装	40℃ RH75%：3ヵ月 (PTP包装を対照)	缶包装品はPTP包装品と同様に全ての試験項目において変化を認めなかった。

表IV-3. PTP包装又は缶包装から取り出した未包装(裸)状態の安定性

	試験の種類	保存条件、試験期間	試験結果
アモバン錠 7.5 ・ 10	加速試験	40℃ RH75%：6ヵ月	全ての試験項目において変化を認めなかった。
	光安定性試験	600Lux×24h/日：42日	600Luxで終日照射したところ14日※まで全ての試験項目において変化を認めなかった。28日後には薄層クロマトグラムで極くわずかに光分解物を認めたが、その量は42日でもほとんど変化しなかった。

※600Lux 終日照射14日間は、室内散光下500Lux 8時間照射しているものと換算すると約2ヵ月に相当する。

従って、28日、42日間照射はそれぞれ4ヵ月、6ヵ月に相当する。

4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

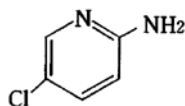
該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

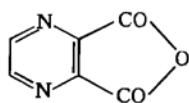
5. 混入する可能性のある夾雑物

本品中、合成原料、合成中間体ならびに分解産物が0.5%以下認められる。この量では中枢薬理作用はほとんど認めず、混在が許容できる範囲内にある。

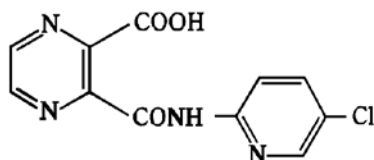
類縁物質 I (合成原料及びアルカリ性溶液中の分解物) : 2-amino-5-chloropyridine



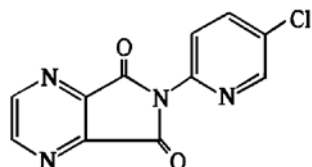
類縁物質 II (合成中間体) : pyrazine-2,3-dicarboxylic anhydride



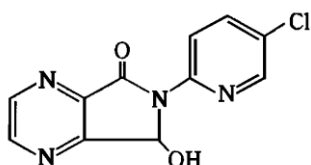
類縁物質 III (合成中間体) : 3-carbamoyl(5-chloropyrid-2-yl)-2-pyrazine-carboxylic acid



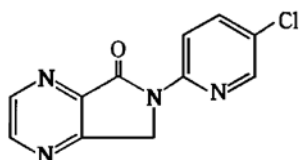
類縁物質 IV (合成中間体) : 6-(5-chloropyrid-2-yl)-6,7-dihydro-5,7-dioxo-5*H*-pyrrolo [3,4-*b*]pyrazine



類縁物質 V (合成中間体及び光分解物) : 5-hydroxy-6-(5-chloropyrid-2-yl)-7-oxo-5,6-dihydro-5*H*-pyrrolo [3,4-*b*]pyrazine



類縁物質 VI (光分解物) : 6-(5-chloropyrid-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo [3,4-*b*]pyrazine



IV. 製剤に関する項目

6. 溶出試験

日本薬局方外医薬品規格 第三部「ゾピクロン錠」より

方法：日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件：回転数 毎分50回転

試験液 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、pH4.0

結果：30分での溶出率が80%以上のとき適合とする。

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 本品中のゾピクロンをアセトンで抽出し、溶媒を留去する。得られた残留物(ゾピクロン)を用い、Vongerichten 反応による呈色反応を行う。
2. 本品中のゾピクロンを0.1mol/L 塩酸試液で抽出して得た試験溶液につき、日局一般試験法紫外可視吸光度測定法によって試験する。
3. 本品中のゾピクロンをアセトンで抽出し、溶媒を留去する。得られた残留物(ゾピクロン)をクロロホルムに溶かして試料溶液とし、日局一般試験法薄層クロマトグラフ法によって試験する。

8. 製剤中の有効成分の定量法

本品を粉末とし、アセトニトリルで抽出し、液体クロマトグラフ法によって試験する。内標準物質としてサリチル酸を用いピーク面積を測定し、ゾピクロンの含量を定量する。

9. 容器の材質

PTP 包装：PTP シート(ポリ塩化ビニル、アルミ箔)

バラ包装：プラボトル

10. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・不眠症
- ・麻酔前投薬

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

1. 不眠症

通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10mg を就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、10mg を超えないこと。

2. 麻酔前投薬

通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10mg を就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患により適宜増減するが、10mg を超えないこと。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を投与する場合、反応に個人差があるため少量(高齢者では1回3.75mg)から投与を開始すること。また、肝障害のある患者では3.75mg から投与を開始することが望ましい。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に投与すること。ただし、10mg を超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。
- (2) 不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

比較試験を含む臨床試験において、入眠潜時の短縮、深睡眠の増加、総睡眠時間の延長等が認められ、不眠症における中等度改善以上の改善率は56.7% (656例/1,157例)、麻酔前投薬における有用以上の有用率は57.4% (193例/ 336例)であった^{1~5)}。

表V-1

不眠症	中等度改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)
	656 例/1,157 例 (56.7%)	943 例/1,157 例 (81.5%)
麻酔前投薬	有用以上 (%)	やや有用以上 (%)
	193 例/ 336 例 (57.4%)	286 例/ 336 例 (85.1%)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

- ・精神神経科領域における各種の睡眠障害患者142例を対象として本剤5～10mg^{*}投与群、フルラゼパム15～30mg 投与群による二重盲検比較試験を行い、本剤の有用性が認められた¹⁾。
[小林亮三 他：臨床評価 **14**(1) : 77, 1986]
- ・内科領域の疾患で不眠を訴え、睡眠薬の投与を必要とする患者128例を対象として本剤7.5mg 投与群、ニトラゼパム5mg 投与群による二重盲検比較試験を行った。本剤投与群の最終全般改善度は中等度改善以上で60.9% (39例/64例)、睡眠型別の中等度以上改善度は入眠障害65.5% (38例/58例)、熟眠障害65.2% (30例/46例)、中途覚醒73.3% (33例/45例)、早朝覚醒64.5% (20例/31例) 等であり、本剤の有用性が認められた³⁾。
[大友英一：老年医学 **23**(6) : 971, 1985]
- ・手術予定の患者(手術前夜)240例を対象として、本剤7.5mg 投与群、10mg 投与群、ニトラゼパム10mg 投与群、プラセボ群による二重盲検比較試験を行った。概括的判定の睡眠状態ならびに精神状態、睡眠内容のねつき、夜間覚醒、熟眠感、睡眠時間の各項目において、本剤7.5mg 群および10mg 群はプラセボ群に対し有意に優れ、本剤の有用性が認められた⁴⁾。
[百瀬 隆 他：診療と新薬 **20**(10) : 2347, 1983]

※本剤の承認用量は1回7.5mg から10mg である。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査の有効性評価対象9,753症例について検討したところ、承認用法・用量において本剤の有効性に問題はみられなかった。

安全性については「VIII. 安全性に関する項目 8. 副作用」を参照すること。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ゾルピデム等の非ベンゾジアゼピン系化合物

ジアゼパム、ニトラゼパム等のベンゾジアゼピン系化合物

クロチアゼパム、エチゾラム、ブロチゾラム等のチエノジアゼピン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. 作用部位

中枢神経

2. 作用機序

ベンゾジアゼピンレセプターに結合し、GABA レセプターに影響をおよぼすことでGABA系の抑制機構を増強するものと考えられている⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 動物脳波に対する作用⁷⁾

ゾピクロンをウサギに腹腔内投与したところ、自発脳波は行動上の鎮静を示すに従い皮質では高電圧徐波が増加し、海馬ではθ波の脱同期化が起り傾眠パターンとなった。

また、外来刺激による脳波覚醒反応は著明に抑制され、海馬及び扁桃核刺激による大脳辺縁系後発射も著明に抑制された。

2. 抗不安作用^{7),8)}

ゾピクロンをラット、アカゲザルに経口投与したところ、強い馴化作用と抗コンフリクト作用がみられた。

3. 抗痙攣作用^{7),9)}

ゾピクロンをマウスに経口投与したところ、最大電撃痙攣及びペンテトラゾール、ベメグリド、ピククリンによる痙攣に対し、ほとんど抑制作用を示さないか、あるいは弱かった。

4. 筋弛緩作用⁷⁾

ゾピクロンをマウスに経口投与したところ、傾斜板法による筋弛緩作用は極めて弱かった。

5. 臨床薬理

①終夜睡眠脳波に対する作用¹⁰⁾

ゾピクロン10mg錠を健康成人に経口投与したところ、脳波上入眠潜時の短縮と総睡眠時間の延長がみられた。

睡眠の各段階に対しては、レム睡眠には影響せず、深睡眠の増加がみられた。

②光眼輪筋反射に対する作用¹¹⁾

ゾピクロン10mg錠を健康成人に経口投与したところ、覚醒水準と関連する光眼輪筋反射の潜時は投与後30分より延長し、1時間後に最も延長した。潜時の延長は投与後3時間持続したが、4時間後には延長の程度は低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{*1)}

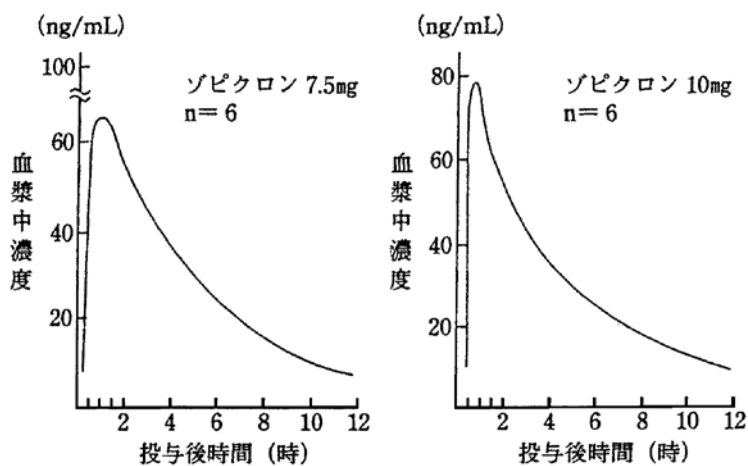
0.75～1.17時間(健康成人6例)

(3) 通常用量での血中濃度

- 健康成人各6例にゾピクロン7.5mg錠又は10mg錠を単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下の通りであった^{*1)}。

表VII-1

投与量	t_{max}	C_{max}	$t_{1/2}$
7.5mg	1.17hr	67.76ng/mL	3.66hr
10mg	0.75hr	80.87ng/mL	3.94hr



図VII-1

- 高齢者(60歳以上)5例にゾピクロン7.5mg錠を単回経口投与した時の t_{max} は1.40hr、 C_{max} は69.78ng/mL、 $t_{1/2}$ は3.88hrであった¹²⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数^{*1)}

3.205±0.417h⁻¹(7.5mg 投与時、健康成人6例)

5.719±0.735h⁻¹(10mg 投与時、健康成人6例)

(2) バイオアベイラビリティ

<参考：外国人でのデータ>

74.9%(7.5mg経口投与時/静脈内投与時、健康成人男子)¹³⁾

AUC¹²⁾ : 386.2ng・h/mL(7.5mg 投与時、健康成人6例)

422.1ng・h/mL(10mg 投与時、健康成人6例)

(3) 消失速度定数^{*1)}

0.248±0.024h⁻¹(7.5mg 投与時、健康成人6例)

0.301±0.071h⁻¹(10mg 投与時、健康成人6例)

(4) クリアランス^{*1)}

血漿クリアランス : 22.73±4.56L/hr(7.5mg 投与時、健康成人6例)

26.12±3.86L/hr(10mg 投与時、健康成人6例)

腎クリアランス : 1.18±0.19L/hr(7.5mg 投与時、健康成人6例)

1.02±0.16L/hr(10mg 投与時、健康成人6例)

(5) 分布容積^{*1)}

1.36±0.15L/kg(7.5mg 投与時、健康成人6例)

1.48±0.27L/kg(10mg 投与時、健康成人6例)

(6) 血漿蛋白結合率

69.0±3.7%(健康成人、アルブミン)、68.4±3.2%(高齢者、アルブミン)¹²⁾

(参考：外国人でのデータ)37~40%(ヒトアルブミン)

(参考：外国人でのデータ)43.5、46.0%(ヒト血漿蛋白)

3. 吸収¹³⁾

吸収部位：消化管

吸収率：(参考：外国人でのデータ)約80%

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性¹³⁾

<参考：外国人でのデータ>

¹¹C-ゾピクロンの静脈内投与により、速やかに脳内へ到達することが認められている。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性¹⁴⁾

<参考：外国人でのデータ>

正常分娩及び帝王切開によって出産した婦人各6名にゾピクロン7.5mg を経口投与したところ、乳汁中濃度は血漿中の濃度の約1/2のレベルで推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹³⁾

代謝部位： 肝臓・腸管

代謝経路： (参考：外国人でのデータ)

主代謝物は N-desmethyl 体(XII) および N-oxide 体(XIII) であった。

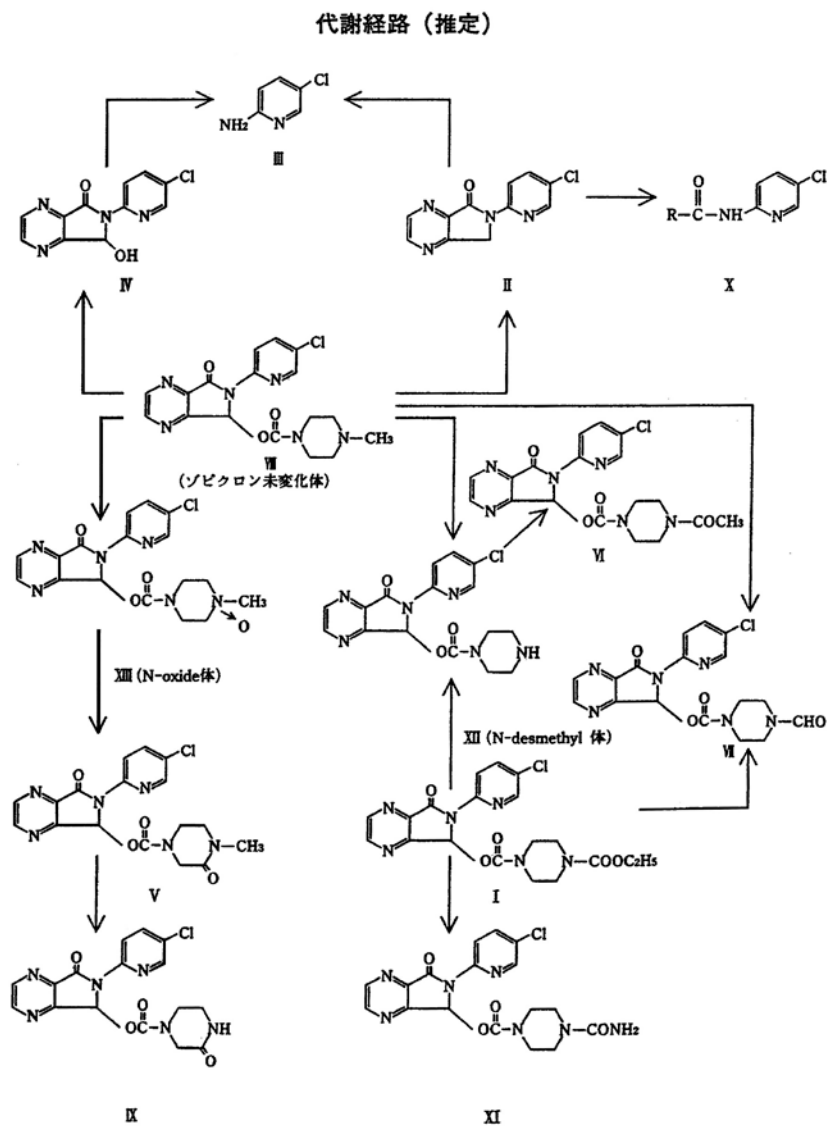


図 VII - 2

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種¹⁵⁾

In vitro 試験において CYP 3A4が N-desmethyl 体および N-oxide 体の生成に、また CYP2C8が N-desmethyl 体の生成に関与していることが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合¹³⁾

<参考：外国人でのデータ>

健康成人男子において投与経路による未変化体、代謝物の排泄量ならびに代謝パターンに違いがみられず初回通過効果は小さい。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁾

N-oxide 体、N-desmethyl 体等の主要代謝物について中枢薬用作用を検討したところ、N-oxide 体がペンテトラゾール痙攣試験でゾピクロンの約1/2の抑制作用を示したが、その他の作用はいずれも弱いものであった。またその他の代謝物はいずれの試験においてもほとんど作用を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

腎臓及び肝臓

(2) 排泄率

健康成人において48時間までの投与量に対する尿中総排泄量は32.07% (7.5mg 投与時)、34.84% (10mg 投与時)であった*1)。

<参考：外国人でのデータ>

健康成人に¹⁴C-ゾピクロン7.5mg を経口投与した場合、48時間までに尿中に71.8%、糞中に11.3%が排泄された*3)。

(3) 排泄速度

上記項目参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

<参考：外国人でのデータ>

ゾピクロンの血漿クリアランスは血液透析によって増加しなかった¹⁶⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等)があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。

<解説>

もうろう状態、夢遊症状や一過性前向性健忘を来したとの報告がある。「V. 2. (2) 用法・用量に関連する使用上の注意」の記載のとおり、就寝の直前に服用させること。

また、睡眠途中で起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないなどの注意が必要である。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分またはエスゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。]
3. 急性狭隅角緑内障の患者[眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。]

<解説>

2. 3. 本邦におけるベンゾジアゼピン系催眠剤に準拠し記載した。これは抗コリン作用、筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがあるためである。

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合[炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。]

<解説>

本邦におけるベンゾジアゼピン系催眠剤に準拠し記載した。他のベンゾジアゼピン系催眠剤(エスタゾラム、ニトラゼパム)を呼吸機能の低下している患者に投与したところ、呼吸不全を起こし炭酸ガスナルコーシスを来したとする報告がある²⁾。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. (2)」を参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 衰弱者[薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。]
- (2) 高齢者[「9. 高齢者への投与」の項参照]
- (3) 心障害のある患者[血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。]
- (4) 肝障害、腎障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。]

<解説>

本邦におけるベンゾジアゼピン系催眠剤に準拠し記載した。

- (1) 衰弱患者では嗜眠状態や運動失調を来しやすい。
- (2) 高齢者ではベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、運動や認知に関する能力が低下するとの報告がある。[「9. 高齢者への投与」の項参照]
- (3) ベンゾジアゼピン系薬剤で血圧降下があらわれることがあり、症状の悪化につながるおそれがある。
- (4) 肝障害、腎障害のある患者では薬物の排泄が遅延する可能性がある。
- (5) 脳血管障害、脳腫瘍、頭部外傷など脳に器質的障害がある患者に対して本剤を投与した場合、作用が強くあらわれるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

<解説>

- (1) 不眠症はしばしば一時的で断続的であるため、本剤の長期にわたる投与は一般的に勧められない。不眠症は他のいろいろな疾患の症状である可能性があるため、他の治療法も検討することが望まれる。なお、本剤の連用により依存性の報告がある。
- (2) 本邦におけるベンゾジアゼピン系催眠剤に準拠し記載した。本剤の作用が翌朝まで及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4、一部 CYP2C8で代謝される。

<解説>

「VII. 薬物動態に関する項目 5. (2)」の項参照。

(1) 併用禁忌とその理由

特に定められていない。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩薬(スキサメトニウム塩化物水和物、ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、パンクロニウム臭化物) 中枢神経抑制剤(フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等)	これらの作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	相加的に抗痙攣作用、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
アルコール (飲酒)	相互に作用を増強することがある。	飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。
麻酔時	呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。	本剤により呼吸抑制があらわれることがあり、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性がある。
薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導する薬剤 (リファンピシン 等)	本剤の作用を減弱させることがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、効果の減弱を来すことがある。
薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬剤 (エリスロマイシン、イトラコナゾール 等)	本剤の作用を増強させることがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。

<解説>

- (1) 筋弛緩薬、中枢神経抑制剤：マウスに経口投与したところ、ジアゼパム、ニトラゼパムよりは弱いですが、筋弛緩作用が認められたことより、筋弛緩剤との併用で相加的作用増強の可能性^{a)}がある。
ペントバルビタールの睡眠持続時間を軽度延長する(マウス)ので、中枢抑制剤との併用は、鎮静効果を増大させる可能性がある^{a)}。
- (2) アルコール：ゾピクロンはベンゾジアゼピン系ではないが、ベンゾジアゼピン受容体に結合して作用するので、相加的な中枢抑制作用を示す^{b)}。
- (3) 麻酔時：ゾピクロンはベンゾジアゼピン系ではないが、ベンゾジアゼピン受容体に結合して作用するので、ベンゾジアゼピン系薬物と同様に呼吸抑制作用があらわれる可能性がある^{b)}。
- (4) 薬物代謝酵素 CYP3A4を誘導する薬剤：リファンピシンとの併用で、薬物代謝酵素 CYP3A4の誘導により、本剤の代謝が促進され、催眠作用が減弱したとの報告がある^{c)}。
- (5) 薬物代謝酵素 CYP3A4を阻害する薬剤：エリスロマイシン、イトラコナゾールとの併用で、薬物代謝酵素 CYP3A4の阻害により、本剤の血漿中濃度が増加したとの報告がある^{d,e)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例11,677例中、831例(7.12%)、1,026件に副作用が認められた。主な副作用は、にがみ488件(4.18%)、ふらつき104件(0.89%)、眠気60件(0.51%)、口渇56件(0.48%)、けん怠感48件(0.41%)、頭重26件(0.22%)、頭痛22件(0.19%)、嘔気22件(0.19%)、不快感15件(0.13%)、めまい14件(0.12%)等であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **依存性**(0.1%未満)…連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、振戦、痙攣発作、不眠等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 2) **呼吸抑制**(0.1%未満)…呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行うこと。
- 3) **肝機能障害**(頻度不明)…AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **精神症状、意識障害**(頻度不明)…幻覚、せん妄、錯乱、夢遊症状、悪夢、易刺激性、攻撃性、異常行動等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) **一過性前向性健忘、もうろう状態**(0.1%未満)…一過性前向性健忘(中途覚醒時の出来事をおぼえていない等)、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 6) **アナフィラキシー**(頻度不明)…アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

- 1) 本邦におけるベンゾジアゼピン系催眠剤に準拠し記載した。本剤及びベンゾジアゼピン系薬剤で薬物依存及び離脱症状の報告がある。
- 2) 本邦におけるベンゾジアゼピン系催眠剤に準拠し記載した。他のベンゾジアゼピン系催眠剤(エスタゾラム、ニトラゼパム)を呼吸機能の低下している患者に投与したところ、呼吸不全を起こし炭酸ガスナルコーシスを来したとする報告がある^{a)}。
- 3) 本剤の投与により黄疸、 γ -GTP上昇を含む肝機能障害を来したとする報告がある。
- 4) 本剤投与により精神症状、意識障害を来したとする報告がある。
- 5) 本剤の投与により一過性前向性健忘、もうろう状態を来したとする報告がある。
- 6) 本剤の投与によりアナフィラキシーを来したとする報告がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系	錯感覚		ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等	
肝 臓			AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、Al-Pの上昇	
腎 臓			蛋白尿	BUNの上昇
血 液			白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少	血小板減少
消化器	消化不良	口中のいがみ	口渇、嘔気	食欲不振、口内不快感、胃部不快感等
過敏症 ^{注)}	そう痒症			発疹
骨格筋			倦怠感	脱力感等の筋緊張低下症状
その他	転倒			

注) 発現した場合には、投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1. 項目別副作用出現率

表Ⅷ-1. 項目別副作用発現頻度一覧

	承認時迄の調査	承認時以降の累計*	計		承認時迄の調査	承認時以降の累計*	計
調査症例数	1,799	9,878	11,677	自律神経系障害	37 (2.06)	25 (0.25)	62 (0.53)
副作用発現症例数	345	486	831	口 渇	32 (1.78)	24 (0.24)	56 (0.48)
副作用発現件数	481	545	1,026	尿 閉	0	1 (0.01)	1 (0.01)
副作用発現症例率	19.18%	4.92%	7.12%	動 悸	3 (0.17)	0	3 (0.03)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			発 汗	2 (0.11)	0	2 (0.02)
皮膚・皮膚付属器障害	3 (0.17)	3 (0.03)	6 (0.05)	視 覚 障 害	2 (0.11)	1 (0.01)	3 (0.03)
発 疹	3 (0.17)	1 (0.01)	4 (0.03)	眼 痛	1 (0.06)	0	1 (0.01)
そ う 痒 感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	結 膜 炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
薬 疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)	眼 球 充 血	1 (0.06)	0	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	122 (6.78)	54 (0.55)	176 (1.51)	聴覚・前庭障害	4 (0.22)	0	4 (0.03)
痙 攣	0	1 (0.01)	1 (0.01)	耳 痛	1 (0.06)	0	1 (0.01)
呼 吸 抑 制	0	1 (0.01)	1 (0.01)	耳 鳴	3 (0.17)	0	3 (0.03)
振 戦	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)	その他の特殊感覚障害	145 (8.06)	349 (3.53)	494 (4.23)
頭 痛	19 (1.06)	3 (0.03)	22 (0.19)	臭 気 感 覚	0	1 (0.01)	1 (0.01)
舌 麻 痺	2 (0.11)	0	2 (0.02)	異 味 感 覚	0	1 (0.01)	1 (0.01)
偏 頭 痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)	苦 味 感 覚	145 (8.06)	343 (3.47)	488 (4.18)
歩 行 異 常	0	1 (0.01)	1 (0.01)	味 覚 異 常	0	5 (0.05)	5 (0.04)
め ま い	12 (0.67)	2 (0.02)	14 (0.12)	精 神 障 害	50 (2.78)	48 (0.49)	98 (0.84)
手足のこわばり	0	1 (0.01)	1 (0.01)	あ く び	1 (0.06)	0	1 (0.01)
て ん かん	0	1 (0.01)	1 (0.01)	感 情 鈍 麻	5 (0.28)	0	5 (0.04)
けいれん発作	1 (0.06)	0	1 (0.01)	幻 覚	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ろれつが回らない	0	1 (0.01)	1 (0.01)	健 忘 (症)	0	4 (0.04)	4 (0.03)
意識障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)	せ ん 妄	0	4 (0.04)	4 (0.03)
酪 酐 感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	不 眠 (症)	0	1 (0.01)	1 (0.01)
もうろう状態	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)	失 見 当 識	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭 重	23 (1.28)	3 (0.03)	26 (0.22)	興 奮	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭 部 不 快 感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	眠 気	34 (1.89)	26 (0.26)	60 (0.51)
舌 の も つ れ	2 (0.11)	0	2 (0.02)	情 緒 不 安	1 (0.06)	0	1 (0.01)
し び れ 感	3 (0.17)	0	3 (0.03)	記 憶 欠 損	0	1 (0.01)	1 (0.01)
手指しびれ(感)	0	1 (0.01)	1 (0.01)	物 忘 れ	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
歩 行 困 難	0	1 (0.01)	1 (0.01)	記 憶 力 低 下	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ふ ら つ き	69 (3.84)	35 (0.35)	104 (0.89)	錯 乱 状 態	0	1 (0.01)	1 (0.01)
立 ち くら み	0	1 (0.01)	1 (0.01)	い ら い ら 感	1 (0.06)	0	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．項目別副作用発現頻度一覧（つづき）

	承認時迄の調査	承認時以降の累計*	計		承認時迄の調査	承認時以降の累計*	計
焦躁感	1 (0.06)	0	1 (0.01)	代謝・栄養障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ねごと	0	1 (0.01)	1 (0.01)	AI-P 上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
浅眠多夢	6 (0.33)	2 (0.02)	8 (0.07)	心拍数・心リズム障害	0	6 (0.06)	6 (0.05)
気分高揚	0	1 (0.01)	1 (0.01)	徐脈	0	3 (0.03)	3 (0.03)
早朝覚醒	2 (0.11)	0	2 (0.02)	洞性徐脈	0	3 (0.03)	3 (0.03)
悪夢	0	1 (0.01)	1 (0.01)	呼吸器系障害	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
夢遊	0	1 (0.01)	1 (0.01)	いびき	0	1 (0.01)	1 (0.01)
夜間夢遊	0	1 (0.01)	1 (0.01)	咽喉灼熱感	1 (0.06)	0	1 (0.01)
集中力低下	0	2 (0.02)	2 (0.02)	一般的全身障害	61 (3.39)	22 (0.22)	83 (0.71)
思考減退	0	1 (0.01)	1 (0.01)	体重減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
消化管障害	36 (2.00)	16 (0.16)	52 (0.45)	疲労感	1 (0.06)	0	1 (0.01)
嘔気	16 (0.89)	6 (0.06)	22 (0.19)	倦怠感	37 (2.06)	11 (0.11)	48 (0.41)
嘔吐	0	1 (0.01)	1 (0.01)	浮腫	3 (0.17)	0	3 (0.03)
舌苔	1 (0.06)	0	1 (0.01)	ほてり	2 (0.11)	0	2 (0.02)
下痢	3 (0.17)	0	3 (0.03)	薬物性ショック	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口唇炎	1 (0.06)	0	1 (0.01)	下腿浮腫	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)	眼瞼浮腫	0	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振	6 (0.33)	3 (0.03)	9 (0.08)	胸部不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
腹痛	1 (0.06)	0	1 (0.01)	季肋部痛	1 (0.06)	0	1 (0.01)
便秘	1 (0.06)	0	1 (0.01)	四肢が重い	1 (0.06)	0	1 (0.01)
口内異常感	5 (0.28)	6 (0.06)	11 (0.09)	身体不快感	3 (0.17)	0	3 (0.03)
胃不快感	5 (0.28)	1 (0.01)	6 (0.05)	衰弱感	1 (0.06)	0	1 (0.01)
胃痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)	不快感	15 (0.83)	0	15 (0.13)
腹部不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)	下肢浮腫	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	0	4 (0.04)	4 (0.03)	筋力低下	0	3 (0.03)	3 (0.03)
黄疸	0	1 (0.01)	1 (0.01)	脱力感	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)
肝機能障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)				
肝障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)				
AST(GOT)上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)				
ALT(GPT)上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)				

(再審査終了時)

*使用成績調査(1989年3月31日～1995年3月30日)

2. 臨床検査値異常

表Ⅷ－２

	臨床検査項目	発現件数/例数	発現率(%)
血液学的検査	赤血球数減少	3/907	0.33
	白血球減少	7/907	0.77
	ヘモグロビン量減少	3/900	0.33
	ヘマトクリット値上昇	2/902	0.22
	ヘマトクリット値減少	8/902	0.89
血清的生化学検査	AST(GOT) 上昇	8/927	0.86
	ALT(GPT) 上昇	20/928	2.16
	AI-P 上昇	4/894	0.45
尿検査	尿蛋白陽性	4/819	0.49
	尿糖陽性	4/820	0.49
	ウロビリノーゲン陽性	2/804	0.25

(承認時迄)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表Ⅷ－3

要 因		副作用発現症例数／症例数（副作用発現症例率）	
		不眠症	麻酔前投薬
年齢	<15歳	2/13 (15.38%)	1/8 (12.50%)
	15歳≦ <65歳	322/5,400 (5.96%)	25/904 (2.77%)
	65歳≦ <75歳	82/1,891 (4.34%)	1/209 (0.48%)
	75歳≦ <85歳	47/1,178 (3.99%)	1/72 (1.39%)
	85歳≦	5/193 (2.59%)	0/8 (0.00%)
	不 明	0/2 (0.00%)	—
1日 (回) 投与量	≦3.75mg	7/64 (10.94%)	0/7 (0.00%)
	3.75 mg< ≦5 mg	0/22 (0.00%)	—
	5 mg< ≦7.5 mg	311/6,313 (4.93%)	27/1,063 (2.54%)
	7.5 mg< ≦10 mg	84/1,382 (6.08%)	0/105 (0.00%)
	10 mg< ≦20 mg	50/845 (5.92%)	1/26 (3.85%)
	20 mg<	6/50 (12.00%)	—
	不 明	0/1 (0.00%)	—
投与期間	≦7日	190/8,676 (2.19%)	(再審査結果)
	7日< ≦14日	79/8,009 (0.99%)	
	14日< ≦30日	73/7,149 (1.02%)	
	30日< ≦90日	82/5,534 (1.48%)	
	90日< ≦180日	21/2,575 (0.82%)	
	180日< ≦365日	11/1,120 (0.98%)	
	365日<	2/346 (0.58%)	
	不 明	0/1 (0.00%)	

(再審査結果)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌

本剤の成分またはエスゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

その他の副作用

発疹(0.1%未満)、そう痒症(頻度不明)等の過敏症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

運動失調が起りやすい。また、副作用が発現しやすいので、少量(1回3.75mg)から投与を開始すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれることがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。]

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こす可能性がある。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特に定められていない。

13. 過量投与

症状：

本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、メトヘモグロビン血症、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化する可能性があり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。

処置：

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

<解説>

海外の添付文書(ABPI, CPS)の過量投与の処置として、血液透析はゾピクロンの分布容積が大きいいため、無効であるとの記載がある。また、血液透析はゾピクロンの血漿クリアランスを増加させなかったという報告がある¹⁶⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

「重要な基本的注意」より

(2) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

15. その他の注意

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

(2) 臨床用量の約800倍(100mg/kg/日)をマウス、ラットに2年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。

<解説>

(1) ベンゾジアゼピン系催眠剤に準拠し記載した。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

1. 呼吸器系

静脈内投与で呼吸抑制がみられた(サル、イヌ、ネコ、ウサギ)。

2. 循環器系

静脈内投与で血圧低下及び心拍数の軽度減少がみられた(イヌ、ネコ、ウサギ)。

3. 自律神経系

静脈内投与(イヌ、ネコ)、経口投与(ラット、マウス)でほとんど影響を及ぼさなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹⁷⁾

表Ⅸ-1

(LD₅₀mg/kg)

	性	経口*	静脈内	腹腔内*	皮下	筋肉内
マウス (ddy系)	♂	>2,940	321	1,485	912	579
	♀	3,694	338~385	1,325	889	542
ラット (SD系)	♂	831	283	771	540	381
	♀	827	280	798	812	450

*0.1%CMC 懸濁、他は0.1mol/L HCl 溶液

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性¹⁸⁾

ビーグル犬に、5、25、125mg/kg を1ヵ月間経口投与した結果、125mg/kg 投与群で食欲不振、体重の減少、基礎体温の低下がみられ、血液一般所見として25mg/kg 以上の群でヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少がみられた。血液生化学検査所見として、25mg/kg 以上の群で GOT、GPT、Al-P などの増加がみられた。2週間の休薬により、25及び125mg/kg 投与群でみられた異常はほとんど回復傾向がみられた。

2. 慢性毒性¹⁹⁾

ビーグル犬に5、10、25mg/kg を6ヵ月間経口投与した結果、25mg/kg 投与群の2/12匹、10mg/kg 投与群の1/12匹がけいれん発作を起こした後に死亡し、この現象は他同効薬剤の長期投与によって認められるものと類似したものであった。25mg/kg 投与群では体重増加抑制がみられ、10mg/kg 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値に軽度な減少が認められた。また、10mg/kg 以上の群で Al-P、LDH 及び尿酸が上昇し、肝、脾重量の増加がみられ、25mg/kg 群で腎重量の軽度増加がみられた。休薬により、これらの変化は回復した。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前・妊娠初期投与試験²⁰⁾：ラットに10、50、250mg/kg を経口投与した結果、50mg/kg 以上の群においては妊娠の成立で障害がみられた。胎児の生存発育に及ぼす影響はみられなかった。
2. 器官形成期投与試験²¹⁾：ラットに10、50、250mg/kg を経口投与した結果、250mg/kg で胎児の発育について化骨遅延が認められた以外、影響は認められなかった。
3. 周産期・授乳期投与試験²²⁾：ラットに10、50、250mg/kg を経口投与した結果、250mg/kg で産児数減少が、また50mg/kg 以上で児を喰殺する母体が認められたが、次世代の発育、聴覚機能、行動及び生殖能力に及ぼす影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1. 依存性²³⁾

ゾピクロンをサルに経口投与した試験で、ベンゾジアゼピンタイプの依存性がみられた。身体依存性は、ジアゼパムより弱く、ニトラゼパムと同等、精神依存性はジアゼパムと同等であった。
2. 抗原性試験

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった。
3. 変異原性試験

細菌、酵母、哺乳類培養細胞、ショウジョウバエ及びげっ歯類を用いた試験で変異原性は認められなかった。
4. がん原性試験

マウス及びラットにおける試験でがん原性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

2. 貯法・保存条件

遮光保存、室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

向精神薬

習慣性医薬品：注意－習慣性あり

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

アモバン錠7.5：100錠(PTP)、500錠(PTP、バラ)、1000錠(PTP)

アモバン錠10：100錠(PTP)、500錠(PTP、バラ)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ゾピクール、アモバンテス

同効薬：ゾルピデム、トリアゾラム、プロチゾラム 等

7. 国際誕生年月日

1984年12月10日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1989年3月31日

承認番号：アモバン錠7.5 20100AMY00055

アモバン錠10 20100AMY00056

9. 薬価基準収載年月日

1989年(平成元年)5月26日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

再審査結果通知に基づき、最大用量を設定した。

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

「製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」との再審査結果により用法・用量を一部変更した。

12. 再審査期間

1989年3月31日～1995年3月30日(終了)

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第365号(平成28年10月13日付、平成18年厚生労働省告示107号 一部改正)に基づき、1回30日分を超える投薬は認められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

アモバン錠7.5 : 1129007F1026

アモバン錠10 : 1129007F2022

15. 保険給付上の注意

特に定められていない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 小林亮三 他：臨床評価 **14**(1) : 77-108, 1986
- 2) 大友英一：薬理と治療 **13**(1) : 219-238, 1985
- 3) 大友英一：老年医学 **23**(6) : 971-992, 1985
- 4) 百瀬 隆 他：診療と新薬 **20**(10) : 2347-2357, 1983
- 5) 菱川泰夫 他：診療と新薬 **22**(9) : 2341-2351, 1985
- 6) Blanchard J. C., et al. : Int. Pharmacopsychiatry **17**(S-2) : 59-69, 1982
/ Pharmacology **27**(S-2) : 59-69, 1983
- 7) 植木昭和 他：福岡医学雑誌 **74**(8) : 550-567, 1983
- 8) 安東 潔 他：実中研・前臨床研究報 **11**(1) : 1-20, 1985
- 9) 田辺恭子 他：米子医学雑誌 **34**(3) : 285-295, 1983
- 10) 菅野 道 他：帝京医学雑誌 **6**(3) : 311-320, 1983
- 11) 田中正敏 他：Eur. J. Clin. Pharmacol. **24** : 469-474, 1983
- 12) 新 弘一 他：第4回不眠研究会 報告集 : 99-101, 1988
- 13) Gaillot, J. et al. : Pharmacology **27**(S-2) : 76-91, 1983 / Int. Pharmacopsychiatry **17**(S-2) : 76-91, 1982
- 14) Matheson I., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **30**(2) : 267-271, 1990
- 15) Becquemont L., et al. : Drug Metab. Dispos. **27**(9) : 1068-1073, 1999
- 16) Marc-Aurele J., et al. : Sleep **10**(S-1) : 22-26, 1987
- 17) 中村勝美 他：応用薬理 **26**(6) : 935-941, 1983
- 18) 田村博志 他：応用薬理 **26**(6) : 943-968, 1983
- 19) 田村博志 他：応用薬理 **26**(6) : 969-1003, 1983
- 20) 江崎孝三郎 他：実中研・前臨床研究報 **9**(2) : 117-126, 1983
- 21) 江崎孝三郎 他：実中研・前臨床研究報 **9**(2) : 127-144, 1983
- 22) 江崎孝三郎 他：実中研・前臨床研究報 **9**(2) : 145-156, 1983
- 23) 柳田知司 他：実中研・前臨床研究報 **9**(2) : 175-186, 1983

2. その他の参考文献

- a) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.25, 5, 1977
- b) 仲川義人編：医薬品相互作用第2版, 医薬ジャーナル社, 46-49, 1998
- c) Villikka K., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **43**(5) : 471-474, 1997
- d) Aranko K., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **38** : 363-367, 1994
- e) Jalava K. -M., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **51** : 331-334, 1996

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

IMOVANE (フランス sanofi aventis 1987年発売)

ZIMOVANE (イギリス sanofi aventis 1989年発売)

IMOVANE (カナダ sanofi aventis 1990年発売)

XIMOVAN (ドイツ sanofi aventis 1991年発売)

XII. 備 考

その他の関連資料

- *1) 星 宏 他：サノフィ(株) 社内資料
- *2) Garret C. M., et al.：サノフィ(株) 社内資料
- *3) Crawley F. E. H., et al.：サノフィ(株) 社内資料

