2023年7月改訂(第11版)　　日本標準商品分類番号：871129

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

不眠症治療薬

エスゾピクロン錠

# エスゾピクロン錠1mg「アメル」
# エスゾピクロン錠2mg「アメル」
# エスゾピクロン錠3mg「アメル」

Eszopiclone Tablets「AMEL」

| | |
|---|---|
| 剤　　形 | 1mg：フィルムコーティング錠<br>2mg：割線入りフィルムコーティング錠<br>3mg：フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 習慣性医薬品（注意－習慣性あり）<br>処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規　格・含　量 | 1mg：1錠中、エスゾピクロン1mgを含有する。<br>2mg：1錠中、エスゾピクロン2mgを含有する。<br>3mg：1錠中、エスゾピクロン3mgを含有する。 |
| 一　般　名 | 和名：エスゾピクロン（JAN）<br>洋名：Eszopiclone（JAN） |
| 製造販売承認年月日・<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2021年2月15日<br>薬価基準収載年月日：2021年6月18日<br>販売開始年月日：2021年6月18日 |
| 製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元：共和薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 共和薬品工業株式会社　お問い合わせ窓口<br>TEL.0120-041189(フリーダイヤル)　FAX.06-6121-2858<br>医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/ |

本IFは2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は,独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

### １. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

### ２. ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

## ３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

## ４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

# 目　次

Ⅰ. 概要に関する項目……1
1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……1
4. 適正使用に関して周知すべき特性……1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6. ＲＭＰの概要……2

Ⅱ. 名称に関する項目……3
1. 販売名……3
2. 一般名……3
3. 構造式又は示性式……3
4. 分子式及び分子量……3
5. 化学名（命名法）又は本質……4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……4

Ⅲ. 有効成分に関する項目……5
1. 物理化学的性質……5
2. 有効成分の各種条件下における安定性……5
3. 有効成分の確認試験法、定量法……5

Ⅳ. 製剤に関する項目……6
1. 剤　形……6
2. 製剤の組成……7
3. 添付溶解液の組成及び容量……7
4. 力価……7
5. 混入する可能性のある夾雑物……7
6. 製剤の各種条件下における安定性……7
7. 調製法及び溶解後の安定性……10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……10
9. 溶出性……10
10. 容器・包装……18
11. 別途提供される資材類……18
12. その他……19

Ⅴ. 治療に関する項目……20
1. 効能又は効果……20
2. 効能又は効果に関連する注意……20
3. 用法及び用量……20
4. 用法及び用量に関連する注意……20
5. 臨床成績……20

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目……25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……25
2. 薬理作用……25

Ⅶ. 薬物動態に関する項目……26
1. 血中濃度の推移……26
2. 薬物速度論的パラメータ……30
3. 母集団（ポピュレーション）解析……31
4. 吸収……31
5. 分布……31
6. 代謝……32
7. 排泄……32
8. トランスポーターに関する情報……32
9. 透析等による除去率……32
10. 特定の背景を有する患者……32
11. その他……33

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……34
1. 警告内容とその理由……34
2. 禁忌内容とその理由……34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……34
5. 重要な基本的注意とその理由……34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……35
7. 相互作用……36
8. 副作用……37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……38
10. 過量投与……38
11. 適用上の注意……39
12. その他の注意……39

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……40
1. 薬理試験……40
2. 毒性試験……40

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……41
1. 規制区分……41
2. 有効期間……41
3. 包装状態での貯法……41
4. 取扱い上の注意……41
5. 患者向け資材……41
6. 同一成分・同効薬……41
7. 国際誕生年月日……41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……42
11. 再審査期間……42
12. 投薬期間制限に関する情報……42
13. 各種コード……42
14. 保険給付上の注意……42

ⅩⅠ. 文献……43
1. 引用文献……43
2. その他の参考文献……45

ⅩⅡ. 参考資料……46
1. 主な外国での発売状況……46
2. 海外における臨床支援情報……46

ⅩⅢ. 備考……47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……47
2. その他の関連資料……50

## Ⅰ. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エスゾピクロン錠 1mg「アメル」、エスゾピクロン錠 2mg「アメル」、エスゾピクロン錠 3mg「アメル」は、後発医薬品として、共和薬品工業株式会社、日本ケミファ株式会社、日本薬品工業株式会社の 3 社と共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2021 年 2 月に承認を取得して、同年 6 月に発売した。

### 2. 製品の治療学的特性

1) エスゾピクロンは、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー((*S*) -エナンチオマー)であり、ゾピクロンの薬理活性の大部分を有する製剤である[1)]。
エスゾピクロンは中枢神経系の $GABA_A$ 受容体複合体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA による塩化物イオンの神経細胞内への流入を促進することにより、GABA の作用を増強するものと考えられる[2, 3)]。(「Ⅵ.2.薬理作用」の項参照)

2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、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、睡眠随伴症状(夢遊症状等)があらわれることがある。(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|---|---|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. ＲＭＰの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エスゾピクロン錠 1mg「アメル」
エスゾピクロン錠 2mg「アメル」
エスゾピクロン錠 3mg「アメル」

#### (2) 洋名

Eszopiclone Tablets「AMEL」

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名「エスゾピクロン」、共和薬品の屋号「アメル」に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

エスゾピクロン(JAN)

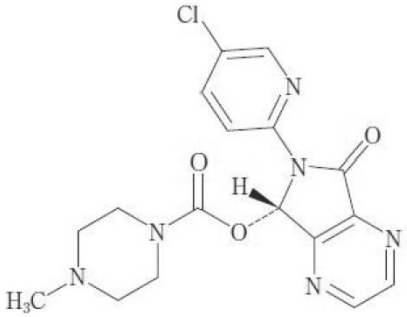
#### (2) 洋名(命名法)

Eszopiclone (JAN)

#### (3) ステム(ｓｔｅｍ)

催眠鎮静剤：-clone

### 3. 構造式又は示性式




### 4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$
分子量：388.81

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*S*)-6(-5-Chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6, 7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3, 4-*b*]pyrazin-5-yl 4-methylpiperazine-1-carboxylate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

該当資料なし

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
有効成分の定量法　　：液体クロマトグラフィー

## Ⅳ. 製剤に関する項目

### 1. 剤　形

#### (1) 剤形の区別

錠剤(フィルムコーティング錠)

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 剤形・色 | 外形・大きさ等 | 識　別<br>コード |
|---|---|---|---|
| エスゾピクロン錠<br>1mg「アメル」 | フィルムコーティング錠<br>白色 | <br>直径：約　6.4mm<br>厚さ：約　3.1mm<br>質量：約 104.5mg | エスゾピクロン<br>アメル 1 |
| エスゾピクロン錠<br>2mg「アメル」 | 割線入りフィルムコーティング錠<br>淡黄色 | <br>直径：約　6.4mm<br>厚さ：約　3.1mm<br>質量：約 104.5mg | エスゾピクロン<br>アメル 2 |
| エスゾピクロン錠<br>3mg「アメル」 | フィルムコーティング錠<br>淡赤色 | <br>直径：約　6.4mm<br>厚さ：約　3.1mm<br>質量：約 104.5mg | エスゾピクロン<br>アメル 3 |

#### (3) 識別コード

Ⅳ. 1 .(2) 参照

錠剤本体に表示。

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| 販売名 | エスゾピクロン錠 1mg「アメル」 | エスゾピクロン錠 2mg「アメル」 | エスゾピクロン錠 3mg「アメル」 |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | 1 錠中、エスゾピクロン 1mg を含有する。 | 1 錠中、エスゾピクロン 2mg を含有する。 | 1 錠中、エスゾピクロン 3mg を含有する。 |
| 添加剤 | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、硬化油、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、硬化油、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、硬化油、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ |

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験での安定性 [4)]

| 試験期間 | 36 ヶ月(PTP140 錠は 12 ヶ月) |
|---|---|
| 試験条件 | 温度:25±2℃、湿度:60±5%RH |
| 包装形態 | PTP 包装品(ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔、アルミニウム袋)<br>バラ包装品(ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ) |

| 販売名 | 保存形態 | 試験項目 | 試験結果 |
|---|---|---|---|
| エスゾピクロン錠1mg「アメル」 | PTP包装(PTP100錠・140錠)、バラ包装 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性※、溶出性、定量法 | 規格内 |
| エスゾピクロン錠2mg「アメル」 | PTP包装(PTP100錠・140錠)、バラ包装 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性※、溶出性、定量法 | 規格内 |
| エスゾピクロン錠3mg「アメル」 | PTP包装(PTP100錠・140錠) | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性※、溶出性、定量法 | 規格内 |

※：保存により影響を受ける項目ではないため、開始時及び36ヶ月のみ測定を行う。

### (2)加速試験での安定性[5)]

| | |
|---|---|
| 試験期間 | 6ヶ月 |
| 試験条件 | 温度：40℃、湿度：75%RH |
| 包装形態 | PTP包装品(ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔、アルミニウム袋)<br>バラ包装品(ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ) |

| 販売名 | 保存形態 | 試験項目 | 試験結果 |
|---|---|---|---|
| エスゾピクロン錠1mg「アメル」 | PTP包装(PTP100錠・140錠)、バラ包装 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法 | 規格内 |
| エスゾピクロン錠2mg「アメル」 | PTP包装(PTP100錠・140錠)、バラ包装 | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法 | 規格内 |
| エスゾピクロン錠3mg「アメル」 | PTP包装(PTP100錠・140錠) | 性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法 | 規格内 |

### (3)無包装下の安定性[6)]

<u>エスゾピクロン錠1mg「アメル」</u>

| 保存条件 | 保存形態 | 試験期間 | 試験項目 | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|
| 40±2℃<br>(温度) | 遮光、<br>気密容器 | 6ヶ月 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 規格内 |
| 25±2℃、75±5%RH<br>(湿度) | 遮光、開放 | 6ヶ月 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 硬度の低下を認めた(83 N→48 N)以外、規格内 |
| 25±2℃、60±5%RH<br>120万lx・hr<br>(光) | 気密容器 | 1000 lx、<br>50日間 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 規格内 |

エスゾピクロン錠 2mg「アメル」

| 保存条件 | 保存形態 | 試験期間 | 試験項目 | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|
| 40±2℃<br>（温度） | 遮光、<br>気密容器 | 6 ヶ月 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 規格内 |
| 25±2℃、75±5%RH<br>（湿度） | 遮光、開放 | 6 ヶ月 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 硬度の低下を認めた（72 N→41 N）以外、規格内 |
| 25±2℃、60±5%RH<br>120 万 lx・hr<br>（光） | 気密容器 | 1000 lx、<br>50 日間 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 規格内 |

エスゾピクロン錠 3mg「アメル」

| 保存条件 | 保存形態 | 試験期間 | 試験項目 | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|
| 40±2℃<br>（温度） | 遮光、<br>気密容器 | 6 ヶ月 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 規格内 |
| 25±2℃、75±5%RH<br>（湿度） | 遮光、開放 | 6 ヶ月 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 硬度の低下を認めた（82 N→48 N）以外、規格内 |
| 25±2℃、60±5%RH<br>120 万 lx・hr<br>（光） | 気密容器 | 1000 lx、<br>50 日間 | 性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度 | 規格内 |

(4) 分割品の安定性

エスゾピクロン錠 2mg「アメル」

分割状態における安定性は、湿度（25℃60%RH、3 ヶ月）、光（120 万 lx・hr）の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度（25±2℃、60±5%RH、遮光・開放）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 1 ヵ月 | 3 ヵ月 |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡黄色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 微黄白色の分割面 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※1 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性※2 | 日局含量均一性試験 | 適合 | — | — |
| 溶出性※3 | 30 分間 80%以上 | 90.1 ～ 101.1 | 93.4 ～ 102.9 | 95.4 ～ 103.0 |
| 定量法 | 95.0 ～ 105.0% | 100.91 | 100.91 | 100.81 |

光（25±2℃、湿度成り行き、120 万 lx・hr※4、気密容器）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 60 万 lx・hr | 120 万 lx・hr |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡黄色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 微黄白色の分割面 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※1 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性※2 | 日局含量均一性試験 | 適合 | — | — |
| 溶出性※3 | 30 分間 80%以上 | 90.1 ～ 101.1 | 97.5 ～ 100.8 | 97.2 ～ 101.5 |
| 定量法 | 95.0 ～ 105.0% | 100.91 | 100.02 | 99.98 |

※1. 規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下
※2. 保存により影響を受ける項目ではないため、開始時のみ測定を行う。
※3. 試験時間 15 分間
※4. 4000 lx、13 日

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 溶出性 [7)]

### (1) 溶出挙動における類似性

<u>エスゾピクロン錠 1mg「アメル」</u>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、エスゾピクロン錠 1mg「アメル」（試験製剤）及びエスゾピクロン錠 2mg「アメル」（標準製剤）の溶出挙動の同等性を評価した。

| | |
|---|---|
| 試験方法 | 日本薬局方　一般試験法 溶出試験法 パドル法 |
| 試験条件 | 試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃ |

判定基準：

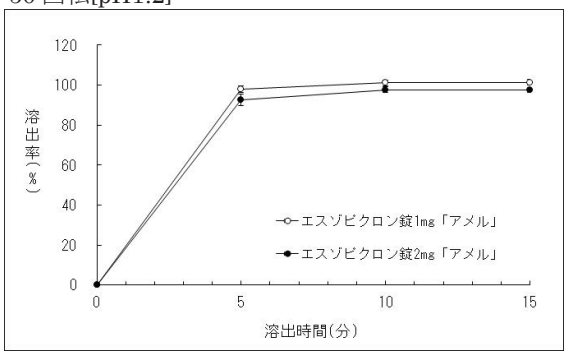
| 回転数 | 試験液 | 判　定 |
|---|---|---|
| 50 | pH1.2 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |
| | pH5.0 | 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 |
| | pH6.8 | 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 |
| | 水 | |
| 100 | pH6.8 | 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 |

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

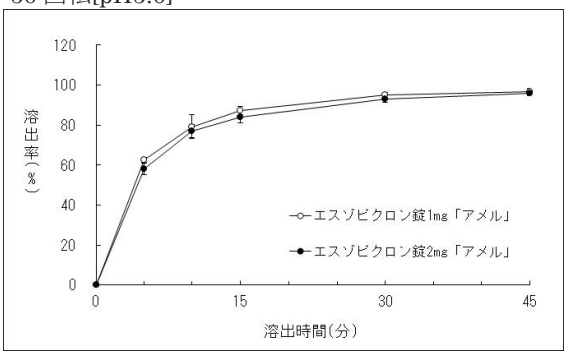
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線（n=12；mean±S.D.）

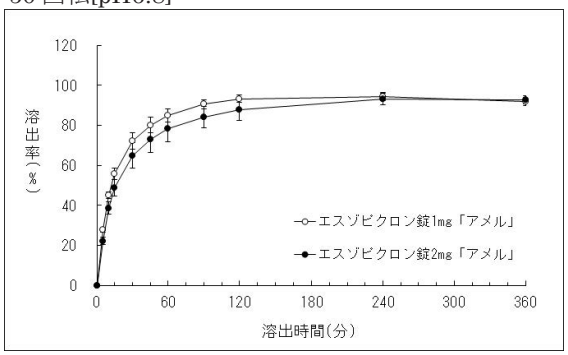
50 回転[pH1.2]



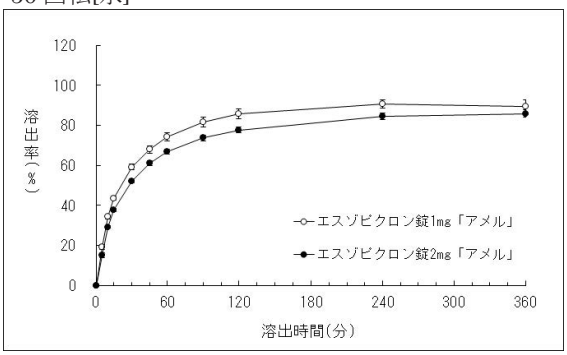

50 回転[pH5.0]




50 回転[pH6.8]




50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

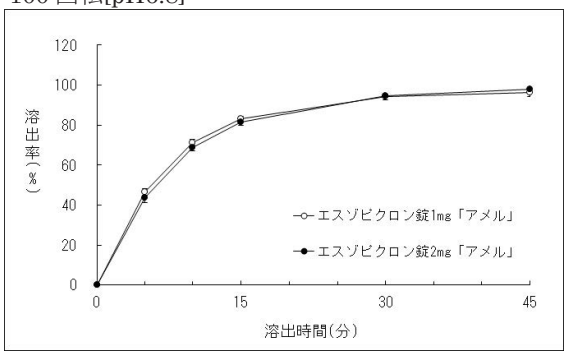



表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験方法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 85%以上 | 15 分 | 97.7 | 101.4 | 適合 |
| | | pH5.0 | 60%付近 | 5 分 | 58.0 | 62.8 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 15 分 | 84.1 | 87.4 | |
| | | pH6.8 | 40%付近 | 10 分 | 38.6 | 45.1 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 90 分 | 84.0 | 90.6 | |
| | | 水 | 40%付近 | 15 分 | 37.6 | 43.6 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 240 分 | 84.4 | 90.6 | |
| | 100 | pH6.8 | 60%付近 | 10 分 | 68.9 | 71.4 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 15 分 | 81.5 | 83.0 | |

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (分) | 試験製剤 | | 差 (%) | 判定基準 | 判定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均溶出率(%) | 個々の溶出率(%) | | | |
| 50 | pH1.2 | 15 | 101.4 | 101.7 | 0.3 | 個々の溶出率が<br>±15%を超えるもの：1 個以下<br>±25%を超えるもの：0 個 | 適合 |
| | | | | 102.1 | 0.7 | | |
| | | | | 100.3 | −1.1 | | |
| | | | | 100.2 | −1.2 | | |
| | | | | 104.6 | 3.2 | | |
| | | | | 99.9 | −1.5 | | |
| | | | | 101.2 | −0.2 | | |
| | | | | 101.4 | 0.0 | | |
| | | | | 101.7 | 0.3 | | |
| | | | | 101.8 | 0.4 | | |
| | | | | 99.3 | −2.1 | | |
| | | | | 102.8 | 1.4 | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | pH5.0 | 15 | 87.4 | 87.0<br>86.2<br>85.1<br>88.7<br>87.2<br>87.7<br>89.1<br>91.3<br>89.6<br>84.7<br>86.1<br>85.6 | −0.4<br>−1.2<br>−2.3<br>1.3<br>−0.2<br>0.3<br>1.7<br>3.9<br>2.2<br>−2.7<br>−1.3<br>−1.8 | 個々の溶出率が<br>±15%を超えるもの：1個以下<br>±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| 50 | pH6.8 | 90 | 90.6 | 89.4<br>88.8<br>90.0<br>91.9<br>87.5<br>88.7<br>89.8<br>94.0<br>94.7<br>89.2<br>92.4<br>90.2 | −1.2<br>−1.8<br>−0.6<br>1.3<br>−3.1<br>−1.9<br>−0.8<br>3.4<br>4.1<br>−1.4<br>1.8<br>−0.4 | 個々の溶出率が<br>±15%を超えるもの：1個以下<br>±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| 50 | 水 | 240 | 90.6 | 90.8<br>85.5<br>92.8<br>90.2<br>90.0<br>89.9<br>93.7<br>90.8<br>88.4<br>91.4<br>91.8<br>92.4 | 0.2<br>−5.1<br>2.2<br>−0.4<br>−0.6<br>−0.7<br>3.1<br>0.2<br>−2.2<br>0.8<br>1.2<br>1.8 | 個々の溶出率が<br>±15%を超えるもの：1個以下<br>±25%を超えるもの：0個 | 適合 |
| 100 | pH6.8 | 15 | 83.0 | 84.0<br>82.0<br>83.6<br>82.8<br>86.9<br>81.9<br>82.2<br>81.7<br>82.6<br>81.9<br>84.5<br>81.9 | 1.0<br>−1.0<br>0.6<br>−0.2<br>3.9<br>−1.1<br>−0.8<br>−1.3<br>−0.4<br>−1.1<br>1.5<br>−1.1 | 個々の溶出率が<br>±15%を超えるもの：1個以下<br>±25%を超えるもの：0個 | |

エスゾピクロン錠 2mg「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、エスゾピクロン錠 2mg「アメル」及びルネスタ錠 2mg（標準製剤）の溶出挙動の類似性を評価した。

| | |
|---|---|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 |
| 試験条件 | 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃ |

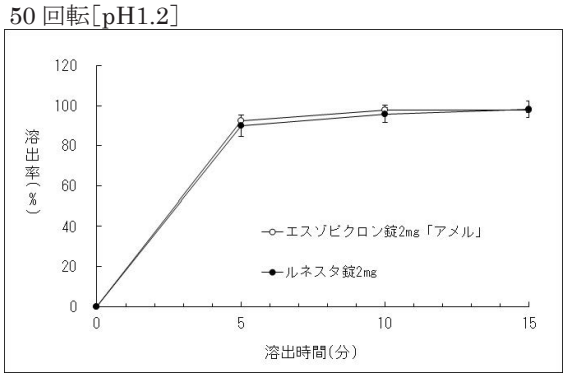
判定基準：

| 回転数 | 試験液 | 判　定 |
|---|---|---|
| 50 | pH1.2 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |
| | pH5.0 | 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |
| | pH6.8 | |
| | 水 | 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1／2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。 |
| 100 | pH6.8 | 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |

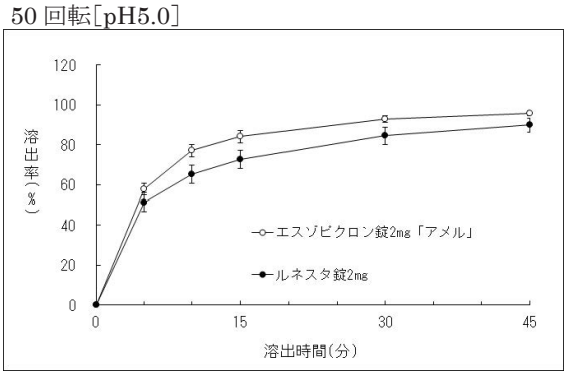
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=12；mean±S.D.,)

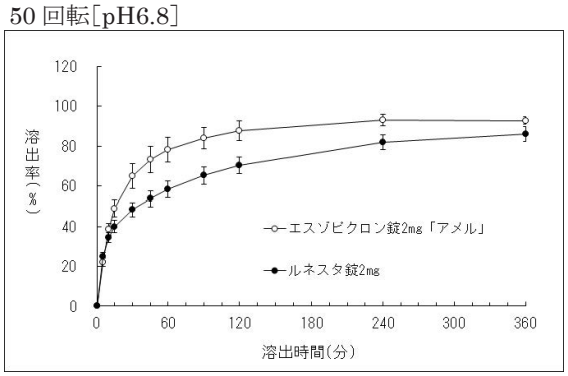
50 回転[pH1.2]



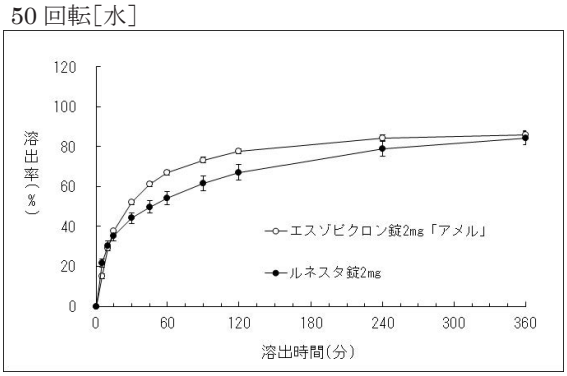

50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]




50 回転[水]




100 回転[pH6.8]

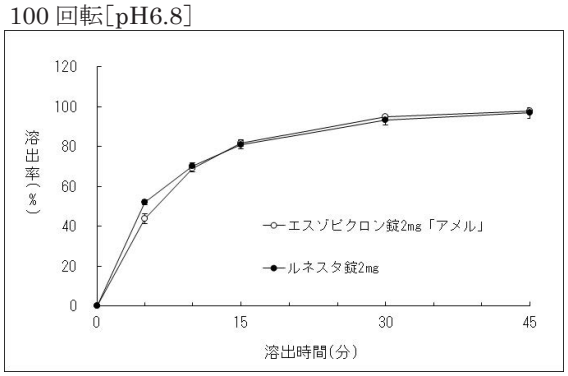



表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験方法 | 回転数(rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 85%以上 | 15 分 | 98.1 | 97.7 | 適合 |
| | | pH5.0 | 40%付近 | 5 分 | 51.4 | 58.0 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 30 分 | 84.6 | 92.9 | |
| | | pH6.8 | 40%付近 | 15 分 | 40.0 | 48.8 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 360 分 | 86.0 | 92.8 | |
| | | 水 | 1/2 の平均溶出率 | 30 分 | 44.3 | 52.1 | 適合 |
| | | | 規定された試験時間 | 360 分 | 84.4 | 85.8 | |
| | 100 | pH6.0 | 60%付近 | 30 分 | 51.9 | 43.8 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 90 分 | 81.0 | 81.5 | |

エスゾピクロン錠 3mg「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、エスゾピクロン錠 3mg「アメル」及びルネスタ錠 3mg（標準製剤）の溶出挙動の類似性を評価した。

| | |
|---|---|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法 |
| 試験条件 | 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃ |

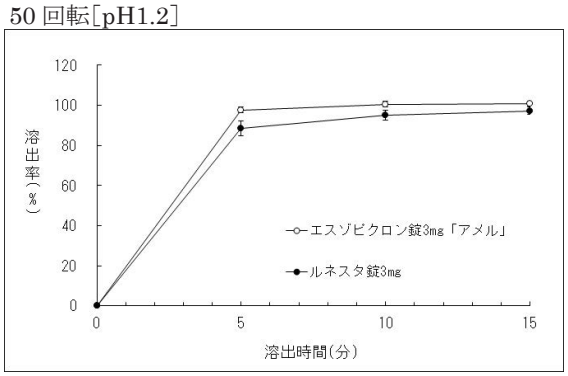
判定基準：

| 回転数 | 試験液 | 判　定 |
|---|---|---|
| 50 | pH1.2 | 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 |
| | pH5.0 | 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |
| | pH6.8 | 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |
| | 水 | 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1／2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。 |
| 100 | pH6.8 | 標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 |

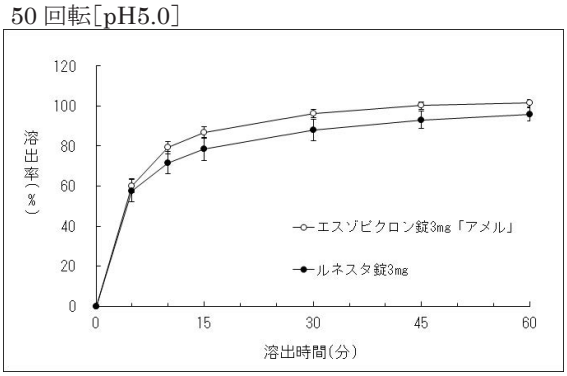
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=12；mean±S.D.,)

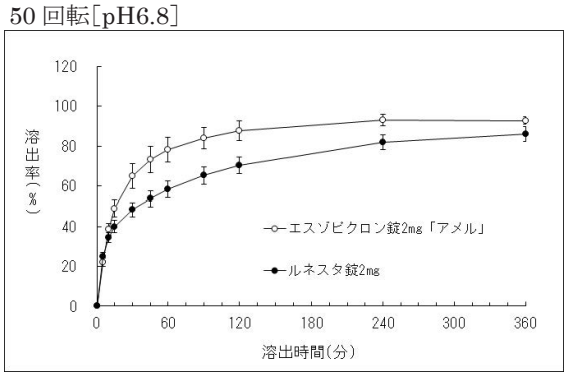
50 回転[pH1.2]



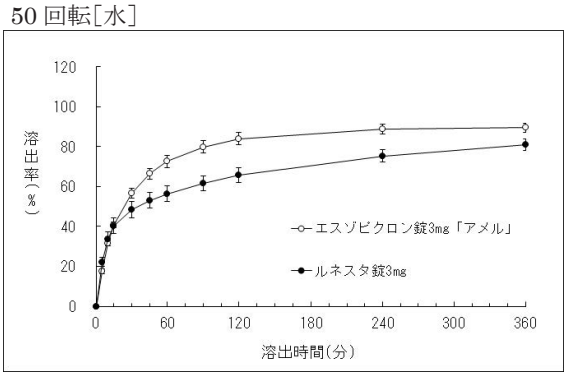

50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]




50 回転[水]




100 回転[pH6.8]

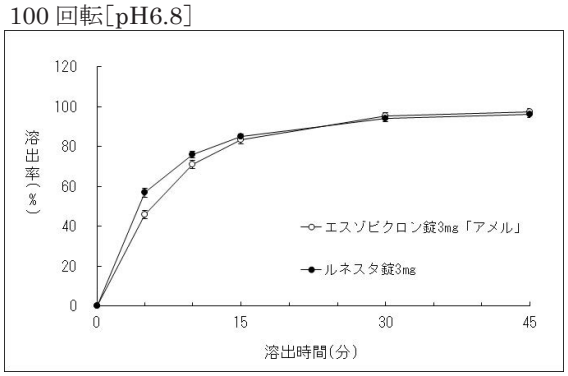



表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | 判定基準 | | 平均溶出率(%) | | 判定結果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験方法 | 回転数(rpm) | 試験液 | 溶出率 | 判定時間 | 標準製剤 | 試験製剤 | |
| パドル法 | 50 | pH1.2 | 85%以上 | 15 分 | 97.3 | 100.9 | 適合 |
| | | pH5.0 | 60%付近 | 5 分 | 57.6 | 60.2 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 30 分 | 88.1 | 96.2 | |
| | | pH6.8 | 40%付近 | 15 分 | 41.9 | 52.5 | 適合 |
| | | | 85%付近 | 360 分 | 86.7 | 90.7 | |
| | | 水 | 1/2 の平均溶出率 | 15 分 | 40.2 | 40.7 | 適合 |
| | | | 規定された試験時間 | 360 分 | 80.8 | 89.5 | |
| | 100 | pH6.8 | 85%付近 | 15 分 | 84.9 | 83.3 | 適合 |

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

| 表示量 | 回転数 | 試験液 | 規定時間 | 溶出率 |
|---|---|---|---|---|
| 1 mg<br>2 mg<br>3 mg | 50 rpm | リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 | 30 分 | 80%以上 |

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

〈エスゾピクロン錠 1mg「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]
140 錠[14 錠(PTP)×10]
100 錠[瓶、バラ]

〈エスゾピクロン錠 2mg「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]
140 錠[14 錠(PTP)×10]
100 錠[瓶、バラ]

〈エスゾピクロン錠 3mg「アメル」〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]
140 錠[14 錠(PTP)×10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋
バラ包装 ：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

PTP サイズ：10 錠シート　34×90（mm）
14 錠シート　34×122（mm）

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

## Ⅴ. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

不眠症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはエスゾピクロンとして 1 回 2mg を、高齢者には 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では 1 回 3mg、高齢者では 1 回 2mg を超えないこととする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 通常用量を超えて増量する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。

7.2 本剤は就寝直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。

7.3 高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者では、1 回 1mg を投与することとし、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお増量する場合には、1 回 2mg を超えないこと。[9.2、9.3、16.6.1、16.6.2 参照]

7.4 本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。
食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。[16.2.1 参照]

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 原発性不眠症患者(成人)を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

原発性不眠症患者(成人) 72 例を対象とし、1 日 1 回プラセボ、エスゾピクロン 1mg、2mg、3mg、ゾルピデム製剤 10mg を 2 日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目である終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)による睡眠潜時及び主観的睡眠潜時は下表のとおりであり、エスゾピクロン 2 及び 3mg 投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた[8)]。

| | プラセボ | エスゾピクロン | | ゾルピデム |
|---|---|---|---|---|
| | | 2mg | 3mg | |
| 評価例数 | 71 | 69 | 68 | 70 |
| PSG による睡眠潜時 | 22.8<br>(0.8, 194.5) | 11.3<br>(0.3, 132.3)<br>p<0.001[a)] | 10.4<br>(0.0, 59.3)<br>p<0.001[a)] | 7.0<br>(0.0, 146.5) |
| 主観的睡眠潜時 | 45.0<br>(12.5, 210.0) | 25.0<br>(3.0, 120.0)<br>p<0.001[a)] | 20.0<br>(3.0, 142.5)<br>p<0.001[a)] | 22.5<br>(0.0, 150.0) |

中央値(分)(最小値, 最大値)
a)測定値を対数変換した後の各期の平均値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果＜投与順にネスト＞とした混合効果モデル

安全性解析対象症例における副作用発現状況は、エスゾピクロン 1mg 投与群 70 例中 10 例(14.3%)、2mg 投与群 69 例中 12 例(17.4%)、3mg 投与群 68 例中 15 例(22.1%)であった。主な副作用は、味覚異常、傾眠、異常感、浮動性めまいであった。

##### ② 成人及び高齢の不眠症患者を対象とした国内長期投与試験

成人及び高齢の不眠症患者 325 例(精神疾患(うつ病等)による不眠症を 161 例含む)を対象とし、エスゾピクロン(成人には 2 又は 3mg、高齢者には 1 又は 2mg)を 24 週間投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、主観的睡眠潜時の推移は下表のとおりであった[9)]。

| | 成人 | | 高齢者 | |
|---|---|---|---|---|
| | 2mg 群 | 3mg 群 | 1mg 群 | 2mg 群 |
| ベースライン | 60.0<br>(15, 240)<br>84 例 | 60.0<br>(20, 240)<br>77 例 | 60.0<br>(30, 180)<br>80 例 | 60.0<br>(15, 240)<br>83 例 |
| 4 週 | 30.0<br>(0, 180)<br>81 例 | 30.0<br>(2, 120)<br>73 例 | 30.0<br>(0, 180)<br>75 例 | 30.0<br>(2, 90)<br>79 例 |
| 8 週 | 30.0<br>(5, 90)<br>79 例 | 20.0<br>(3, 120)<br>72 例 | 22.5<br>(5, 150)<br>72 例 | 30.0<br>(3, 90)<br>75 例 |
| 12 週 | 30.0<br>(0, 120)<br>75 例 | 20.0<br>(5, 150)<br>69 例 | 20.0<br>(5, 90)<br>70 例 | 20.0<br>(5, 90)<br>74 例 |
| 16 週 | 20.0<br>(0, 120)<br>72 例 | 20.0<br>(5, 120)<br>67 例 | 20.0<br>(5, 90)<br>67 例 | 25.0<br>(5, 120)<br>73 例 |
| 20 週 | 25.0<br>(1, 120)<br>70 例 | 20.0<br>(0, 300)<br>66 例 | 20.0<br>(5, 120)<br>69 例 | 20.0<br>(5, 90)<br>74 例 |
| 24 週 | 20.0<br>(0, 120)<br>70 例 | 20.0<br>(5, 240)<br>65 例 | 20.0<br>(5, 180)<br>68 例 | 20.0<br>(5, 90)<br>72 例 |
| 最終評価時 | 27.5<br>(0, 240)<br>84 例 | 20.0<br>(3, 240)<br>75 例 | 20.0<br>(5, 180)<br>79 例 | 20.0<br>(5, 120)<br>83 例 |

中央値(分)(最小値, 最大値)

安全性解析対象症例のうちエスゾピクロンが投与された 325 例中 156 例(48.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、味覚異常(36.3%)、傾眠(3.7%)であった。

### ③外国第Ⅱ相試験

原発性不眠症患者(成人) 65 例を対象とし、1 日 1 回プラセボ、エスゾピクロン 1mg、2mg、2.5mg、3mg、ゾルピデム製剤 10mg を 2 日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目である PSG による睡眠潜時は下表のとおりであり、エスゾピクロン 2 及び 3mg 投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた [10)]。

| | プラセボ | エスゾピクロン | | ゾルピデム |
|---|---|---|---|---|
| | | 2mg | 3mg | |
| 評価例数 | 63 | 63 | 64 | 64 |
| PSG による睡眠潜時 | 29.0<br>(1.5, 143.5) | 15.5<br>(1.8, 99.5)<br>P≦0.0001[a)] | 13.1<br>(0.5, 91.3)<br>P≦0.0001[a)] | 13.1<br>(1.0, 81.0) |

中央値(分)(最小値, 最大値)
a)各時期で得られた 2 連夜の実測値の平均値を順位変換した値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果＜投与順にネスト＞とした混合効果モデル

安全性解析対象症例における副作用発現状況は、エスゾピクロン 1mg 投与群 63 例中 12 例(19.0%)、2mg 投与群 63 例中 10 例(15.9%)、2.5mg 投与群 65 例中 13 例(20.0%)、3mg 投与群 64 例中 15 例(23.4%)であった。主な副作用は、味覚異常(不快な味)、傾眠、頭痛であった。

④外国第Ⅲ相試験

原発性不眠症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験における主要評価項目の結果は下表のとおりであり、いずれの試験においてもエスゾピクロンのプラセボに対する統計学的な有意差が認められた[11～19]。

| 成人 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 2mg | 3mg |
| 試験1（44日間、1、15及び29日目の平均値） | 評価例数 | 99 | 104 | 105 |
| | PSGによる睡眠潜時（分） | 29.0<br>（1.0, 131.9） | 15.0<br>（0.8, 164.0）<br>p<0.0001[a)] | 13.1<br>（0.8, 85.3）<br>p<0.0001[a)] |
| 試験2（6ヵ月間、4～6ヵ月の平均値） | 評価例数 | 172 | | 543 |
| | 主観的睡眠潜時（分） | 44.8<br>（4.1, 330.0） | | 31.7<br>（2.1, 565.0）<br>p<0.0001[a)] |
| 試験3（6ヵ月間、4～6ヵ月の平均値） | 評価例数 | 226 | | 504 |
| | 主観的睡眠潜時（分） | 45.0<br>（4.0, 315.0） | | 27.3<br>（3.4, 196.7）<br>p<0.0001[a)] |
| 高齢者 | | | | |
| | | プラセボ | 1mg | 2mg |
| 試験4（14日間、1、2、13、14日目の平均値） | 評価例数 | 128 | | 136 |
| | PSGによる睡眠潜時（分） | 30.4<br>（4.1, 173.1） | | 14.8<br>（2.0, 102.1）<br>p<0.0001[a)] |
| | 睡眠効率（%） | 74.6<br>（24.7, 91.6） | | 80.4<br>（59.3, 92.3）<br>p<0.0001[a)] |
| 試験5（14日間の平均値） | 評価例数 | 79 | 70 | 79 |
| | 主観的睡眠潜時（分） | 52.0<br>（4.7, 540.0） | 35.9<br>（0.0, 348.0）<br>p=0.0120[a)] | 36.2<br>（5.4, 410.0）<br>p=0.0034[a)] |

中央値（最小値, 最大値）
a）順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析モデル

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当資料なし

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ゾピクロン、非ベンゾジアゼピン系化合物（ゾルピデム）、ベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、ニトラゼパム等）、チエノ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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### （1）作用部位・作用機序

エスゾピクロンは、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー（（*S*）-エナンチオマー）であり、ゾピクロンの薬理活性の大部分を有する製剤である[1)]。

エスゾピクロンは中枢神経系の $GABA_A$ 受容体複合体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA による塩化物イオンの神経細胞内への流入を促進することにより、GABA の作用を増強するものと考えられる[2, 3)]。

#### （2）薬効を裏付ける試験成績

1）動物の脳波に対する作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びモルモットにおいて、ノンレム睡眠潜時を短縮させ、ノンレム睡眠時間を延長させた。レム睡眠には明確な影響はみられなかった[20～22)]。

2）その他の中枢作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びサルにおいて、抗不安作用及び鎮静作用を示した[23～27)]。

#### （3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 1. 血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 反復投与

日本人健康成人を対象に、エスゾピクロン 1 ～ 3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの初回投与時及び投与後 7 日目の薬物動態パラメータを表に示した。エスゾピクロンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は投与量の増加に伴い増加した[28]。

反復投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | 投与時期 | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}last}$ (ng・hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 日目 | 14.52±4.46 | 1.3 (0.5-1.5) | 79.60±36.17 | − |
| | 7 日目 | 14.71±3.97 | 1.0 (0.5-1.5) | 88.71±36.33 | 4.83±0.89 |
| 2 | 1 日目 | 25.40±7.40 | 1.0 (0.5-2.0) | 147.89±57.47 | − |
| | 7 日目 | 27.02±5.22 | 1.0 (0.5-2.0) | 168.69±67.54 | 5.08±1.62 |
| 3 | 1 日目 | 37.03±5.70 | 1.5 (0.5-2.0) | 222.25±36.95 | − |
| | 7 日目 | 37.59±5.54 | 0.8 (0.5-2.0) | 252.63±59.17 | 5.16±0.85 |

Mean±SD、ただし $t_{max}$ は中央値(最小値-最大値)
$AUC_{0\text{-}last}$ は投与時から定量が可能であった最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を示す。
1mg 及び 3mg : n = 8、2mg : n = 9

#### 2) 生物学的同等性試験

エスゾピクロン錠 2mg「アメル」、エスゾピクロン錠 3mg「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、エスゾピクロン錠 2mg「アメル」、エスゾピクロン錠 3mg「アメル」又は各標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

<table>
<tr><td>治験デザイン</td><td>「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。<br>なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間以上とした。
<table>
<tr><th>販売名</th><th>被験者数</th></tr>
<tr><td>エスゾピクロン錠 2mg「アメル」</td><td>24 例(1 群 12 例)</td></tr>
<tr><td>エスゾピクロン錠 3mg「アメル」</td><td>29 例(1 群 14 例、15 例)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| 投与条件 | <u>エスゾピクロン錠 2mg「アメル」</u><br>被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にエスゾピクロンとして 2mg 含有するエスゾピクロン錠 2mg「アメル」1 錠又はルネスタ錠 2mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。<br><u>エスゾピクロン錠 3mg「アメル」</u><br>被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にエスゾピクロンとして 3mg 含有するエスゾピクロン錠 3mg「アメル」1 錠又はルネスタ錠 3mg 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 |
| 採血時点 | 第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後の 16 時点とした。 |
| 分 析 法 | LC/MS/MS 法 |

<u>エスゾピクロン錠 2mg「アメル」</u>

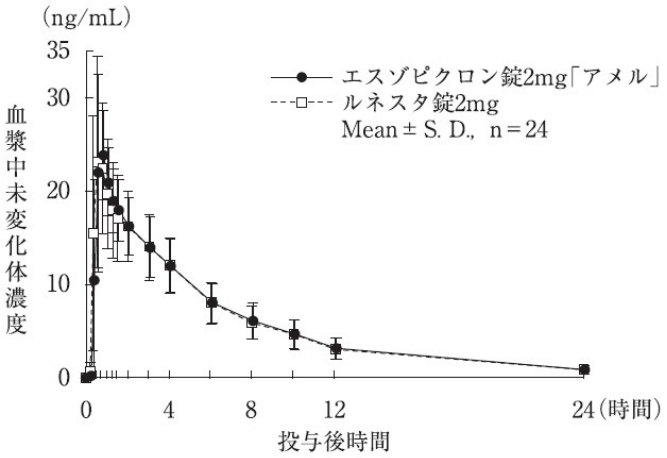
＜薬物動態パラメータ＞

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{(0\to24)}$ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
| エスゾピクロン錠 2mg「アメル」 | 137.237±32.820 | 27.349±6.721 | 0.71±0.25 | 5.55±0.80 |
| ルネスタ錠 2mg | 136.694±34.771 | 27.263±8.379 | 0.74±0.58 | 5.59±0.77 |

(Mean±S.D.,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～ log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | $AUC_{(0\to24)}$ | Cmax |
|---|---|---|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | log(1.0057) | log(1.0213) |
| 90%信頼区間 | log(0.9517)～ log(1.0628) | log(0.9434)～ log(1.1057) |



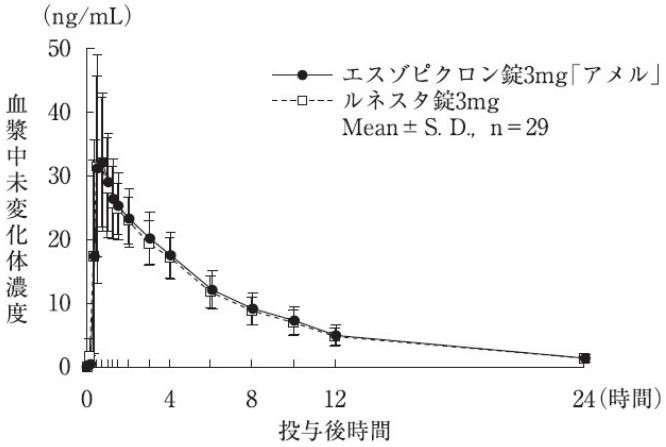

<u>エスゾピクロン錠 3mg「アメル」</u>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{(0\to24)}$ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
| エスゾピクロン錠 3mg「アメル」 | 205.263±47.020 | 39.064±12.410 | 0.78±0.54 | 5.83±0.75 |
| ルネスタ錠 3mg | 199.665±44.169 | 36.159±10.876 | 0.73±0.38 | 5.92±0.75 |

(Mean±S.D.,n=29)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～ log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | $AUC_{(0\to24)}$ | Cmax |
|---|---|---|
| 2 製剤間の対数変換値の差 | log(1.0268) | log(1.0823) |
| 90%信頼区間 | log(0.9990)～ log(1.0554) | log(0.9630)～ log(1.2165) |




血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

**食事の影響**

日本人健康成人男性を対象に、エスゾピクロン3mgを単回経口投与したとき、絶食下と比較して摂食下ではエスゾピクロンのCmaxは30%低下し、$AUC_{0-24}$は変化しなかった。また$t_{max}$の中央値は2.5時間遅延した[29]。

**併用薬の影響**

1) **ケトコナゾール**

健康成人にエスゾピクロン3mgとケトコナゾール400mgを1日1回5日間反復併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンのCmaxは43%上昇し、$AUC_{0-\tau}$は125%増加した。また、ケトコナゾールのCmaxは18%低下し、$AUC_{0-\tau}$は12%減少した[30](外国人データ)。

2) **アルコール**

健康成人にエスゾピクロン3.5mg[注)]とアルコール0.7 g／kgを単回併用投与したとき、投与後4時間までに相加的な精神運動機能の障害が認められた[31](外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエスゾピクロンとして1回2mgを、高齢者には1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では1回3mg、高齢者では1回2mgを超えないこととする。」である。

3) **オランザピン**

健康成人にエスゾピクロン 3mg とオランザピン 10mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンの Cmax は変化せず、$AUC_{0\text{-last}}$ は 6.0%増加した。また、オランザピンの Cmax は 8.4%低下し、$AUC_{0\text{-last}}$ は変化しなかった。

一方、精神運動機能の指標となる数字符号置換検査（Digit symbol substitution test、DSST）スコアが、2 剤併用時に大きく減少（精神運動機能が悪化）した [32]（外国人データ）。

4) **ロラゼパム**

健康成人にエスゾピクロン 3mg とロラゼパム 2mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンの Cmax は 22.6%低下し、$AUC_{0\text{-last}}$ は 7.0%減少した。また、ロラゼパムの Cmax は 21.3%低下し、$AUC_{0\text{-last}}$ は 9.5%減少した [33]（外国人データ）。

5) **パロキセチン**

健康成人にエスゾピクロン 3mg とパロキセチン 20mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンの Cmax は 11.6%上昇し、$AUC_{0\text{-last}}$ は 9.3%増加した。また、パロキセチンの Cmax は 1.6%上昇し、$AUC_{0\text{-last}}$ は 3.5%減少した [34]（外国人データ）。

6) **ジゴキシン**

健康成人にジゴキシンを 1 日目に 0.5mg を 2 回投与し、2 ～ 6 日目に 1 日 1 回 0.25mg を経口投与した後、7 日目にエスゾピクロン 3mg とジゴキシン 0.25mg を併用投与したとき、ジゴキシンの Cmax は 12.3%低下したが、$AUC_{0\text{-}\tau}$ は変化しなかった [35]（外国人データ）。

7) **（*R,S*）−ワルファリン**

健康成人にエスゾピクロン 3mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、5 日目に（*R,S*）−ワルファリン 25mg を併用投与したとき、（*R*）−ワルファリン及び（*S*）−ワルファリンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は変化しなかった [36]（外国人データ）。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数 [37]

0.1279±0.0225（$hr^{-1}$）（健康成人男子にエスゾピクロン錠 2mg「アメル」1 錠を絶食単回投与した場合）

0.1209±0.0161（$hr^{-1}$）（健康成人男子にエスゾピクロン錠 3mg「アメル」1 錠を絶食単回投与した場合）

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。

### (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

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

エスゾピクロンは経口投与後、様々な酸化的代謝を受け、血漿中の主代謝物は(*S*)-ゾピクロンN-オキシド及び(*S*)-N-脱メチルゾピクロンである。このうち、前者は受容体に対する結合能を示さず、後者は中枢ベンゾジアゼピン受容体に結合するものの、エスゾピクロンと比較して結合性は約21倍低かった[38, 39]。

### (2) 代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率

*In vitro*代謝試験により、エスゾピクロンの代謝にはCYP3A4及びCYP2E1が関与していることが示された[40]。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

外国人健康成人男性に$^{14}$C標識-ゾピクロン7.5mgを単回経口投与したとき、投与後120時間までに、投与した放射能の74.8%が尿中に排泄され、そのうち約85%が投与後24時間までに排泄された。糞中には、15.8%が排泄された[41]。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

血液透析による除去は有効ではない。

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者におけるエスゾピクロンのCmaxは、健康成人と比べてそれぞれ22%、8%及び25%上昇し、$AUC_{0-inf}$は40%、28%及び45%増加した。また、$t_{1/2}$はそれぞれ19%、24%及び33%延長した。(*S*)-脱メチルゾピクロンの$AUC_{0-inf}$はそれぞれ40%、88%及び127%増加した[42](外国人データ)。

(2) 肝機能障害患者

軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者におけるエスゾピクロンの Cmax は、健康成人と比べてそれぞれ 13%、29%及び 25%低下し、$AUC_{0-inf}$ は軽度では 4%減少し、中等度及び高度では 5%及び 80%増加した。また、$t_{1/2}$ はそれぞれ 2%、66%及び 130%延長した[43]（外国人データ）。

(3) 高齢者

日本人高齢者（平均年齢 69 歳）を対象に、エスゾピクロン 3mg[注)]を 7 日間反復投与したときの Cmax 及び $AUC_{0-24}$ は、健康成人と比べていずれも 32%増加し、$t_{1/2}$ は 64%延長した[28, 44]。

注） 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエスゾピクロンとして 1 回 2mg を、高齢者には 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では 1 回 3mg、高齢者では 1 回 2mg を超えないこととする。」である。

## 11. その他

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

1. 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。[9.1.5、11.1.6 参照]

### 2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又はゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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。］
2.3 急性閉塞隅角緑内障の患者
［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 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。［11.1.2 参照］
8.2 本剤の影響が翌朝以降に及び、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、自動車の運転など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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 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患者**

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。[11.1.3 参照]

**9.1.2 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。

**9.1.3 心障害のある患者**

血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。

**9.1.4 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。

**9.1.5 本剤により睡眠随伴症状(夢遊症状等)として異常行動を発現したことがある患者**

投与の中止を検討すること。重篤な自傷・他傷行為、事故等に至る睡眠随伴症状を発現するおそれがある。[1.、11.1.6 参照]

### (2) 腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.1 参照]

### (3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.2 参照]

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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おそれがある。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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
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おそれがある。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
1回1mgを投与することとし、増量する場合には2mgを超えないこと。高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められており、運動失調等の副作用が起こりやすい。[16.6.3参照]

## 7. 相互作用

10. 相互作用
本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4参照]

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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<br>スキサメトニウム塩化物水和物<br>ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物<br>パンクロニウム臭化物<br>中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体<br>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)<br>[16.7.2参照] | 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<br>チアミラールナトリウム<br>チオペンタールナトリウム　等<br>[11.1.3参照] | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| CYP3A4 誘導作用を有する薬剤<br>リファンピシン　等 | 本剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。 | 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。 |
| CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br>イトラコナゾール　等<br>［16.7.1 参照］ | 本剤の代謝を阻害し、作用を増強させるおそれがある。 | 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。 |

## 8. 副作用

**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

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。

**11.1.2 依存性**（頻度不明）

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、不安、異常な夢、悪心、胃不調、反跳性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。［8.1 参照］

**11.1.3 呼吸抑制**（頻度不明）

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おそれがあるので、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。［9.1.1、10.2 参照］

**11.1.4 肝機能障害**

AST、ALT、Al-P、$\gamma$-GTP の上昇等を伴う肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。

**11.1.5 精神症状、意識障害**

悪夢（異常な夢）、意識レベルの低下（各 0.3%）、興奮（激越）、錯乱（錯乱状態）、幻覚、攻撃性、せん妄、異常行動（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.6 一過性前向性健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等)(いずれも頻度不明)

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。[1.、9.1.5 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 3%以上 | 1～3%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 精神神経系 | 傾眠 | 頭痛、浮動性めまい | 不安、注意力障害、異常な夢、うつ病 | 神経過敏、記憶障害、錯感覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態 |
| 過敏症 | | | | 発疹、瘙痒症 |
| 消化器 | 味覚異常 | 口渇 | 口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、悪心 | 消化不良、嘔吐 |
| 肝臓 | | | AST、ALT、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの上昇 | |
| その他 | | | 倦怠感、湿疹、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性 | リビドー減退、筋肉痛、片頭痛、背部痛、高血圧、末梢性浮腫 |

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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、昏睡等に至るおそれがある。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、症状は重篤化するおそれがあり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。

13.2 処置

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。

## 11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 12.その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー((*S*) -エナンチオマー)である。ゾピクロンでは臨床用量の約 800 倍(100 mg／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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤　　：習慣性医薬品（注意－習慣性あり）
　　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：エスゾピクロン　毒薬、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

### 2. 有効期間

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり　　：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ルネスタ錠 1mg、錠 2mg、錠 3mg
同効薬　　：ゾピクロン、ゾルピデム酒石酸塩、トリアゾラム、ラメルテオン　等

### 7. 国際誕生年月日

2004 年 12 月 15 日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認<br>年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載<br>年月日 | 販売開始<br>年月日 |
|---|---|---|---|---|
| エスゾピクロン錠<br>1mg「アメル」 | 2021 年 2 月 15 日 | 30300AMX00111 | 2021 年 6 月 18 日 | 2021 年 6 月 18 日 |
| エスゾピクロン錠<br>2mg「アメル」 | 2021 年 2 月 15 日 | 30300AMX00112 | 2021 年 6 月 18 日 | 2021 年 6 月 18 日 |
| エスゾピクロン錠<br>3mg「アメル」 | 2021 年 2 月 15 日 | 30300AMX00113 | 2021 年 6 月 18 日 | 2021 年 6 月 18 日 |

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード（YJ コード） | HOT（9 桁）番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| エスゾピクロン錠1mg「アメル」 | 1129010F1010 | 1129010F1087 | 128624301 | 622862401 |
| エスゾピクロン錠2mg「アメル」 | 1129010F2016 | 1129010F2083 | 128625001 | 622862501 |
| エスゾピクロン錠3mg「アメル」 | 1129010F3080 | 1129010F3080 | 128626701 | 622862601 |

## 14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## ＸＩ. 文献

### 1. 引用文献


1) 起源又は発見の経緯（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 1.5.1.1）（D-001615）
2) Hanson S. M. et al.：J. Med. Chem., 2008；51（22）：7243-7252（PMID：18973287）（D-001616）
3) $GABA_A$ 受容体サブタイプ発現細胞における GABA 誘発電流増強作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2）（D-001617）
4) 社内資料：安定性試験（長期保存試験）
5) 社内資料：安定性試験（加速試験）
6) 社内資料：安定性試験（無包装）
7) 社内資料：生物学的同等性試験（溶出挙動比較）
8) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.24、審査報告書）（D-001603）
9) 不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国内試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.25、審査報告書）（D-001604）
10) 原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.26、審査報告書）（D-001605）
11) Zammit G. K. et al.：Curr. Med. Res. Opin., 2004；20（12）：1979-1991（PMID：15701215）（D-001606）
12) McCall W. V. et al.：Curr. Med. Res. Opin., 2006；22（9）：1633-1642（PMID：16968566）（D-001607）
13) Scharf M. et al.：Sleep, 2005；28（6）：720-727（PMID：16477959）（D-001608）
14) 原発性不眠症患者を対象とした長期投与試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.28）（D-001609）
15) Walsh J. K. et al.：Sleep, 2007；30（8）：959-968（PMID：17702264）（D-001610）
16) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験①（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.27）（D-001611）
17) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験②（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.29）（D-001612）
18) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験①（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.30）（D-001613）
19) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験②（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.31）（D-001614）
20) マウスの脳波に対する作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.1）（D-001617）
21) ラットの脳波に対する作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.2）（D-001617）
22) Xi M. et al.：Sleep, 2008；31（7）：1043-1051（PMID：18652100）（D-001618）

23) マウスにおける鎮静作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.4）（D-001619）
24) マウスにおける抗不安作用（明暗箱試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.3）（D-001620）
25) Carlson J. N. et al.：Eur. J. Pharmacol., 2001；415（2-3）：181-189（PMID：11274997）（D-001602）
26) サルにおける抗不安作用（コンフリクト試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.3.3）（D-001620）
27) サルにおける鎮静作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.4.3）（D-001621）
28) 日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床第 I 相反復投与試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）（D-001586）
29) 日本人健康成人を対象とした含量の異なる製剤間の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験（国内試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.5）（D-001587）
30) ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.19、2.7.2.2.3.1）（D-001595）
31) アルコールとの薬物相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.12）（D-001596）
32) オランザピンとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.14、2.7.2.2.3.2）（D-001597）
33) ロラゼパムとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.15）（D-001598）
34) パロキセチンとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.16）（D-001599）
35) ジゴキシンとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.18、2.7.2.2.3.5）（D-001600）
36) ワルファリンとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.17、2.7.2.2.3.6）（D-001601）
37) 社内資料：生物学的同等性試験［錠 2mg、錠 3mg］
38) GABA 受容体複合体に対する結合親和性（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1）（D-001589）
39) 健康成人を対象とした臨床第 I 相単回投与試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）（D-001590）
40) 代謝（動物種間の比較）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）（D-001588）
41) 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.23）（D-001591）
42) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.11、審査報告書）（D-001592）

43) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.10）（D-001593）
44) 日本人健康高齢者を対象とした臨床第 I 相反復投与試験（国内試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）（D-001594）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## ⅩⅡ. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

### (1) 粉砕

エスゾピクロン錠 1mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、5 週間)、温度(40℃、5 週間)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光(30 万 lx・hr)において、純度試験で規格外となった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・開放)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 2 週 | 5 週 |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0% | 99.57 | 100.17 | 99.18 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

温度(40℃、遮光・気密容器)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 2 週 | 5 週 |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0% | 99.57 | 99.42 | 99.29 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

光(25℃、60%RH、1000 lx、気密容器)

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 20 万 lx・hr (9 日) | 30 万 lx・hr (13 日) |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 不適 (規格外) |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0% | 99.57 | 96.79 | 96.96 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

エスゾピクロン錠 2mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度（25℃75％RH、5 週間）、温度（40℃、5 週間）の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光（30 万 lx・hr）において、純度試験で規格外となった。

湿度（25±2℃、75±5％RH、遮光・開放）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 2 週 | 5 週 |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡黄色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 淡黄色のフィルムコーティングの粒が混ざった白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0％ | 99.76 | 100.32 | 99.62 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

温度（40℃、遮光・気密容器）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 2 週 | 5 週 |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡黄色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 淡黄色のフィルムコーティングの粒が混ざった白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0％ | 99.76 | 100.95 | 100.04 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

光（25℃、60％RH、1000 lx、気密容器）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 20 万 lx・hr（9 日） | 30 万 lx・hr（13 日） |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡黄色の割線入りのフィルムコーティング錠 | 淡黄色のフィルムコーティングの粒が混ざった白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 不適（規格外） |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0％ | 99.76 | 98.60 | 97.09 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

エスゾピクロン錠 3mg「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度（25℃75%RH、5 週間）、温度（40℃、5 週間）の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、光（60 万 lx・hr）において、純度試験で規格外となった。

湿度（25±2℃、75±5%RH、遮光・開放）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 2 週 | 5 週 |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡赤色のフィルムコーティング錠 | 淡赤色のフィルムコーティングの粒が混ざった白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0% | 99.27 | 99.67 | 99.36 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

温度（40℃、遮光・気密容器）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 2 週 | 5 週 |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡赤色のフィルムコーティング錠 | 淡赤色のフィルムコーティングの粒が混ざった白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0% | 99.27 | 100.33 | 99.63 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

光（25℃、60%RH、1000 lx、気密容器）

| 試験項目 | 錠剤の規格値 | 開始時 | 30 万 lx・hr（13 日） | 60 万 lx・hr（25 日） |
|---|---|---|---|---|
| 性　　状 | 淡赤色のフィルムコーティング錠 | 淡赤色のフィルムコーティングの粒が混ざった白色の粉末 | 変化なし | 変化なし |
| 純度試験 | 類縁物質※ | 適合 | 適合 | 不適（規格外） |
| 定 量 法 | 95.0 ～ 105.0% | 99.27 | 99.24 | 95.83 |

※規格値：RRT0.3、0.4、0.5、0.7、その他個々：0.5%以下、合計：2.0%以下

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第 2 版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、㈱じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

食道経由経腸栄養用チューブ(サイズ 8 Fr.)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに水(55℃、20℃) 20 mL を吸い取り放置し、10 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤 1 個について、フィルムコーティングを破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約 2 ～ 3 mL/sec の速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30 cm の高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

試験製剤：

エスゾピクロン錠 1mg「アメル」

(エスゾピクロン錠 2mg「アメル」 、エスゾピクロン錠 3mg「アメル」は、有効成分及び添加物の含量以外は同一処方のため、本試験はエスゾピクロン錠 1mg「アメル」のみで実施した。)

試験結果：

1) 55℃の温湯：10 分、8 Fr.チューブを通過したが、シリンジ内に残存する薬品が認められた。

また、懸濁液の 55℃(10 分間)の安定性を確認したところ、約 10%の含量低下(規格外)が認められた。

2) 20℃の水：破壊後、10 分、粉砕物は懸濁せず、8 Fr.チューブを通過しなかった。

なお、懸濁液をその後室温※で 1 時間放置したときの安定性を確認したところ、含量低下は認めなかった。

※ 実験室の室温 23℃

## 2. その他の関連資料

該当資料なし