

# 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 「ニプロ」**

**エスゾピクロン錠2mg 「ニプロ」**

**エスゾピクロン錠3mg 「ニプロ」**

*Eszopiclone Tablets*

剤形	錠剤（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） 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	エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」 1錠中 エスゾピクロン 1mg エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」 1錠中 エスゾピクロン 2mg エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」 1錠中 エスゾピクロン 3mg
一般名	和名：エスゾピクロン（JAN） 洋名：Eszopiclone（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 販売開始年月日：2021年6月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:050-3535-8939 医療関係者向けホームページ： <a href="https://www.nipro.co.jp/">https://www.nipro.co.jp/</a>

本IFは2023年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

## 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（<https://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て、「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

<b>I. 概要に関する項目</b>	5. 臨床成績	23
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	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 一般名	2. 薬理作用	28
3. 構造式又は示性式	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	29
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	32
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	4. 吸収	33
1. 物理化学的性質	5. 分布	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	33
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	34
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	8. トランスポーターに関する情報	34
1. 剤形	9. 透析等による除去率	34
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	34
4. 力価	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	35
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	36
12. その他	8. 副作用	37
<b>V. 治療に関する項目</b>	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
1. 効能又は効果	10. 過量投与	39
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	39
3. 用法及び用量	12. その他の注意	40
4. 用法及び用量に関連する注意	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
	1. 薬理試験	41
	2. 毒性試験	41

<b>X. 管理的事項に関する項目</b>		
1. 規制区分	42	
2. 有効期間	42	
3. 包装状態での貯法	42	
4. 取扱い上の注意	42	
5. 患者向け資材	42	
6. 同一成分・同効薬	42	
7. 国際誕生年月日	42	
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	43	
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	43	
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	43	
11. 再審査期間	43	
12. 投薬期間制限に関する情報	43	
		13. 各種コード
		43
		14. 保険給付上の注意
		43
		<b>XI. 文献</b>
		1. 引用文献
		44
		2. その他の参考文献
		47
		<b>XII. 参考資料</b>
		1. 主な外国での発売状況
		48
		2. 海外における臨床支援情報
		48
		<b>XIII. 備考</b>
		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
		49
		2. その他の関連資料
		53

## 略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 血中濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
GABA	gamma-aminobutyric acid : $\gamma$ アミノ酪酸 (ギャバ)
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : $\gamma$ グルタミルトランスペプチダーゼ
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
S.D.	standard deviation : 標準偏差
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

エスゾピクロン製剤は、不眠症治療薬であり、本邦では 2012 年に上市されている。  
1 錠中にエスゾピクロンをそれぞれ 1mg、2mg、3mg 含有するエスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」、同錠 2mg 「ニプロ」、同錠 3mg 「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 2 月に承認を取得、2021 年 6 月に販売を開始した。

なお、エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」、同錠 2mg 「ニプロ」、同錠 3mg 「ニプロ」は後発医薬品として、キョーリンリメディオ株式会社、辰巳化学株式会社、ニプロ株式会社の 3 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

### 2. 製品の治療学的特性

○エスゾピクロンは活性を有するゾピクロンの S (+) -異性体である。GABA<sub>A</sub> 受容体にあるベンゾジアゼピン結合部位に対して作用し、GABA<sub>A</sub> 受容体機能を亢進する<sup>1)</sup>。

○臨床的には、不眠症に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、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）が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

○錠剤には、製剤を特定しやすいように、「一般名」・「含量」・「屋号」の両面レーザー印刷を施した。

○PTP シートには、「一般名」・「含量」を 1 錠ごとに表示、「GS1 コード」を 1 スリットごとに表示した。また、1 錠ごとに表面に「不眠症治療薬」、裏面に「就寝前服用」を表示した。

#### 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	タイトル、参照先
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 「ニプロ」  
エスゾピクロン錠2mg 「ニプロ」  
エスゾピクロン錠3mg 「ニプロ」

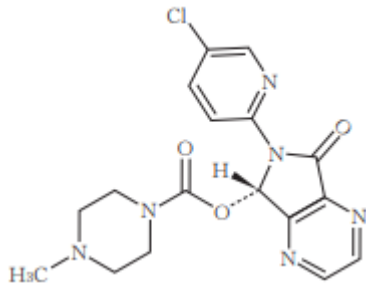
(2) 洋 名 : Eszopiclone Tablets

(3) 名称の由来 : 有効成分であるエスゾピクロンに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

### 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) : hypnotic tranquillizers : -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

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

---

### 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

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）

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	性状	外形・大きさ		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」	白色のフィルム コーティング錠			
		6.6	3.2	104.5
エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」	淡黄色の割線入り フィルム コーティング錠			
		6.6	3.2	104.5
エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」	淡赤色のフィルム コーティング錠			
		6.6	3.2	104.5

###### (3) 識別コード

該当しない

###### (4) 製剤の物性

該当資料なし

###### (5) その他

該当しない

##### 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	有効成分	添加剤	
エスゾピクロン錠 1mg「ニプロ」	1錠中 エスゾピクロン 1mg	無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ	—
エスゾピクロン錠 2mg「ニプロ」	1錠中 エスゾピクロン 2mg		黄色三二酸化鉄
エスゾピクロン錠 3mg「ニプロ」	1錠中 エスゾピクロン 3mg		三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

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

加速試験

試験条件：40±2℃、75±5%RH

①エスゾピクロン錠 1mg「ニプロ」<sup>2)</sup>

PTP包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミピロー、塩化カルシウム乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	100.5	99.7	101.5	100.3
	99.4	99.3	103.0	100.1
	100.5	99.4	101.6	100.1

1ロット（n=3）、3ロット

バラ包装：最終包装形態（内包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ（シリカゲル乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合

溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	100.6	99.8	101.0	100.5
	100.1	100.3	100.7	99.7
	101.4	99.5	100.5	100.2

1ロット (n=3)、3ロット

② エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>3)</sup>

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミピロー、塩化カルシウム乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状（淡黄色の割線入りフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	102.7	100.2	100.2	100.5
	100.1	100.5	99.1	100.4
	101.3	100.4	100.5	101.2

1ロット (n=3)、3ロット

バラ包装：最終包装形態（内包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ（シリカゲル乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状（淡黄色の割線入りフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	100.2	99.5	101.0	100.5
	99.6	100.3	100.7	100.3
	100.8	99.0	100.8	100.3

1ロット (n=3)、3ロット

③ エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」<sup>4)</sup>

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミピロー、塩化カルシウム乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状（淡赤色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合

溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	100.4	99.6	100.0	100.5
	101.2	99.6	100.2	100.3
	101.1	99.6	100.1	99.7

1ロット (n=3)、3ロット

バラ包装：最終包装形態（内包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ（シリカゲル乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	1カ月	3カ月	6カ月
性状（淡赤色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	100.2	99.7	99.6	100.8
	100.4	100.1	100.2	100.3
	99.6	99.5	100.2	99.9

1ロット (n=3)、3ロット

#### 長期保存試験

試験条件：25±2℃、60±5%RH

#### ①エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」<sup>5)</sup>

PTP包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミピロー、塩化カルシウム乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月	18カ月	24カ月	30カ月	36カ月
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	—	—	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量(95.0~105.0%)	100.5	101.2	100.7	100.7	99.6	100.7	99.6	100.0	100.3
	99.4	100.7	100.6	100.7	100.0	100.9	100.5	100.0	99.4
	100.5	101.0	100.1	100.8	100.3	100.4	100.1	99.6	100.0

1ロット (n=3)、3ロット

バラ包装：最終包装形態（内包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、シリカゲル乾燥剤入り、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月	18カ月	24カ月	36カ月
性状（白色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	—	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量(95.0～105.0%)	100.6 100.1 101.4	101.4 101.1 100.4	100.4 100.4 100.1	100.4 100.5 100.4	100.3 100.6 100.2	100.6 101.6 100.8	99.6 98.7 99.9	99.4 99.5 99.6

1ロット (n=3)、3ロット

②エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>6)</sup>

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミピロー、塩化カルシウム乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月	18カ月	24カ月	30カ月	36カ月
性状（淡黄色の割線入りフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	—	—	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量(95.0～105.0%)	102.7 100.1 101.3	101.0 100.8 100.7	101.0 100.0 100.5	100.3 99.9 100.7	100.7 101.0 100.8	100.7 99.7 100.9	100.1 100.3 100.1	100.2 101.0 100.4	100.0 99.3 100.1

1ロット (n=3)、3ロット

バラ包装：最終包装形態（内包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、シリカゲル乾燥剤入り、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
性状（淡黄色の割線入りフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	—	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量(95.0～105.0%)	100.2	100.6	100.2	101.0	100.5	100.6	99.2	100.7
	99.6	101.0	100.5	99.6	100.7	100.7	100.1	100.2
	100.8	100.6	101.5	100.1	100.5	101.4	99.6	99.9

1ロット (n=3)、3ロット

③エスゾピクロン錠 3mg「ニプロ」<sup>7)</sup>

PTP包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔（アルミピロー、塩化カルシウム乾燥剤入り）、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	30 カ月	36 カ月
性状（淡赤色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	—	—	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量(95.0～105.0%)	100.4	100.1	98.5	99.7	100.5	99.8	100.2	99.1	100.0
	101.2	100.7	99.6	100.5	100.9	100.1	100.1	100.7	100.7
	101.1	99.7	99.2	100.1	99.9	99.8	99.4	99.7	99.9

1ロット (n=3)、3ロット

バラ包装：最終包装形態（内包装：ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、シリカゲル乾燥剤入り、外包装：紙箱）

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
性状（淡赤色のフィルムコーティング錠）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	—	—	—	—	—	—	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量(95.0～105.0%)	100.2 100.4 99.6	99.7 100.2 99.0	99.5 99.0 99.5	99.9 100.1 99.5	100.0 100.3 100.0	99.7 99.9 100.2	99.4 100.2 99.3	99.7 100.5 100.2

1ロット (n=3)、3ロット

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

#### その他の安定性

『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）』における試験法を参考にし、同評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

##### (1) 無包装状態での安定性

試験条件：①温度 40℃±2℃/35%RH±5%RH、3 カ月

（保存形態：遮光・気密容器）

②湿度 75%RH±5%RH/25℃±2℃、3 カ月

（保存形態：遮光・開放）

③光 120 万 lx・hr（60%RH±5%RH、25℃±2℃）

（保存形態：透明・気密容器）

試験結果：

##### ①エスゾピクロン錠 1mg「ニプロ」<sup>8)</sup>

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N 以上)	溶出性
<開始時>	白色のフィルムコーティング錠	101.03% (適合)	99.2N (適合)	適合
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N 以上)	溶出性
②湿度	変化なし	変化なし	[1 カ月] 58.9N (規格内) [2 カ月] 55.8N (規格内) [3 カ月] 55.8N (規格内)	[1 カ月] 不適合 (規格外)
③光	[60 万 lx・hr] 変化なし [120 万 lx・hr] 微黄白色に変化 (規格外)	変化なし	[60 万 lx・hr] 56.9N (規格内) [120 万 lx・hr] 50.7N (規格内)	変化なし

〈参考〉

保存条件	純度試験 (類縁物質)	水分
<開始時>	適合	3.16%
①温度	規格内	4.25%
②湿度	規格内	5.86%
③光	規格内	4.91%

試験回数 (外観・含量・溶出性・純度試験 (類縁物質)): 1 回、硬度: 10 回、水分: 規格なし・1 回)

②エソゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>9)</sup>

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N 以上)	溶出性
<開始時>	淡黄色の割線入りフィルムコーティング錠	101.19% (適合)	69.6N (適合)	適合
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	変化なし	変化なし	[1 カ月] 42.6N (規格内) [2 カ月] 41.8N (規格内) [3 カ月] 39.1N (規格内)	[1 カ月] 不適合 (規格外)
③光	変化なし	変化なし	[60 万 lx・hr] 46.3N (規格内) [120 万 lx・hr] 45.0N (規格内)	変化なし

〈参考〉

保存条件	純度試験 (類縁物質)	水分
<開始時>	適合	3.20%
①温度	規格内	4.24%
②湿度	規格内	6.02%
③光	規格内	4.95%

試験回数（外観・含量・溶出性・純度試験（類縁物質）：1回、硬度：10回、水分：規格なし・1回）

③エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」<sup>10)</sup>

保存条件	外観	含量	硬度 (19.6N以上)	溶出性
<開始時>	淡赤色のフィルムコーティング錠	101.83% (適合)	97.5N (適合)	適合
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	変化なし	変化なし	[1カ月] 57.1N (規格内) [2カ月] 53.7N (規格内) [3カ月] 53.1N (規格内)	[1カ月] 不適合 (規格外)
③光	変化なし	変化なし	[60万 lx・hr] 58.1N (規格内) [120万 lx・hr] 51.3N (規格内)	変化なし

〈参考〉

保存条件	純度試験 (類縁物質)	水分
<開始時>	適合	3.13%
①温度	規格内	4.33%
②湿度	規格内	5.76%
③光	規格内	4.95%

試験回数（外観・含量・溶出性・純度試験（類縁物質）：1回、硬度：10回、水分：規格なし・1回）

(2) 分割後の安定性

試験条件：①温度 40℃±2℃、3 カ月（保存形態：遮光・気密容器）

②湿度 75%RH±5%RH/25℃±2℃、3 カ月

（保存形態：遮光・開放）

③光 120 万 lx・hr（60%RH±5%RH、25℃±2℃）

（保存形態：透明・開放）

試験結果：

エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>11)</sup>

保存条件	外観	含量	溶出性
<開始時>	淡黄色のフィルムコーティング錠で分割面は白色である	99.84% (適合)	適合
①温度	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし
③光	変化なし	変化なし	

<参考>

保存条件	純度試験 (類縁物質)	質量	水分
<開始時>	適合	0.05344 g	3.34%
①温度	規格内	0.05257 g	3.06%
②湿度	規格内	0.05241 g	6.31%
③光	規格内		

試験回数（外観・含量・溶出性・純度試験（類縁物質）：3 回、質量・水分：規格なし・3 回）

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（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

溶出挙動における同等性

①エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」<sup>12)</sup>

②エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>13)</sup>

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

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

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	37 ± 0.5℃	1錠/ 1ベッセル
		pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液			
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液			
		水			
	100rpm	pH6.8			

判定基準：溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

### (1) 平均溶出率

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

以下の基準に適合する。

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%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。

## (2) 個々の溶出率

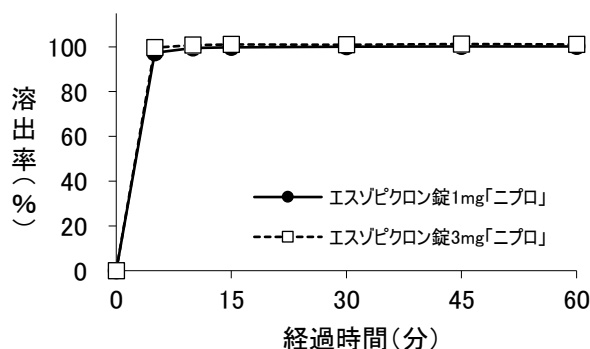
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

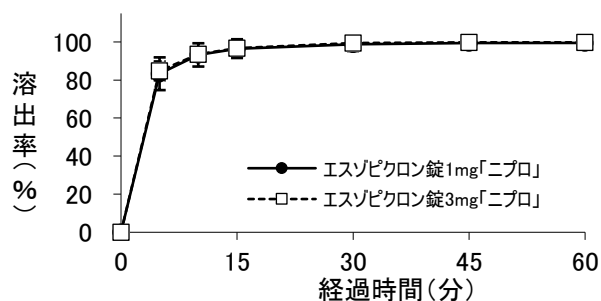
試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってエスゾピクロン錠 1mg「ニプロ」及び同錠 2mg「ニプロ」と標準製剤（エスゾピクロン錠 3mg「ニプロ」）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

### ①エスゾピクロン錠 1mg「ニプロ」

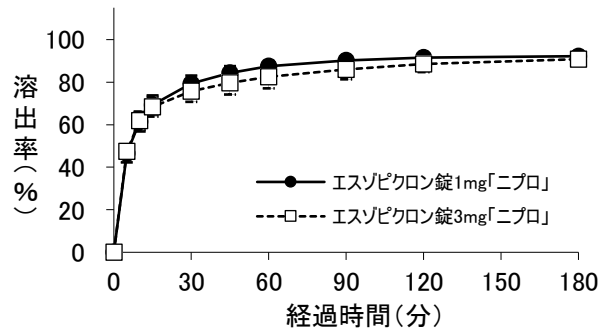
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



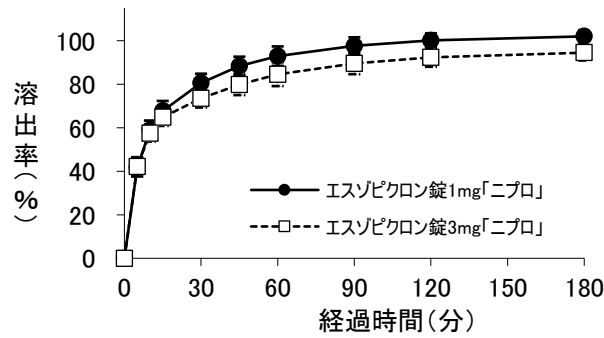
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



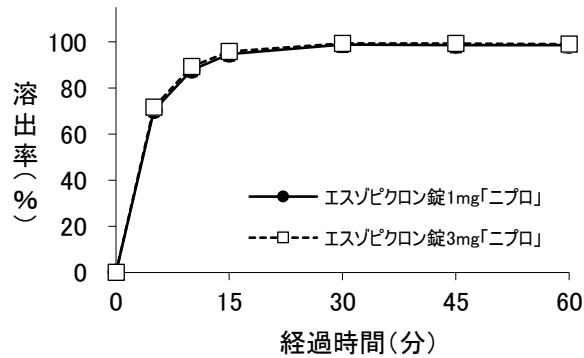
試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

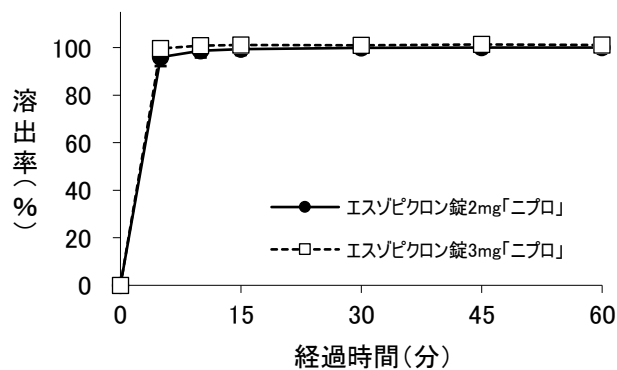


試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)

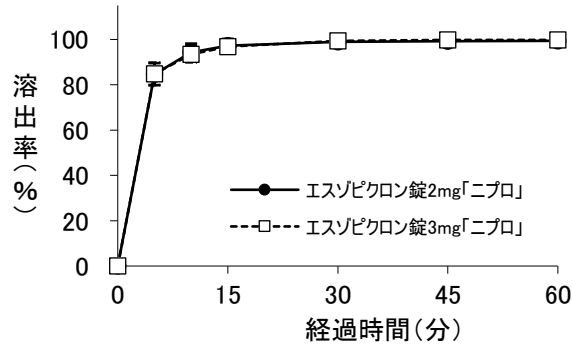


②エソゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」

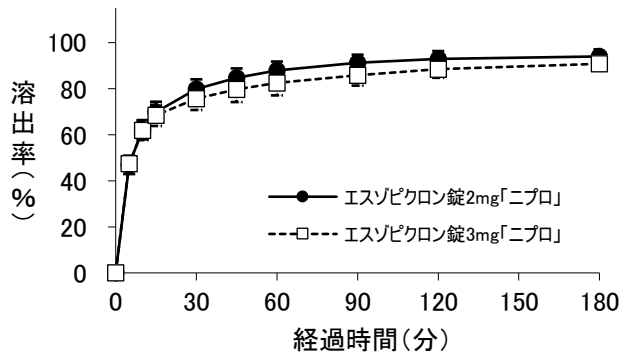
試験液 pH1.2 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



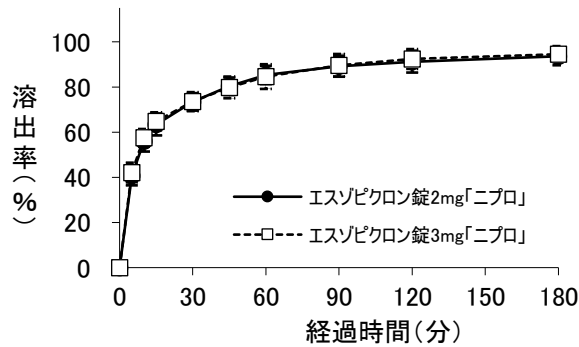
試験液 pH5.0 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



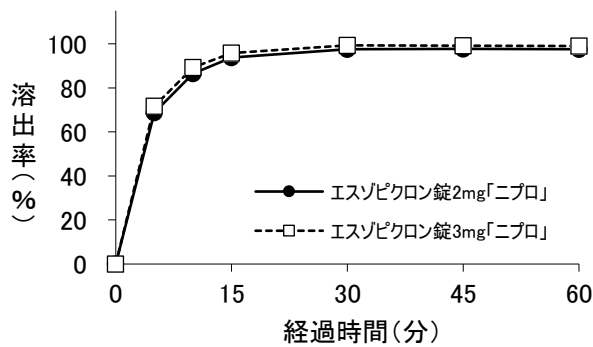
試験液 pH6.8 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



## 溶出挙動における類似性

エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」<sup>14)</sup>

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号))

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

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50rpm	pH1.2＝日本薬局方溶出試験第1液	900mL	37±0.5℃	1錠/ 1ベッセル
		pH5.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液			
		pH6.8＝日本薬局方溶出試験第2液			
		水			
	100rpm	pH6.8			

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。

すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における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。

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合：

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%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合：

以下のいずれかの基準に適合する。

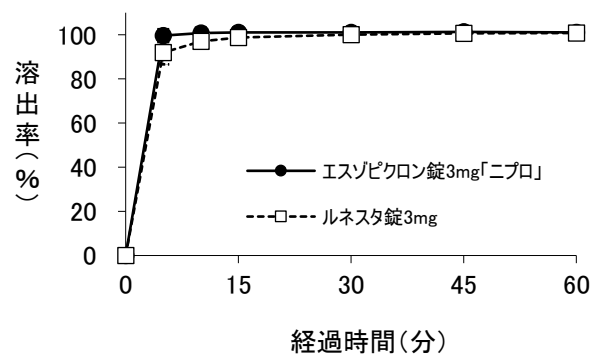
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

b. 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

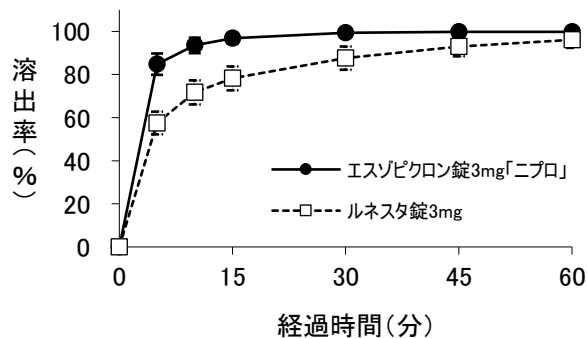
において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値が 46 以上である。

試験結果：同等性試験ガイドラインに従ってエソゾピクロン錠 3mg「ニプロ」と標準製剤（ルネスタ錠 3mg）の溶出挙動を比較した。その結果、水（50rpm）試験液を除く試験条件については、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められたが、水（50rpm）試験液では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

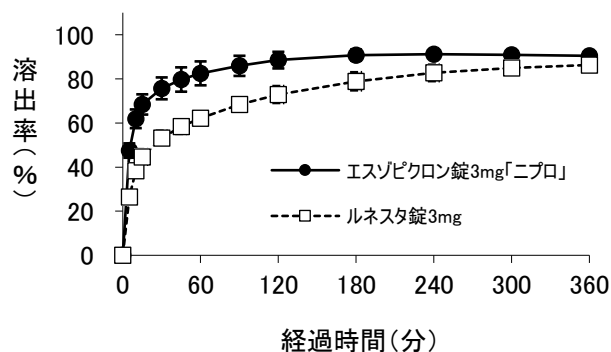
試験液 pH1.2（50rpm）における平均溶出曲線（mean $\pm$ S.D.、n=12）



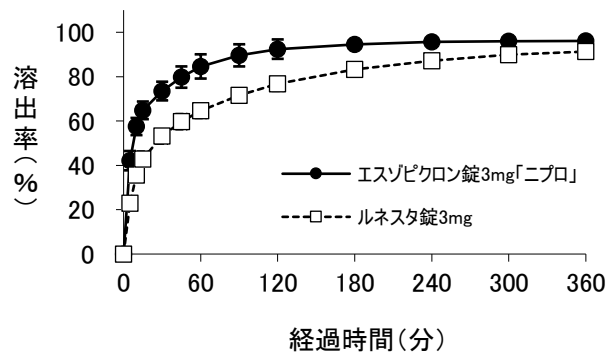
試験液 pH5.0（50rpm）における平均溶出曲線（mean $\pm$ S.D.、n=12）



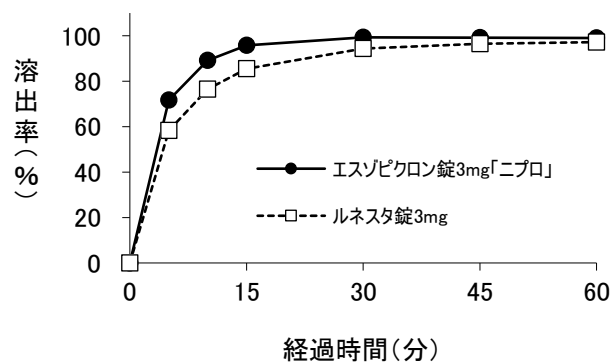
試験液 pH6.8（50rpm）における平均溶出曲線（mean $\pm$ S.D.、n=12）



試験液 水 (50rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



## 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

### 22. 包装

〈エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

300錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

300錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

##### PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

アルミピロー：アルミニウム、ポリエチレン

乾燥剤：塩化カルシウム

##### バラ包装

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

乾燥剤：シリカゲル

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### 12. その他

自動分包機への適合性確認試験<sup>15)</sup>

全ての試験条件において分包した錠剤に割れ欠けは認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能・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

#### 6. 用法・用量

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・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

該当資料なし

#### (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

17.1.1 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<sup>16)、17)</sup>。

	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 (0.8, 194.5)	11.3 (0.3, 132.3) p<0.001 <sup>a)</sup>	10.4 (0.0, 59.3) p<0.001 <sup>a)</sup>	7.0 (0.0, 146.5)
主観的睡眠潜時	45.0 (12.5, 210.0)	25.0 (3.0, 120.0) p<0.001 <sup>a)</sup>	20.0 (3.0, 142.5) p<0.001 <sup>a)</sup>	22.5 (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。

17.1.2 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<sup>18)、19)</sup>。

	成人		高齢者	
	2mg群	3mg群	1mg群	2mg群
ベースライン	60.0 (15, 240) 84例	60.0 (20, 240) 77例	60.0 (30, 180) 80例	60.0 (15, 240) 83例
4週	30.0 (0, 180) 81例	30.0 (2, 120) 73例	30.0 (0, 180) 75例	30.0 (2, 90) 79例

	成人		高齢者	
	2mg 群	3mg 群	1mg 群	2mg 群
8 週	30.0 (5, 90) 79 例	20.0 (3, 120) 72 例	22.5 (5, 150) 72 例	30.0 (3, 90) 75 例
12 週	30.0 (0, 120) 75 例	20.0 (5, 150) 69 例	20.0 (5, 90) 70 例	20.0 (5, 90) 74 例
16 週	20.0 (0, 120) 72 例	20.0 (5, 120) 67 例	20.0 (5, 90) 67 例	25.0 (5, 120) 73 例
20 週	25.0 (1, 120) 70 例	20.0 (0, 300) 66 例	20.0 (5, 120) 69 例	20.0 (5, 90) 74 例
24 週	20.0 (0, 120) 70 例	20.0 (5, 240) 65 例	20.0 (5, 180) 68 例	20.0 (5, 90) 72 例
最終評価時	27.5 (0, 240) 84 例	20.0 (3, 240) 75 例	20.0 (5, 180) 79 例	20.0 (5, 120) 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。

### 17.1.3 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<sup>20)、21)</sup>。

	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 (1.5, 143.5)	15.5 (1.8, 99.5) P≤0.0001 <sup>a)</sup>	13.1 (0.5, 91.3) P≤0.0001 <sup>a)</sup>	13.1 (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。

#### 17.1.4 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<sup>22)-30)</sup>。

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 (1.0, 131.9)	15.0 (0.8, 164.0) p<0.0001 <sup>a)</sup>	13.1 (0.8, 85.3) p<0.0001 <sup>a)</sup>
試験 2 (6 カ月間、 4~6 カ月の 平均値)	評価例数	172	/	543
	主観的 睡眠潜時 (分)	44.8 (4.1, 330.0)		31.7 (2.1, 565.0) p<0.0001 <sup>a)</sup>
試験 3 (6 カ月間、 4~6 カ月の 平均値)	評価例数	226	/	504
	主観的 睡眠潜時 (分)	45.0 (4.0, 315.0)		27.3 (3.4, 196.7) p<0.0001 <sup>a)</sup>
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 (4.1, 173.1)		14.8 (2.0, 102.1) p<0.0001 <sup>a)</sup>
	睡眠効率 (%)	74.6 (24.7, 91.6)		80.4 (59.3, 92.3) p<0.0001 <sup>a)</sup>
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 (4.7, 540.0)	35.9 (0.0, 348.0) p=0.0120 <sup>a)</sup>	36.2 (5.4, 410.0) p=0.0034 <sup>a)</sup>

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## 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

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 18.1 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。

エスゾピクロンは中枢神経系の GABA<sub>A</sub> 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<sup>31)-34)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 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<sup>35)-37)</sup>。

##### 18.3 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<sup>38)-42)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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

##### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 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  $AUC_{0-1ast}$  は投与量の増加に伴い増加した<sup>43)</sup>。

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)	$AUC_{0-1ast}$ (ng · h/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)

$AUC_{0-1ast}$  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

## 生物学的同等性試験

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号、平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)

### ① エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」<sup>12)</sup>

(「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」は、エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。「IV. 9. 溶出性」の項参照。

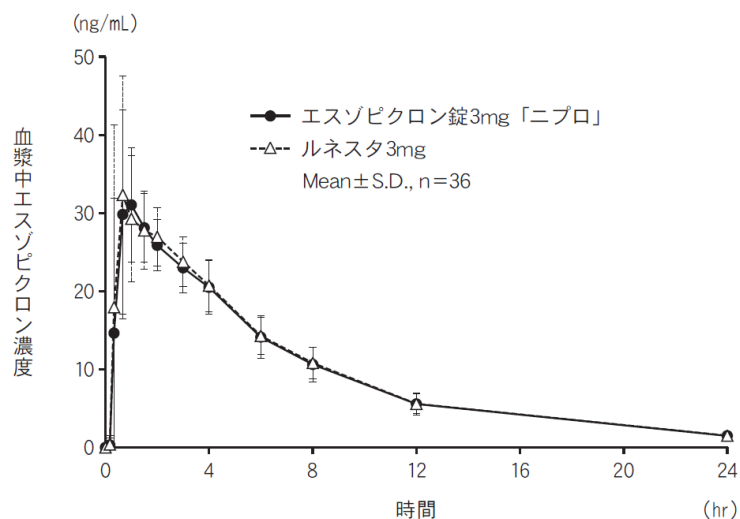
### ② エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>13)</sup>

(「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」は、エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。「IV. 9. 溶出性」の項参照。

### ③ エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」<sup>14)</sup>

エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」とルネスタ錠 3mg のそれぞれ1錠 (エスゾピクロンとして 3mg) を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中エスゾピクロン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ( $AUC_{0-24hr}$ 、 $C_{max}$ ) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」	227.5± 30.6	36.684± 9.949	1.13± 0.89	5.7± 0.5
ルネスタ錠 3mg	231.6± 34.9	39.881± 13.978	1.04± 0.79	5.7± 0.6

(Mean±S. D., n=36)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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

#### 16.2 吸収

##### 16.2.1 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 C<sub>max</sub> は 30% 低下し、AUC<sub>0-24</sub> は変化しなかった。また t<sub>max</sub> の中央値は 2.5 時間遅延した<sup>44)</sup>。[7.4 参照]

#### 16.7 薬物相互作用

##### 16.7.1 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 C<sub>max</sub> は 43% 上昇し、AUC<sub>0-τ</sub> は 125% 増加した。また、ケトコナゾールの C<sub>max</sub> は 18% 低下し、AUC<sub>0-τ</sub> は 12% 減少した<sup>45)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

##### 16.7.2 アルコール

健康成人にエスゾピクロン 3.5mg<sup>注)</sup> とアルコール 0.7g/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<sup>46)</sup> (外国人データ)。[10.2 参照]

##### 16.7.3 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 C<sub>max</sub> は変化せず、AUC<sub>0-last</sub> は 6.0% 増加した。また、オランザピンの C<sub>max</sub> は 8.4% 低下し、AUC<sub>0-last</sub> 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<sup>47)</sup> (外国人データ)。

##### 16.7.4 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 C<sub>max</sub> は 22.6% 低下し、AUC<sub>0-last</sub> は 7.0% 減少した。また、ロラゼパムの C<sub>max</sub> は 21.3% 低下し、AUC<sub>0-last</sub> は 9.5% 減少した<sup>48)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.5 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  $C_{max}$  は 11.6% 上昇し、 $AUC_{0-1ast}$  は 9.3% 増加した。また、パロキセチンの  $C_{max}$  は 1.6% 上昇し、 $AUC_{0-1ast}$  は 3.5% 減少した<sup>49)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.6 ジゴキシシン

健康成人にジゴキシシンを 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 とジゴキシシン 0.25mg を併用投与したとき、ジゴキシシンの  $C_{max}$  は 12.3% 低下したが、 $AUC_{0-}$  は変化しなかった<sup>50)</sup> (外国人データ)。

### 16.7.7 (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  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1ast}$  は変化しなかった<sup>51)</sup> (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。

## 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

健康成人単回経口投与

投与量	3mg (3mg×1錠、n=36)
kel (/hr)	0.1232±0.0117

(Mean±S. D.)

### (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

該当しない

#### （3）乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照。

#### （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

##### 16.4 代謝

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。

#### （2）代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

##### 16.4 代謝

*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<sup>52)、53)</sup>。[10. 参照]

#### （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

16.5 排泄

外国人健康成人男性に  $^{14}\text{C}$  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<sup>54)</sup>。

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

「VIII. 10. 過量投与」の項参照。

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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  $C_{\max}$  は、健康成人と比べてそれぞれ 22%、8% 及び 25% 上昇し、 $AUC_{0-\infty}$  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  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 40%、88% 及び 127% 増加した<sup>55)、56)</sup> (外国人データ)。[7.3、9.2 参照]

16.6.2 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  $C_{\max}$  は、健康成人と比べてそれぞれ 13%、29% 及び 25% 低下し、 $AUC_{0-\infty}$  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<sup>57)</sup> (外国人データ)。[7.3、9.3 参照]

16.6.3 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<sup>注)</sup> を 7 日間反復投与したときの  $C_{\max}$  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<sup>43)、58)</sup>。[9.8 参照]

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.4.用法及び用量に関連する注意」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 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） [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 チアミラールナトリウム チオペンタールナトリウム 等 [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。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 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 イトラコナゾール 等 [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

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 ショック、アナフィラキシー</b>（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。</p> <p><b>11.1.2 依存性</b>（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]</p> <p><b>11.1.3 呼吸抑制</b>（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]</p> <p><b>11.1.4 肝機能障害</b> AST、ALT、Al-P、<math>\gamma</math>-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。</p> <p><b>11.1.5 精神症状、意識障害</b> 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。</p> <p><b>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）</b>（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]</p>
---

(2) その他の副作用

<b>11.2 その他の副作用</b>				
	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、痒痒症
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

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
肝臓			AST、ALT、 Al-P、 $\gamma$ - 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命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、ごくまれに致命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. その他の注意

##### 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. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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（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。

---

## 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：エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」 習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>  
エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」 習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>  
エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」 習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>  
有効成分：エスゾピクロン 毒薬

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 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

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー及び瓶の開封後は湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材 : エスゾピクロン錠「ニプロ」を服用される患者さんへ  
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照。

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ルネスタ錠 1mg・同錠 2mg・同錠 3mg（エーザイ） 他

同 効 薬：非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製造販売承認年月日：2021年2月15日

承認番号                   ：エスゾピクロン錠1mg「ニプロ」：30300AMX00219000  
                                  エスゾピクロン錠2mg「ニプロ」：30300AMX00218000  
                                  エスゾピクロン錠3mg「ニプロ」：30300AMX00217000

薬価基準収載年月日：2021年6月18日

販売開始年月日        ：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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

〈参考〉

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

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「ニプロ」	1129010F1010	1129010F1141	128664901	622866401
エスゾピクロン 錠 2mg「ニプロ」	1129010F2016	1129010F2148	128665601	622866501
エスゾピクロン 錠 3mg「ニプロ」	1129010F3012	1129010F3144	128666301	622866601

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

---

## X I . 文 献

---

### 1 . 引 用 文 献

- 1) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）、第12版：p.568（2013）、  
廣川書店
- 2) ニプロ㈱社内資料：加速安定性試験（1mg）
- 3) ニプロ㈱社内資料：加速安定性試験（2mg）
- 4) ニプロ㈱社内資料：加速安定性試験（3mg）
- 5) ニプロ㈱社内資料：長期保存試験（1mg）
- 6) ニプロ㈱社内資料：長期保存試験（2mg）
- 7) ニプロ㈱社内資料：長期保存試験（3mg）
- 8) ニプロ㈱社内資料：無包装状態での安定性試験（1mg）
- 9) ニプロ㈱社内資料：無包装状態での安定性試験（2mg）
- 10) ニプロ㈱社内資料：無包装状態での安定性試験（3mg）
- 11) ニプロ㈱社内資料：分割後の安定性試験（2mg）
- 12) ニプロ㈱社内資料：生物学的同等性試験（溶出）（1mg）
- 13) ニプロ㈱社内資料：生物学的同等性試験（溶出）（2mg）
- 14) ニプロ㈱社内資料：生物学的同等性試験（溶出、血漿中濃度測定）（3mg）
- 15) ニプロ㈱社内資料：自動分包機への適合性確認試験（1mg、2mg、3mg）
- 16) 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、CTD 2.7.6.24）（L20220254）
- 17) 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、審査報告書）（L20230381）
- 18) 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、CTD 2.7.6.25）（L20220255）
- 19) 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、審査報告書）（L20230381）
- 20) 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、CTD 2.7.6.26）（L20220256）
- 21) 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、審査報告書）（L20230381）
- 22) Zammit G. K. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2004 ; 20 (12) : 1979-1991  
（L20220257）
- 23) McCall W. V. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2006 ; 22 (9) : 1633-1642  
（L20220258）
- 24) Scharf M. et al. : Sleep, 2005 ; 28 (6) : 720-727 （L20220259）

- 25) 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、CTD 2.7.6.28) (L20220260)
- 26) Walsh J. K. et al. : Sleep, 2007 ; 30 (8) : 959-968 (L20220261)
- 27) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.27) (L20230382)
- 28) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.29) (L20230383)
- 29) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.30) (L20230384)
- 30) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.31) (L20230385)
- 31) Hanson S. M. et al. : J. Med. Chem., 2008 ; 51 (22) : 7243-7252 (L20220262)
- 32) GABA<sub>A</sub> 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、CTD 2.6.2.2.2) (L20220263)
- 33) 非臨床試験概要文及び概要表、諸言 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.1) (L20230386)
- 34) 薬理試験の概要文、考察及び結論 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.6) (L20230387)
- 35) 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、CTD 2.6.2.2.4.1) (L20220264)
- 36) 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、CTD 2.6.2.2.4.2) (L20220265)
- 37) Xi M. et al. : Sleep, 2008 ; 31 (7) : 1043-1051 (L20220266)
- 38) マウスにおける鎮静作用 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.3.4) (L20220267)
- 39) 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、CTD 2.6.2.3.3) (L20220268)
- 40) Carlson J. N. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2001 ; 415 (2-3) : 181-189 (L20220269)
- 41) サルにおける抗不安作用 (ルネスタ錠 : コンフリクト試験) (2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.3.3.3) (L20220270)
- 42) サルにおける鎮静作用 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.3.4.3) (L20220271)
- 43) 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、CTD2.7.6.2) (L20220241)

- 44) 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、CTD 2.7.6.5）（L20220242）
- 45) ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.19）（L20220247）
- 46) 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、CTD 2.7.6.12）（L20220248）
- 47) 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、CTD 2.7.6.14）（L20220249）
- 48) 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、CTD 2.7.6.15）（L20220250）
- 49) 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、CTD 2.7.6.16）（L20220251）
- 50) ジゴキシン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、CTD 2.7.6.18）（L20220252）
- 51) 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、CTD 2.7.6.17）（L20220253）
- 52) 代謝（動物種間の比較）（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、CTD 2.6.4.5）（L20230379）
- 53) 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、CTD 2.6.2.2）（L20230380）
- 54) 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、CTD 2.7.6.23）（L20220243）
- 55) 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、CTD 2.7.6.11）（L20220244）
- 56) 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、審査報告書）（L20230381）
- 57) 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、CTD 2.7.6.10）（L20220245）
- 58) 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、CTD 2.7.6.4）（L20220246）
- 59) ニプロ㈱社内資料：粉碎後の安定性試験（1mg）
- 60) ニプロ㈱社内資料：粉碎後の安定性試験（2mg）
- 61) ニプロ㈱社内資料：粉碎後の安定性試験（3mg）
- 62) ニプロ㈱社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性（1mg）
- 63) ニプロ㈱社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性（2mg）
- 64) ニプロ㈱社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性（3mg）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

#### (1) 粉碎

粉碎後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)、純度試験 類縁物質

① エソゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」<sup>59)</sup>

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2週間	1カ月	3カ月
温度	40±2℃ /35±5%RH 遮光・ 気密容器	外観	白色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 (残存率) (%)	101.03 (100.0)	99.23 (98.2)	100.27 (99.2)	95.56 (94.6)
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・ 開放	外観	白色の 粉末	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 (残存率) (%)	101.03 (100.0)	94.02 (93.1)	95.10 (94.1)	94.58 (93.6)
		純度試験 類 縁物質	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	120万 lx・hr 透明・ 密閉容器	外観	白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 (残存率) (%)	101.03 (100.0)	93.26 (92.3)	92.47 (91.5)
		純度試験 類縁物質	適合	適合	不適合

1ロット (n=1)

②エソゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>60)</sup>

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
温度	40±2℃ /35±5%RH 遮光・ 気密容器	外観	白色の粉末 で淡黄色の フィルム片 が混在して いる	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 (残存率) (%)	101.19 (100.0)	99.82 (98.6)	99.43 (98.3)	97.93 (96.8)
		純度試験 類 縁物質	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・ 開放	外観	白色の粉末 で淡黄色の フィルム片 が混在して いる	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 (残存率) (%)	101.19 (100.0)	94.47 (93.4)	94.62 (93.5)	94.61 (93.5)
		純度試験 類 縁物質	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・ 密閉容器	外観	白色の粉末で淡黄 色のフィルム片が 混在している	変化なし	変化なし
		含量 (残存率) (%)	101.19 (100.0)	96.74 (95.6)	94.47 (93.4)
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

1 ロット (n=1)

③エソゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」<sup>61)</sup>

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2 週間	1 カ月	3 カ月
温度	40±2℃ /35±5%RH 遮光・ 気密容器	外観	白色の粉末 で淡赤色の フィルム片 が混在して いる	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 (残存率) (%)	101.83 (100.0)	101.52 (99.7)	101.48 (99.7)	100.61 (98.8)
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH /25±2℃ 遮光・ 開放	外観	白色の粉末 で淡赤色の フィルム片 が混在して いる	変化 なし	変化 なし	変化 なし
		含量 (残存率) (%)	101.83 (100.0)	95.39 (93.7)	96.51 (94.8)	95.85 (94.1)
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・ 密閉容器	外観	白色の粉末で淡赤 色のフィルム片が 混在している	変化なし	変化なし
		含量 (残存率) (%)	101.83 (100.0)	95.45 (93.7)	96.54 (94.8)
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

1 ロット (n=1)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### 試験方法

#### (1) 崩壊懸濁試験

注入器（シリンジ）のプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤1個を入れてプランジャーを戻し、約55℃のお湯20mLを吸い取った後、（シリンジ先端にキャップをして）5分間自然放置した。

5分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。試験回数は1回とした。

#### (2) 通過性試験

得られた懸濁液の入ったシリンジを8Fr. 経管チューブ（経管栄養用カテーテル）に接続し、懸濁液を約2～3mL/secの速度で注入して、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。注入後に20mLの水を同じシリンジで吸い取り、注入してチューブ内を洗うとき、シリンジ内、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。また、得られた懸濁液についてpHを測定した。試験回数は1回とした。

### 試験結果

① エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」<sup>62)</sup>

② エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」<sup>63)</sup>

③ エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」<sup>64)</sup>

試験製剤	試験条件	試験回数	放置時間	崩壊懸濁試験	通過性試験		pH
				観察結果	チューブサイズ	通過性及び残存	
エスゾピクロン錠 1mg 「ニプロ」	水 (約 55℃)	1	5分	崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし	7.23
エスゾピクロン錠 2mg 「ニプロ」	水 (約 55℃)	1	5分	崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし	7.30
エスゾピクロン錠 3mg 「ニプロ」	水 (約 55℃)	1	5分	崩壊・懸濁した	8Fr.	残存なし	7.40

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第3版（株）じほう」、「内服薬 経管投与ハンドブック 第4版（株）じほう」に準じて実施。

## 2. その他の関連資料

患者向け資料

○エスゾピクロン錠「ニプロ」を服用される患者さんへ

**エスゾピクロン錠「ニプロ」**  
を服用される患者さんへ

あなたの症状[ ]の改善のために  
**エスゾピクロン錠「ニプロ」**  
錠1mg × 錠2mg × 錠3mg  
を就寝直前に服用してください。

あなたの  
就寝・服用時刻は  
時が目安です。

あなたの  
次回来院日は  
週間後 月 日です。

**エスゾピクロン錠「ニプロ」の用法・用量**

成人	高齢者
通常、1回2mg	通常、1回1mg
錠1mg → 錠2mg	錠1mg → 錠2mg
症状により適宜増減するが 1回3mgまで	症状により適宜増減するが 1回2mgまで

【MEMO】

【MEMO】

**ニフ.ロ株式会社**

大阪府摂津市千里丘新町3番26号