

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



剤形	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	錠1mg:1錠中にエスゾピクロン1mg含有 錠2mg:1錠中にエスゾピクロン2mg含有 錠3mg:1錠中にエスゾピクロン3mg含有
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:2012年1月18日 薬価基準収載年月日:2012年4月17日 販売開始年月日:2012年4月18日
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル0120-419-497 FAX03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2024年12月改訂の添付文書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。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
 - (3) ステム…………… 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…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 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

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別…………… 6
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) 製剤の物性…………… 6
 - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6

- (2) 電解質等の濃度…………… 6
- (3) 熱量…………… 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…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (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…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 12
 - (3) 用量反応探索試験…………… 12
 - (4) 検証的試験…………… 12
 - 1) 有効性検証試験…………… 12
 - 2) 安全性試験…………… 31
 - (5) 患者・病態別試験…………… 34
 - (6) 治療的使用…………… 37
 - 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…………… 37
 - 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…………… 38
 - (7) その他…………… 38

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…………… 39
2. 薬理作用…………… 39
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 39

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………39
- (3) 作用発現時間・持続時間……………41

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………42
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………42
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………42
 - (3) 中毒域……………43
 - (4) 食事・併用薬の影響……………43
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………45
 - (1) 解析方法……………45
 - (2) 吸収速度定数……………45
 - (3) 消失速度定数……………45
 - (4) クリアランス……………45
 - (5) 分布容積……………45
 - (6) その他……………45
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………45
 - (1) 解析方法……………45
 - (2) パラメータ変動要因……………45
- 4. 吸収……………45
- 5. 分布……………45
 - (1) 血液－脳関門通過性……………45
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………45
 - (3) 乳汁への移行性……………46
 - (4) 髄液への移行性……………46
 - (5) その他の組織への移行性……………46
 - (6) 血漿蛋白結合率……………46
- 6. 代謝……………46
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………46
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………46
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………46
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………46
- 7. 排泄……………46
 - (1) 排泄部位及び経路……………46
 - (2) 排泄率……………47
 - (3) 排泄速度……………47
- 8. トランスポーターに関する情報……………47
- 9. 透析等による除去率……………47
- 10. 特定の背景を有する患者……………47
- 11. その他……………48

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……………49
- 2. 禁忌内容とその理由……………49
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………49

- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………49
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………50
- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………50
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………50
 - (2) 腎機能障害患者……………51
 - (3) 肝機能障害患者……………51
 - (4) 生殖能を有する者……………51
 - (5) 妊婦……………51
 - (6) 授乳婦……………51
 - (7) 小児等……………52
 - (8) 高齢者……………52
- 7. 相互作用……………52
 - (1) 併用禁忌とその理由……………52
 - (2) 併用注意とその理由……………52
- 8. 副作用……………53
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………53
 - (2) その他の副作用……………54
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………60
- 10. 過量投与……………60
- 11. 適用上の注意……………60
- 12. その他の注意……………60
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………60
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………61

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………62
 - (1) 薬効薬理試験……………62
 - (2) 安全性薬理試験……………62
 - (3) その他の薬理試験……………63
- 2. 毒性試験……………64
 - (1) 単回投与毒性試験……………64
 - (2) 反復投与毒性試験……………64
 - (3) 遺伝毒性試験……………65
 - (4) がん原性試験……………65
 - (5) 生殖発生毒性試験……………65
 - (6) 局所刺激性試験……………66
 - (7) その他の特殊毒性……………66

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………67
- 2. 有効期間……………67
- 3. 包装状態での貯法……………67
- 4. 取扱い上の注意……………67
- 5. 患者向け資材……………67
- 6. 同一成分・同効薬……………67
- 7. 国際誕生年月日……………67

-
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……67
 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……68
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……68
 11. 再審査期間……68
 12. 投薬期間制限に関する情報……68
 13. 各種コード……68
 14. 保険給付上の注意……68

XI. 文献

1. 引用文献……69
2. その他の参考文献……71

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……72
2. 海外における臨床支援情報……72
 - (1) 妊婦等に関する海外情報……72
 - (2) 小児等に関する海外情報……73

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……75
 - (1) 粉碎……75
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……75
2. その他の関連資料……75

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルネスタ[®]錠（一般名：エスゾピクロン）は、ラセミ体であるゾピクロンを光学分割して得られたS体のエスゾピクロンの製剤であり、セプラコール社（現サノビオン社）により開発されたイオンチャネル型γ-アミノ酪酸（Gamma Amino Butyric Acid：GABA）受容体作動薬である。

エスゾピクロンは、非臨床試験から、GABA_A受容体への結合を介した催眠作用、鎮静作用及び抗不安作用を有すること、加えてゾピクロンの薬理活性の大部分を有することが明らかになった。外国では、種々の不眠症を対象とした臨床試験が実施され、原発性と二次性のいずれの不眠症に対しても、入眠障害及び中途覚醒に有効であることが示された。また、投与期間に関わらず臨床的に問題となる副作用（依存性、持ち越し効果等）は認められなかった。長期投与による耐性の形成、投与離脱時の退薬症候や反跳性不眠も認められなかったことから、米国では睡眠薬として初めて投与期間に関する制限なしで承認された（2004年12月承認取得、販売名「LUNESTA[®]」として2005年から販売）。

このように、本剤は様々な不眠症の入眠障害及び中途覚醒に有効で、長期に投与した場合でも注意すべき副作用のリスクが少ない睡眠薬と考えられた。本剤は、これらの特徴を有する非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として期待され、国内で開発するに至り、2012年1月ルネスタ錠1mg、錠2mg、錠3mgとして、「不眠症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

再審査を終了し、2021年6月に医薬品、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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しないとす結果が公示されている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 中枢神経系のGABA_A受容体複合体に結合し、GABAの効果を増強して催眠作用および鎮静作用を発揮する不眠症治療薬である。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 不眠症の主症状である入眠障害と中途覚醒のいずれにも有効である。（「Ⅴ. 治療に関する項目」参照）
- (3) 原発性と二次性のいずれの不眠症にも有効である。（「Ⅴ. 治療に関する項目」参照）
- (4) 承認時までに、国内並行群間比較試験において認められた主な副作用は、味覚異常、傾眠であった。また、外国並行群間比較試験において認められた主な副作用は、味覚異常、頭痛、傾眠、浮動性めまいであった。なお、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、もうろう状態及び睡眠随伴症状（夢遊症状等）がある。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

ゾピクロンを光学分割して得られた、ゾピクロンの薬理活性の大部分を有するS体である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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

I. 概要に関する項目

(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

ルネスタ[®]錠 1mg

ルネスタ[®]錠 2mg

ルネスタ[®]錠 3mg

(2) 洋名

Lunesta[®] Tablets 1mg

Lunesta[®] Tablets 2mg

Lunesta[®] Tablets 3mg

(3) 名称の由来

米国で 'LUNESTA[®]' の製品名で販売されていることから、国内の販売名を「ルネスタ[®]」とした。
なお、Luna (=月) + Star (=星) が、米国の販売名 Lunesta の由来となっている。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エスゾピクロン (JAN)

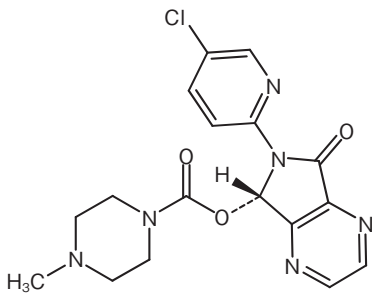
(2) 洋名 (命名法)

Eszopiclone (JAN)

(3) ステム

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

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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：SEP-190

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

(2) 溶解性

アセトニトリル、*N, N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンにやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5)、アセトン、2-ブタノン、酢酸エチル又はトルエンに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 205℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 7.21 \pm 0.15$

(6) 分配係数

1.38 ± 0.30 (1-オクタノール/水、pH7.4)

(7) その他の主な示性値

1) pH

7.8 (飽和溶液：約 0.25mg/mL)

2) 比旋光度

$[\alpha]_D^{20} : +130^\circ$ (1g、*N, N*-ジメチルホルムアミド、100mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH、暗所	ポリエチレン袋 (二重)/ ポリエチレン容器	60 カ月間	変化なし
加速試験	40℃/75%RH、暗所		6 カ月	
光苛酷試験	25℃/60%RH、曝光*	シャーレ開放	—	類縁物質量のわずかな増加以外は変化なし

※：総照度 120 万lx・h 以上 + 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル、光学異性体分離液体クロマトグラフィー

(2) 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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
ルネスタ錠 1mg	ルネスタ 1				白色
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			
		6.45	104.5	3.2	
ルネスタ錠 2mg	ルネスタ 2				淡黄色 割線入り
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			
		6.45	104.5	3.2	
ルネスタ錠 3mg	ルネスタ 3				淡赤色
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			
		6.45	104.5	3.2	

(3) 識別コード

錠 1mg：ルネスタ 1

錠 2mg：ルネスタ 2

錠 3mg：ルネスタ 3

(4) 製剤の物性

本品は、日本薬局方 一般試験法 崩壊試験法の「即放性製剤 コーティング錠」の規定に適合した。

(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	ルネスタ錠 1mg	ルネスタ錠 2mg	ルネスタ錠 3mg
有効成分	1錠中 エスゾピクロン 1mg	1錠中 エスゾピクロン 2mg	1錠中 エスゾピクロン 3mg
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 4000、無水リン酸水素カルシウム	黄色三酸化鉄、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 4000、無水リン酸水素カルシウム	クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 4000、無水リン酸水素カルシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(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

製剤の分解物として類縁物質が混入する可能性があるが、各種条件下における安定性試験の結果、品質に影響は認められていない（「IV. -6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ルネスタ錠 1mg

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP +アルミ袋+紙箱	36 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
		ポリエチレン容器 +乾燥剤+紙箱	36 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速	40℃/75%RH	ポリエチレン容器 +乾燥剤	6 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。	
無包装	温度	40℃	ポリエチレン容器 (密栓)	6 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	6 カ月		1 カ月後に水分の増加が認められた。その他の測定項目においては規格内であった。
	光	2 万lx	シャーレ（開放）	60 時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。

*キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射

IV. 製剤に関する項目

ルネスタ錠 2mg

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果		
長期保存	25℃/60%RH	PTP+アルミ袋	36 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。		
		ポリエチレン容器 +乾燥剤	36 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。		
加速	40℃/75%RH	PTP+アルミ袋	6 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。		
		ポリエチレン容器 +乾燥剤			いずれの測定項目においても規格内であった。		
無包装	温度	40℃	ガラス容器 (密栓)		3 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)		6 カ月	1 カ月後に水分の増加が認められた。その他の測定項目においては規格内であった。	
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間*	いずれの測定項目においても規格内であった。		
半割状態	温度	40℃	ガラス容器 (密栓)	3 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)	3 カ月	1 カ月後に水分の増加が認められた。その他の測定項目においては規格内であった。		
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間*	いずれの測定項目においても規格内であった。		

※キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²) 照射

ルネスタ錠 3mg

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果		
長期保存	25℃/60%RH	PTP+アルミ袋 +紙箱	36 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。		
		ポリエチレン容器 +乾燥剤+紙箱	36 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。		
加速	40℃/75%RH	PTP+アルミ袋	6 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。		
		ポリエチレン容器 +乾燥剤			いずれの測定項目においても規格内であった。		
無包装	温度	40℃	ポリエチレン容器 (密栓)		6 カ月	性状 総類縁物質 溶出性 水分 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)		6 カ月	1 カ月後に水分の増加が認められた。その他の測定項目においては規格内であった。	
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間*	いずれの測定項目においても規格内であった。		

※キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²) 照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

試験液に 0.1mol/L塩酸溶液 500mLを用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上である。

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

〈ルネスタ錠 1mg〉

100 錠 [10 錠(PTP)×10]、100 錠 [ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ]、500 錠 [10 錠(PTP)×50]

〈ルネスタ錠 2mg〉

100 錠 [10 錠(PTP)×10]、500 錠 [10 錠(PTP)×50]、500 錠 [ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ]

〈ルネスタ錠 3mg〉

100 錠 [10 錠(PTP)×10]、500 錠 [ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

袋：アルミラミネート

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン（乾燥剤容器付き）

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

国内及び外国臨床試験で、成人では2～3mg、高齢者では1～2mgの有効性及び安全性が確立されたことから、当該用量域を設定した。また、安全性の観点から、通常は低用量（成人：2mg、高齢者：1mg）を投与することとした。

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]

(解説)

7.1 本剤の薬物動態や不眠の症状、持続期間、原因等には個体差があることから、患者の症状に応じて成人は3mg、高齢者は2mgに増量可能としたが、安全性を考慮し、患者の状態を観察して改善が見られる場合には減量に努めることとした。

7.2 本剤は t_{max} が短く効果発現が早いと考えられるため、服薬後の安全性に配慮し、就寝直前の服用に設定した。また、本剤を服用して就寝した後で効果が持続している場合には、転倒やふらつき、注意力低下等が起こるおそれがあるため、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とした。

7.3 外国臨床試験において、高度の肝機能障害患者及び高度の腎機能障害患者では、本剤の AUC_{0-inf} がそれぞれ80%及び45%増加したことから、高度の肝機能障害患者及び高度の腎機能障害患者での開始用量を1mg、最大用量を2mgに設定した。

7.4 食後投与により t_{max} が遅延し、 C_{max} が低下することから、食後投与下では本剤の効果発現が遅延し、効果が減弱する可能性があると考えられたため設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	外国試験 (外国人データ)		国内試験 (日本人データ)
臨床薬理	日本人を含む反復投与薬物動態試験 (外国 190-003 試験)		
	外国 190-001 試験等：16 試験		日本人高齢者での反復投与薬物動態試験 (国内 190-101 試験)
			生物学的同等性及び食事の影響試験 (国内 190-102 試験)
用量反応性	外国人での用量反応試験 (外国 190-045 試験)	ブリッジング ↔	日本人での用量反応試験 (国内 190-126 試験)
有効性・安全性	プラセボ対照比較試験 (外国 190-046 試験)	} 外挿 →	
	終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を伴う 高齢者プラセボ対照比較試験 (外国 190-047 試験)		
	高齢者プラセボ対照比較試験 (外国 190-048 試験)		
	6 カ月間のプラセボ対照比較及び 6 カ月間 のオープン試験 (外国 190-049 試験)		
	6 カ月間のプラセボ対照比較試験 (外国 190-050 試験)		
	大うつ病による不眠症のプラセボ対照 比較試験 (外国 190-052 試験)		
	更年期又は閉経期による不眠症のプラセボ 対照比較試験 (外国 190-054 試験)		
	関節リウマチによる不眠症のプラセボ対照 比較試験 (外国 190-055 試験)		
	不眠症を対象としたその他の試験：3 試験 (外国 190-062 試験、外国 190-902 試験、 外国 190-904 試験)		
その他	外国 190-024 試験等：8 試験		

(太枠で囲んだ試験が製造販売承認申請時の評価資料)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 日本人を含む反復投与薬物動態試験（外国 190-003 試験）

日本人及び白人の健康成人を対象に、エスゾピクロン 1mg、2mg、3mg 又は 4mg^{注)} を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルと比較検討した。

副作用の発現率は、日本人と白人の間で明確な差は認められなかった。また、いずれの人種においても、有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。心電図、臨床検査値及びバイタルサインに関して、人種内及び人種間で明らかな差は認められなかった。エスゾピクロンは、日本人及び白人のいずれにおいても良好な忍容性を示し、安全性プロファイルに人種間で明らかな差はみられなかった¹⁾。

[薬物動態の検討結果に関しては「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照]

2) 日本人高齢者での反復投与薬物動態試験（国内 190-101 試験）

日本人高齢者を対象に、エスゾピクロン 1mg、2mg 又は 3mg^{注)} を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討した。

3mg 群の 6 例中 5 例（83.3%）で有害事象が発現した。発現頻度の高かった有害事象は、傾眠及び味覚異常であり、重症度は軽度又は中等度であった。心電図パラメータ（QTcF 間隔を含む）、臨床検査値、身体所見及びバイタルサイン（低血圧の評価を含む）の臨床的に意義のある変化は認められなかった。以上より、日本人高齢者において、良好な忍容性が示された²⁾。

[薬物動態の検討結果に関しては「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照]

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) 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

1-1) 国内試験

①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、本剤 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、本剤 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³⁾。

	プラセボ	本剤		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 ^{a)}	10.4 (0.0, 59.3) p<0.001 ^{a)}	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 ^{a)}	20.0 (3.0, 142.5) p<0.001 ^{a)}	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

V. 治療に関する項目

②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、本剤（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⁴⁾。

	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
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）

1-2) 外国試験

①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、本剤 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、本剤 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⁵⁾。

	プラセボ	本剤		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 ^{a)}	13.1 (0.5, 91.3) p≤0.0001 ^{a)}	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

②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本剤のプラセボに対する統計学的な有意差が認められた^{6)~10)}。

V. 治療に関する項目

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 ^{a)}	13.1 (0.8, 85.3) p<0.0001 ^{a)}
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 ^{a)}
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 ^{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 (4.1, 173.1)		14.8 (2.0, 102.1) p<0.0001 ^{a)}
	睡眠効率 (%)	74.6 (24.7, 91.6)		80.4 (59.3, 92.3) 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 (4.7, 540.0)	35.9 (0.0, 348.0) p=0.0120 ^{a)}	36.2 (5.4, 410.0) p=0.0034 ^{a)}

中央値 (分) (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

1-3) 無作為化並行用量反応試験

①日本人での無作為化クロスオーバー用量反応試験 (国内 190-126 試験)

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ及びゾルピデムを用いた 5 期クロスオーバー二重盲検比較試験を実施した³⁾。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、5 期クロスオーバー、二重盲検比較試験

【目的】

主目的：原発性不眠症患者を対象に、終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography、PSG) による睡眠潜時 (客観的睡眠潜時) 及び主観評価による睡眠潜時を主要評価項目として、エスゾピクロン 1、2、3mg の用量反応性を検討し、また、エスゾピクロン 2、3mg のプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的：

- (1) エスゾピクロンの用量反応性を日本人と外国人で比較検討する。
- (2) エスゾピクロン 1、2、3mg の安全性をプラセボと比較検討する。
- (3) エスゾピクロン 1、2、3mg の有効性及び安全性をゾルピデム 10mg と比較検討する。

【対象】

原発性不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 1、2、3mg、プラセボ、ゾルピデム 10mg

V. 治療に関する項目

【投与方法】

単盲検の観察期（2 連夜）でプラセボを投与し、引き続き治療期（5 期の二重盲検期）において試験薬投与（PSG 測定開始時刻の 30 分前に経口投与）を行った。

【主な選択基準】

- ・ 文書同意時の年齢が 21 歳以上 65 歳未満の者
- ・ 日本語版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition text revision (DSM-IV-TR) で原発性不眠症と診断され、かつ観察期開始日前の 4 週間以上にわたり、以下の状態が 2 つとも持続していると訴える者
 - 1) 睡眠潜時が 30 分以上である日が 1 週間に 3 日以上ある
 - 2) 総睡眠時間が 390 分以下である日が 1 週間に 3 日以上ある
- ・ 観察期の PSG で以下の基準を 2 つとも満たす者 等
 - 1) 客観的睡眠潜時が 2 日間とも 20 分以上である
 - 2) 客観的総睡眠時間が 2 日間とも 420 分以下である、又は客観的中途覚醒時間が 2 日間とも 20 分以上である

【主な除外基準】

- ・ 原発性不眠症以外の原発性睡眠障害（概日リズム障害、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群等）を合併する者
- ・ 観察期の PSG で無呼吸低呼吸指数が 2 日間とも 15 以上である者
- ・ 観察期の PSG で周期性四肢運動指数が 2 日間とも 10 以上である者
- ・ 就床時刻調査票で調査した就床時刻の中央値が 21 時より前又は 0 時より後であった者、又は就床時刻調査票に 2 日分以上のデータがなかった者
- ・ 薬理学的原因による不眠（薬剤起因性不眠）である者
- ・ 精神疾患に伴う睡眠障害、身体疾患に伴う睡眠障害等の、他の疾患に随伴して生じる睡眠障害を合併する者
- ・ 日本語版 DSM-IV-TR 第 I 軸の精神疾患、又は第 II 軸のパーソナリティ障害を合併する者
- ・ 器質性精神障害の疑いのある者
- ・ 重症筋無力症を合併する者
- ・ 急性狭隅角緑内障を合併する者
- ・ 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者（呼吸機能の高度の低下とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「呼吸器」に示すグレード 3 を参考に判断する）
- ・ ゾピクロン、エスゾピクロン又はゾルピデムに対する過敏性を有する者
- ・ 自動車の運転業務又は危険を伴う機械の操作業務に従事する者
- ・ 交代勤務従事者又は夜間勤務従事者
- ・ 観察期開始日前 2 週間以内に、時差が 3 時間以上ある外国に行った者
- ・ 自殺念慮、自殺企図を合併又は過去 5 年以内に既往する者
- ・ 薬物乱用歴がある者、又は薬物の乱用が疑われる者
- ・ アルコール依存症を合併又は既往する者
- ・ 観察期開始日の 1 週間前から観察期 2 夜の来院日までの間に、本試験で定める併用禁止薬剤を使用又は、併用禁止療法を行った者
- ・ 1 日あたりの飲酒量が、アルコールとして 30g（例えば 350mL 缶ビール 2 本、日本酒 1.3 合）以上であり、1 週間に 5 日以上飲酒する者
- ・ 肝、腎、心・血管系、血液及びその他の高度の疾患、又は悪性腫瘍を合併する者（高度の疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に示すグレード 3 を参考に判断する）

V. 治療に関する項目

- ・薬物アレルギー又は高度のアレルギー疾患を合併又は既往する者（高度のアレルギー疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「過敏症状」に示すグレード3を参考に判断する）
- ・妊婦又は授乳中の者
- ・本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない者
等

【主要評価項目】

PSGによる客観的睡眠潜時及び主観評価による睡眠潜時

【副次評価項目】

PSGによるもの：客観的総睡眠時間、睡眠効率、客観的中途覚醒時間、客観的中途覚醒回数、持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間、睡眠中の客観的覚醒時間、睡眠後の客観的覚醒時間、睡眠構築〔睡眠段階1 (Stage 1) の時間等〕

主観評価（就床前質問票及び起床時質問票）によるもの：総睡眠時間、中途覚醒回数、中途覚醒時間、睡眠の質、睡眠の深さ、日中の眠気、日中の集中力・思考力、身体健康感、日中の活動能力

【結果】

有効性：客観的睡眠潜時（主要評価項目）はプラセボ群で22.8分（中央値、以下同様）、エスゾピクロン1、2、3mg群でそれぞれ17.9、11.3、10.4分であった。プラセボ群に対するエスゾピクロン1、2、3mg群の対比較を行った結果、エスゾピクロン1、2、3mg群でプラセボ群に対する客観的睡眠潜時の有意な短縮がみられた〔 $p < 0.001$ （1、2、3mg群）；クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析、以下同様〕。

以上の結果より、本治験の主目的として設定したエスゾピクロン2、3mg群のプラセボ群に対する客観的睡眠潜時及び睡眠潜時の優越性が検証され、エスゾピクロン1mg群のプラセボ群に対する客観的睡眠潜時及び睡眠潜時の有意差も示された。

PSGによる客観的睡眠潜時（Full Analysis Set：FAS）

客観的睡眠潜時（分） 要約統計量	プラセボ群	エスゾピクロン			ゾルピデム 10mg群
		1mg群	2mg群	3mg群	
解析対象例数	71	70	69	68	70
平均値±標準偏差	37.5±37.8	24.4±22.7	20.9±24.3	12.8±11.2	14.3±22.6
中央値	22.8	17.9	11.3	10.4	7.0
最小値, 最大値	0.8, 194.5	0.5, 88.8	0.3, 132.3	0.0, 59.3	0.0, 146.5
プラセボ群に対するエスゾピクロン 投与群の対比較（主解析/副次解析） ^{a)}		$p < 0.001$ *	$p < 0.001$ *	$p < 0.001$ *	

各期の平均を用いた要約統計量を示した。

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

* $p < 0.05$

V. 治療に関する項目

主観評価（起床時質問票）による睡眠潜時（FAS）

睡眠潜時（分） 要約統計量	プラセボ群	エスゾピクロン			ゾルピデム 10mg 群
		1mg 群	2mg 群	3mg 群	
解析対象例数	71	70	69	68	70
平均値±標準偏差	62.0±47.8	45.5±36.7	32.6±26.4	28.4±23.8	28.0±24.6
中央値	45.0	32.5	25.0	20.0	22.5
最小値, 最大値	12.5, 210.0	10.0, 202.5	3.0, 120.0	3.0, 142.5	0.0, 150.0
プラセボ群に対するエスゾピクロン 投与群の対比較（主解析/副次解析) ^{a)}		p=0.011*	p<0.001*	p<0.001*	

各期の平均を用いた要約統計量を示した。

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

*p<0.05

安全性：副作用の発現率は、エスゾピクロン 1mg 群 14.3%（10/70 例）、エスゾピクロン 2mg 群 17.4%（12/69 例）、エスゾピクロン 3mg 群 22.1%（15/68 例）であった。副作用の発現率はエスゾピクロンの用量の増加に伴って高くなった。死亡例、重症度が高度の有害事象はなかった。

エスゾピクロン投与群のいずれかの群で発現率が2%以上、かつプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常 [プラセボ群 1.4%（1/71 例）、エスゾピクロン 1mg 群 5.7%（4/70 例）、2mg 群 8.7%（6/69 例）、3mg 群 16.2%（11/68 例）、以下同順] が最も多く、次いで、傾眠 [2.8%（2/71 例）、1.4%（1/70 例）、4.3%（3/69 例）、5.9%（4/68 例）]、異常感 [0.0%（0/71 例）、4.3%（3/70 例）、0.0%（0/69 例）、0.0%（0/68 例）]、浮動性めまい [0.0%（0/71 例）、0.0%（0/70 例）、0.0%（0/69 例）、2.9%（2/68 例）] であった。

②外国人での無作為化クロスオーバー用量反応試験（外国 190-045 試験）

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した⁵⁾。

なお、本試験は国内 190-126 試験に先行して外国で実施されており、国内申請ではブリッジング対象試験と位置付けられた。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、6 期クロスオーバー、二重盲検試験

【目的】

主目的：原発性不眠症患者を対象にエスゾピクロン 1mg、2mg、2.5mg、3mg の 4 用量をプラセボと比較し、不眠症に対する有効性を評価する。

副次目的：

- (1) エスゾピクロン 4 用量の用量反応性を検討する。
- (2) ゾルピデムを対照としてエスゾピクロン 4 用量の不眠症に対する有効性を評価する。
- (3) プラセボを対照としてエスゾピクロン 4 用量の安全性を評価する。
- (4) エスゾピクロンの日中の活動能力へ及ぼす影響を評価する。

【対象】

原発性不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 1mg、2mg、2.5mg、3mg、プラセボ、ゾルピデム 10mg

V. 治療に関する項目

【投与方法】

単盲検のスクリーニング期（3 連夜）でプラセボを投与し、引き続き 6 期の二重盲検期において試験薬投与（PSG 測定開始時刻の 30 分前に経口投与）を行った。

【主な選択基準】

- ・ DSM-IV で原発性不眠症と診断され、1 カ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者
- ・ スクリーニング時の年齢が 21 歳以上 65 歳以下の男女
- ・ スクリーニング時の PSG で以下の基準を満たす者 等
 - 1) 睡眠潜時が少なくとも 2 日間 20 分以上であり、3 日間のうち 15 分未満が 1 日もないかつ
 - 2) 総睡眠時間が少なくとも 2 日間 420 分以下である
又は
 - 3) 中途覚醒時間が少なくとも 2 日間 20 分以上であり、3 日間のうち 15 分未満が 1 日もない

【主な除外基準】

- ・ 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者
- ・ 性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害、又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。
- ・ ゴピクロン、ゾルピデム、ベンゾジアゼピン系薬剤、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応により入院に至ったことのある者
- ・ 睡眠呼吸障害指数で規定される睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、又は覚醒を引き起こすような 1 時間あたり 10 回以上の周期性四肢運動障害のある者
- ・ 過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者、薬物依存症がみられる者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者
- ・ スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者
- ・ HIV の血清反応が陽性である者
- ・ 妊婦、授乳中、又は出産後 6 カ月以内の者
- ・ 初回投与日前の 30 日以内に安全性又は有効性の結果に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を合併する者
- ・ 薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者
- ・ 肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者
- ・ アルコール飲料を 1 日に 2 回以上、1 週間に 14 回以上、又は特定の日に 5 回以上飲用する者
- ・ スクリーニング時前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を使用した者
- ・ 慢性疼痛、良性前立腺肥大症等の睡眠に影響を及ぼす症状を有する者、又は有する可能性のある者
- ・ ハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス剤、チンキ剤）、ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時前の 14 日以内に使用した者、又はセントジョーンズワートをスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者
- ・ 交代勤務従事者
- ・ 本試験で定める併用禁止薬剤を使用した者
等

V. 治療に関する項目

【評価項目】

主な客観的評価項目：睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間、中途覚醒回数

主な評価項目：睡眠潜時、総睡眠時間、中途覚醒回数、中途覚醒時間

【結果】

有効性：PSGによる客観的睡眠潜時（主要評価項目）の中央値は、プラセボ群で29.0分、エスゾピクロン1mg群、2mg群、2.5mg群、3mg群でそれぞれ16.8分、15.5分、13.8分、13.1分であり、すべてのエスゾピクロン群でプラセボ群と比べ有意な短縮がみられた（いずれも $p < 0.0001$ ；クロスオーバー法に対する対比を用いた分散分析）。

客観的睡眠潜時（Intention-to-Treat：ITT）

客観的睡眠潜時（分）	プラセボ群 (n=63)	エスゾピクロン				ゾルピデム 10mg群 (n=64)
		1mg群 (n=63)	2mg群 (n=63)	2.5mg群 (n=65)	3mg群 (n=64)	
平均値	37.8	25.2	20.1	18.6	18.3	16.6
標準偏差	31.1	24.1	17.6	18.7	19.6	14.4
中央値	29.0	16.8	15.5	13.8	13.1	13.1
最小値, 最大値	1.5, 143.5	3.0, 133.3	1.8, 99.5	0.5, 83.0	0.5, 91.3	1.0, 81.0
プラセボ群との比較 ^{a)}		$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	

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

睡眠効率（主な副次評価項目）の中央値は、プラセボ群で86.0%、本剤1、2、2.5、3mg群でそれぞれ88.6、89.6、90.4、92.0%であり、すべての本剤群でプラセボ群と比べ有意な増加がみられた [$p = 0.0065$ (1mg群)、 $p < 0.0001$ (2mg群、2.5mg群、3mg群)]。

客観的中途覚醒時間（主な副次評価項目）の中央値は、プラセボ群で39.0分、本剤1、2、2.5、3mg群でそれぞれ35.5、30.5、29.5、25.3分であり、2.5及び3mg群でプラセボ群と比べ有意な短縮がみられた [$p = 0.0184$ (2.5mg群)、 $p = 0.0122$ (3mg群)]。

安全性：副作用の発現率は、エスゾピクロン1mg群、2mg群、2.5mg群、3mg群でそれぞれ19.0% (12/63例)、15.9% (10/63例)、20.0% (13/65例)、23.4% (15/64例)であった。死亡例、重篤な有害事象が発現した被験者、有害事象の発現により治験を中止した被験者はなかった。

エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常（不快な味）[プラセボ群1.6% (1/63例)、エスゾピクロン1mg群4.8% (3/63例)、2mg群4.8% (3/63例)、2.5mg群9.2% (6/65例)、3mg群7.8% (5/64例) 以下同順] が最も多く、次いで、傾眠 [3.2% (2/63例)、4.8% (3/63例)、3.2% (2/63例)、3.1% (2/65例)、4.7% (3/64例)]、頭痛 [1.6% (1/63例)、4.8% (3/63例)、3.2% (2/63例)、0.0% (0/65例)、4.7% (3/64例)] であった。

1-4) 比較試験

① プラセボ対照比較試験（外国190-046試験）

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した⁶⁾。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験

【目的】

主目的：原発性不眠症患者を対象にエスゾピクロン2mg、3mgの2用量をプラセボと比較し、不眠症に対する有効性及び安全性を評価する。

V. 治療に関する項目

副次目的：44日間連続投与後に耐性が生じるかを検討する。突然投与を中止した後に反跳性不眠が生じるかを検討する。また、日中の活動能力に及ぼす影響を主観的に評価する。

【対象】

原発性不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 2mg、3mg、プラセボ

【投与方法】

単盲検のスクリーニング期にプラセボを2日間投与し、二重盲検期に44日間（試験1～44日）エスゾピクロン 2mg、3mg又はプラセボを投与した。試験1、15、29日に規定された検査を実施した。その後、単盲検でプラセボを2日間投与した。

【主な選択基準】

- ・ DSM-IVで原発性不眠症と診断され、1カ月以上にわたり、総睡眠時間が6.5時間以下、睡眠潜時が30分以上である者
- ・ スクリーニング時の年齢が21歳以上64歳以下の男女
- ・ スクリーニング時のPSGで以下の基準を満たす者 等
 - 1) 睡眠潜時の2日間の平均が20分以上であり、いずれの日も15分未満でないかつ
 - 2) 総睡眠時間の2日間の平均が420分以下である又は
 - 3) 中途覚醒時間の2日間の平均が20分以上であり、いずれの日も15分未満でない

【主な除外基準】

- ・ 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者
- ・ 性同一性障害を除くDSM-IV第I軸の精神障害、又は第II軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第I軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。
- ・ ゾピクロン、ベンゾジアゼピン系薬剤、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応により入院に至ったことのある者
- ・ 睡眠呼吸障害指数で規定される睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、又は覚醒を引き起こすような1時間あたり10回以上の周期性四肢運動障害のある者
- ・ 過去10年以内に薬物乱用歴がある者、薬物依存症がみられる者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者
- ・ スクリーニング時の検査でHBs抗原又はHCV抗体が陽性である者
- ・ HIVの血清反応が陽性である者
- ・ 妊婦、授乳中、又は出産後6カ月以内の者
- ・ 投与前の30日以内に安全性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を合併する者
- ・ 薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者
- ・ 肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の30日以内に使用した者
- ・ アルコール飲料の飲酒頻度が1日に2回以上、1週間に14回以上、又は特定の日に5回以上であることが本人より申告されている者
- ・ スクリーニング時前の3日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を使用した者、又は二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の使用が必要になると予想される者

V. 治療に関する項目

- ・慢性疼痛、良性前立腺肥大症等の睡眠に影響を及ぼす症状を有する者、又は有する可能性のある者
- ・ハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス剤、チンキ剤）、ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時前の14日以内に使用した者、又はセントジョーンズワートをスクリーニング時前の30日以内に使用した者
- ・交代勤務従事者
- ・本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者等

【主要評価項目】

客観的睡眠潜時

【副次評価項目】

睡眠効率、客観的中途覚醒時間等

【結果】

有効性：客観的睡眠潜時（主要評価項目）は、本剤2mg群、3mg群では、二重盲検期全体、治験薬投与日（試験1日）、試験15日、試験29日において、プラセボ群と比較して有意に短縮した（2mg群の試験29日 $p=0.0009$ 、それ以外はすべて $p<0.0001$ ；対比を用いた分散分析、以下同様）。

睡眠効率（主な副次評価項目）は、本剤3mg群では、二重盲検期全体、治験薬投与日（試験1日）、試験15日、試験29日において、プラセボ群と比較して有意に増加した（二重盲検期全体及び治験薬投与日 $p<0.0001$ 、試験15日 $p=0.0043$ 、試験29日 $p=0.0001$ ）。2mg群では二重盲検期全体及び治験薬投与日（試験1日）において睡眠効率の有意な増加がみられた（それぞれ $p=0.0059$ 、 $p<0.0001$ ）。

客観的中途覚醒時間（主な副次評価項目）は、本剤3mg群では、二重盲検期全体、治験薬投与日（試験1日）、試験29日において、プラセボ群と比較して有意に短縮した（それぞれ $p=0.0055$ 、 $p=0.0015$ 、 $p=0.0247$ ）。2mg群では、治験薬投与日（試験1日）においてプラセボ群に対して客観的中途覚醒時間の有意な短縮がみられた（ $p=0.0062$ ）。

エスゾピクロン3mg群は、特に睡眠維持に関する評価項目においてエスゾピクロン2mg群より有効であった。

主な有効性評価の結果（ITT）

評価項目 (二重盲検期全体)	プラセボ群 (n=99)	エスゾピクロン	
		2mg群 (n=104)	3mg群 (n=105)
睡眠導入			
客観的睡眠潜時 (分) (主要評価項目)	29.0 (1.0, 131.9) -	15.0 (0.8, 164.0) <0.0001	13.1 (0.8, 85.3) <0.0001
睡眠潜時 (分) (副次評価項目)	46.0 (10.0, 230.0) -	29.5 (7.9, 200.0) <0.0001	25.0 ^{a)} (6.3, 200.0) <0.0001
持続的睡眠開始前の客観的覚醒時間 (分) (副次評価項目)	22.0 (1.0, 128.8) -	12.2 (0.8, 163.7) <0.0001	11.2 (0.8, 80.5) <0.0001
睡眠維持			
睡眠効率 (%) (主な副次評価項目)	85.7 (57.3, 96.0) -	88.1 (59.0, 98.0) 0.0059	90.1 (63.5, 98.3) <0.0001
総睡眠時間 (分) (副次評価項目)	366.0 (120.0, 480.0) -	399.0 (135.0, 470.0) 0.0230	406.0 ^{a)} (258.0, 480.0) <0.0001
客観的中途覚醒時間 (分) (主な副次評価項目)	44.1 (3.5, 185.3) -	37.1 (4.3, 142.5) 0.2564	33.8 (3.2, 163.2) 0.0055
客観的中途覚醒回数 (副次評価項目)	6.0 (0.3, 19.5) -	6.5 (0.3, 17.7) 0.8713	5.7 (0.3, 13.5) 0.4328

V. 治療に関する項目

評価項目 (二重盲検期全体)	プラセボ群 (n=99)	エスゾピクロン	
		2mg群 (n=104)	3mg群 (n=105)
中途覚醒時間 (分) (副次評価項目)	45.0 (2.3, 195.0) -	37.1 (0.0, 230.0) 0.6884	30.2 ^{a)} (2.3, 190.0) 0.0204
中途覚醒回数 (副次評価項目)	3.0 (0.3, 10.0) -	2.7 (0.0, 12.7) 0.2956	2.4 ^{a)} (0.0, 16.0) 0.1720
睡眠中の客観的覚醒時間 (分) (副次評価項目)	35.2 (3.0, 147.3) -	30.1 (2.8, 112.5) 0.0717	27.2 (3.2, 138.8) 0.0099
睡眠後の客観的覚醒時間 (分) (副次評価項目)	1.0 (0.0, 79.3) -	2.5 (0.0, 98.0) 0.3031	2.3 (0.0, 67.7) 0.8323
睡眠の質			
睡眠の質 (mm) ^{c)} (副次評価項目)	47.7 ^{b)} (2.0, 98.4) -	54.5 (10.8, 93.1) 0.0414	56.6 ^{a)} (2.3, 98.0) 0.0072
睡眠の深さ (mm) ^{d)} (副次評価項目)	51.7 ^{b)} (3.3, 96.3) -	58.9 (12.3, 89.0) 0.0052	56.7 ^{a)} (15.6, 89.4) 0.0457
朝の眠気 (mm) ^{e)} (副次評価項目)	47.7 ^{b)} (3.4, 99.0) -	50.9 (8.0, 93.7) 0.2560	51.0 (0.0, 95.0) 0.3447

上段：中央値（最小値，最大値）、下段：プラセボ群との比較（p値）

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデル内で適切な対比を用いて実施した。睡眠潜時、総睡眠時間及び中途覚醒時間について 540 分を超える値は解析から除外した。

a) n=104, b) n=98

c) 0mm=悪かった（poor）、100mm=非常によかった（excellent）としたVAS（Visual Analogue Scale）での評価

d) 0mm=非常に浅い（very light）、100mm=非常に深い（very deep）としたVASでの評価

e) 0mm=非常に眠い（very sleepy）、100mm=全く眠くない（not at all sleepy）としたVASでの評価

安全性：副作用の発現率は、エスゾピクロン 2mg 群、3mg 群でそれぞれ 41.3%（43/104 例）、56.2%（59/105 例）であった。死亡例はなく、治療期に重篤な有害事象はみられなかった。

エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常（不快な味）[プラセボ群 3.0%（3/99 例）、エスゾピクロン 2mg 群 16.3%（17/104 例）、3mg 群 33.3%（35/105 例）以下同順] が最も多く、次いで、頭痛 [8.1%（8/99 例）、12.5%（12/104 例）、11.4%（12/105 例）]、傾眠 [3.0%（3/99 例）、7.7%（8/104 例）、7.6%（8/105 例）] であった。

② PSG を伴う高齢者プラセボ対照比較試験（外国 190-047 試験）

高齢者原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した⁷⁾。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験

【目的】

高齢者原発性不眠症患者にエスゾピクロンを 2 週間投与し、不眠症に対する有効性及び安全性を評価する。

【対象】

高齢者原発性不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 2mg、プラセボ

【投与方法】

エスゾピクロン 2mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で被験者を割り付け、二重盲検で 14 日間、就寝時に投与した。

V. 治療に関する項目

【主な選択基準】

- ・ DSM-IVで原発性不眠症と診断され、1カ月以上にわたり、総睡眠時間が6.5時間以下、睡眠潜時が30分以上である者
- ・ スクリーニング時の年齢が65歳以上85歳以下の男女
- ・ スクリーニング時のPSGで以下の基準を満たす者 等
 - 1) 中途覚醒時間の2日間の平均が20分以上であり、15分未満である日が1日もないかつ
 - 2) 睡眠潜時の2日間の平均が20分以上であり、15分未満である日が1日もない

【主な除外基準】

- ・ 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者
- ・ 悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往、又は現病を有する者
- ・ スクリーニング時に活動性の甲状腺疾患の客観的な所見がみられる者
- ・ 性同一性障害を除くDSM-IV第I軸の精神障害、又は第II軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第I軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。
- ・ ゾピクロン、ベンゾジアゼピン系薬剤、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応により入院に至ったことのある者
- ・ 睡眠呼吸障害指数で規定される睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、又は覚醒を引き起こすような1時間あたり10回以上の周期性四肢運動障害のある者
- ・ 慢性疼痛、良性前立腺肥大症等の睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状を有する者
- ・ 過去10年以内に薬物乱用歴がある者、薬物依存症がみられる者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者
- ・ スクリーニング時の検査でHBs抗原又はHCV抗体が陽性、又は陽性と判明しており肝機能検査値が安定しない者
- ・ HIVの血清反応が陽性である者
- ・ 投与前日の30日以内に安全性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を有する者
- ・ 薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者
- ・ 高度な慢性閉塞性肺疾患を有する者
- ・ スクリーニングPSG前の30日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られているあるいは可能性のある薬剤を使用した者
- ・ アルコール飲料の飲酒頻度が1日に2回以上、1週間に14回以上、又は特定の日に5回以上であることが本人より申告されている者
- ・ スクリーニングPSG前の3日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者、あるいは二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者
- ・ 中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス剤、チンキ剤）、ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニングPSG前の14日以内に使用した者、又はセントジョーンズワートをスクリーニングPSG前の30日以内に使用した者

【主要評価項目】

客観的睡眠潜時、睡眠効率

【副次評価項目】

客観的中途覚醒時間等

V. 治療に関する項目

【結果】

有効性：客観的睡眠潜時（主要評価項目）は、本剤 2mg 群では、二重盲検期の平均、試験 1 日、試験 14 日のいずれの評価時期においてもプラセボ群と比較して有意に短縮した（いずれも $p < 0.0001$ ；分散分析、以下同様）。

睡眠効率（主要評価項目）は、本剤 2mg 群では、二重盲検期の平均、試験 1 日、試験 14 日のいずれの評価時期においてもプラセボ群と比較して有意に増加した [$p < 0.0001$ （二重盲検期の平均、試験 1 日）、 $p = 0.0082$ （試験 14 日）]。

客観的中途覚醒時間（主な副次評価項目）は、本剤 2mg 群では、二重盲検期の平均、試験 1 日において、プラセボ群と比較して有意に短縮したが [$p = 0.0345$ （二重盲検期の平均）、 $p = 0.0004$ （試験 1 日）]、試験 14 日では有意差はみられなかった ($p = 0.7649$)。

主な有効性評価の結果 (ITT)

評価項目 (二重盲検期全体)	プラセボ群 (n = 128)	エスゾピクロン 2mg 群 (n = 136)
睡眠導入		
客観的睡眠潜時 (分) (主要評価項目)	30.4 (4.1, 173.1) -	14.8 (2.0, 102.1) <0.0001
睡眠潜時 (分)	55.0 (7.3, 540.0) -	26.5 (5.0, 165.0) <0.0001
睡眠維持		
睡眠効率 (%) (主要評価項目)	74.6 (24.7, 91.6) -	80.4 (59.3, 92.3) <0.0001
総睡眠時間 (分)	324.4 (0.0, 461.3) -	386.9 (217.5, 480.3) <0.0001
客観的中途覚醒時間 (分) (主な副次評価項目)	91.2 (29.5, 216.0) -	81.7 (29.5, 175.0) 0.0345
中途覚醒時間 (分)	90.6 ^{a)} (7.5, 270.0) -	75.0 ^{b)} (0.0, 235.0) 0.0019
客観的中途覚醒回数	9.3 (3.0, 22.0) -	8.8 (2.5, 30.0) 0.1687
中途覚醒回数	2.3 ^{a)} (1.0, 11.3) -	2.0 ^{b)} (1.0, 9.0) 0.0510
持続的睡眠開始前の 客観的覚醒時間 (分)	23.9 (2.9, 152.4) -	10.1 (1.6, 99.4) <0.0001
睡眠中の客観的覚醒時間 (分)	73.1 (11.0, 172.0) -	63.5 (11.4, 155.4) 0.0011
睡眠後の客観的覚醒時間 (分)	9.6 (0.0, 205.0) -	14.1 (0.0, 107.9) 0.0192
睡眠の質		
睡眠の質 ^{c)}	6.3 ^{a)} (0.0, 10.0) -	7.0 (3.0, 10.0) <0.0001
睡眠の深さ ^{d)}	6.0 ^{a)} (0.0, 10.0) -	7.0 (3.0, 10.0) <0.0001

上段：中央値（最小値，最大値）、下段：プラセボ群との比較（p 値）

表中の睡眠導入、睡眠維持、睡眠の質は試験 1 日及び試験 14 日の平均値、翌日の機能は二重盲検期に測定した全データの平均値を示す。

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルを用いて実施した。

a) n = 126、b) n = 134

c) 0 = 悪かった (poor)、10 = 非常によかった (excellent) とした整数値での評価

d) 0 = 非常に浅い (very light)、10 = 非常に深い (very deep) とした整数値での評価

V. 治療に関する項目

安全性：副作用の発現率は、エスゾピクロン 2mg 群 32.4% (44/136 例) であった。死亡例はなかった。また、エスゾピクロン 2mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常（不快な味）[プラセボ群 0.0% (0/128 例)、エスゾピクロン 2mg 群 12.5% (17/136 例) 以下同順] が最も多く、次いで、口内乾燥 [1.6% (2/128 例)、7.4% (10/136 例)]、傾眠 [4.7% (6/128 例)、6.6% (9/136 例)]、浮動性めまい [1.6% (2/128 例)、5.9% (8/136 例)] であった。

③ 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国 190-048 試験）

高齢者原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した⁸⁾。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験

【目的】

高齢者原発性不眠症患者にエスゾピクロンを 2 週間投与し、不眠症に対する有効性及び安全性を評価する。

【対象】

高齢者原発性不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 1mg、2mg、プラセボ

【投与方法】

プラセボ群、エスゾピクロン 1mg 群、エスゾピクロン 2mg 群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で被験者を割り付け、二重盲検で 14 日間、就寝時（夕食後 2 時間以内）に投与した。

【主な選択基準】

- ・ DSM-IV で原発性不眠症と診断され、1 カ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者
- ・ スクリーニング時の年齢が 65 歳以上 85 歳以下の男女 等

【主な除外基準】

- ・ 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者
- ・ 悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往又は現病を有する者
- ・ スクリーニング時に活動性の甲状腺疾患の客観的な所見がみられる者
- ・ 性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害、又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。
- ・ ゾピクロン、ベンゾジアゼピン系薬剤、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応により入院に至ったことのある者
- ・ 睡眠開始、睡眠維持を困難にする症状（睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等）、又は睡眠に影響を及ぼす可能性のある症状（慢性疼痛、良性前立腺肥大症等）を有する者
- ・ 過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者、薬物依存症がみられる者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者
- ・ スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者
- ・ HIV の血清反応が陽性である者
- ・ 投与前日の 30 日以内に安全性又は有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を有する者

V. 治療に関する項目

- ・薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者
 - ・高度な慢性閉塞性肺疾患を有する者
 - ・スクリーニング時前の30日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られているあるいは可能性のある薬剤を使用した者
 - ・アルコール飲料の飲酒頻度が1日に2回以上、1週間に14回以上、又は特定の日に5回以上であることが本人より申告されている者
 - ・スクリーニング時前の3日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者、あるいは二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者
 - ・中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス剤、チンキ剤）ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時前の14日以内に使用した者、又はセントジョーンズワートをスクリーニング時前の30日以内に使用した者
 - ・本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者
- 等

【主要評価項目】

睡眠潜時

【副次評価項目】

総睡眠時間等

【結果】

有効性：エスゾピクロン 2mg 群はプラセボ群と比較して、特に睡眠維持（総睡眠時間及び中途覚醒時間）、睡眠の質、翌日の機能に及ぼす影響を有意に改善した。

主な有効性評価の結果（ITT）

評価項目 (二重盲検期全体)	プラセボ群 (n=80)	エスゾピクロン	
		1mg 群 (n=72)	2mg 群 (n=79)
睡眠導入			
睡眠潜時 (分) (主要評価項目)	52.0 ^{a)} (4.7, 540.0) -	35.9 ^{b)} (0.0, 348.0) 0.0120	36.2 (5.4, 410.0) 0.0034
睡眠維持			
総睡眠時間 (分) (主な副次評価項目)	345.0 ^{a)} (0.0, 475.7) -	352.1 ^{b)} (179.4, 515.6) 0.2682	383.2 (105.0, 522.5) 0.0003
中途覚醒時間 (分)	58.1 ^{c)} (0.0, 267.5) -	63.5 ^{b)} (0.0, 202.5) 0.9872	49.5 (1.5, 282.0) 0.0423
中途覚醒回数	1.9 ^{c)} (0.0, 4.4) -	2.0 ^{b)} (0.0, 5.3) 0.6189	1.6 (0.1, 5.7) 0.1444
睡眠の質			
睡眠の質 ^{d)}	6.1 ^{c)} (0.0, 10.0) -	6.5 ^{b)} (0.9, 10.0) 0.2678	7.4 (2.4, 10.0) 0.0006
睡眠の深さ ^{e)}	6.2 ^{c)} (0.0, 10.0) -	6.4 ^{b)} (1.0, 10.0) 0.3127	7.2 (2.2, 9.9) 0.0015

上段：投与群ごとの中央値（最小値，最大値）、下段：プラセボ群との比較（p 値）

群間比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を含めた分散分析（ANOVA）モデル内で適切な対比を用いて実施。睡眠潜時及び中途覚醒時間の結果は外れ値（>540 分）を除外して算出。

a) n=79、b) n=70、c) n=78

d) 0=悪かった（poor）、10=非常によかった（excellent）とした整数値での評価

e) 0=非常に浅い（very light）、10=非常に深い（very deep）とした整数値での評価

V. 治療に関する項目

安全性：副作用の発現率はすべての投与群で同様であった [エスゾピクロン 1mg 群、2mg 群、プラセボ群（以下同順）でそれぞれ 30.6%（22/72 例）、27.8%（22/79 例）、25.0%（20/80 例）]。

エスゾピクロン群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、頭痛 [12.5%（10/80 例）、13.9%（10/72 例）、10.1%（8/79 例）] が最も多く、次いで、味覚異常（不快な味）[1.3%（1/80 例）、8.3%（6/72 例）、11.4%（9/79 例）] であった。

④ 6 カ月間のプラセボ対照比較及び 6 カ月間のオープン試験（外国 190-049 試験）

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの長期投与による安全性の検討を目的として、二重盲検期及び非盲検期からなる試験を実施した⁹⁾。

【試験デザイン】

多施設共同、12 カ月、無作為化、二重盲検及び非盲検試験

【目的】

主目的：不眠症患者を対象にエスゾピクロン 3mg を 12 カ月投与し、安全性を検討する。

副次目的：不眠症患者を対象にエスゾピクロン 3mg を 12 カ月投与し、QOL 及び主観的に評価される有効性を評価する。

【対象】

原発性不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 3mg、プラセボ

【投与方法】

二重盲検期：エスゾピクロン 3mg、プラセボ

非盲検期：エスゾピクロン 3mg

二重盲検期の最大投与期間は約 6 カ月（スクリーニング：2 週間、治療期：6 カ月）。非盲検期では 6 カ月。被験者は、少なくとも 1 週間（7 日間、1 日 1 回投与）に 3 回あるいは 1 カ月（30 日間、1 日 1 回投与）あたり 15 回投与した場合に投与継続できることとした。フォローアップ期間として 1 週間を設けた。

【主な選択基準】

- ・ DSM-IV で原発性不眠症と診断され、スクリーニング時前の 1 カ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者
- ・ スクリーニング時の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女 等

【主な除外基準】

- ・ 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者
- ・ 悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の既往、又は現病を有する者
- ・ スクリーニング時に活動性の甲状腺疾患の客観的な所見がみられる者
- ・ 性同一性障害を除く DSM-IV 第 I 軸の精神障害、又は第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害を除く）を合併する者。認知症、せん妄を除く第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。
- ・ ゾピクロン、ベンゾジアゼピン系薬剤、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応により入院に至ったことのある者
- ・ 睡眠開始、睡眠維持を困難にする症状（睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等）、又は睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状（慢性疼痛、良性前立腺肥大症等）を有する者

V. 治療に関する項目

- ・過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者、薬物依存症がみられる者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性を示す者
 - ・スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者
 - ・HIV の血清反応が陽性である者
 - ・妊婦、授乳中、又は出産後 6 カ月以内の者
 - ・薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者
 - ・肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者
 - ・アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上、1 週間に 14 回以上、又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者
 - ・スクリーニング時前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者、あるいは二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者
 - ・中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス剤、チンキ剤）、ハーブ又はメラトニンの含有製剤をスクリーニング時前の 14 日以内に服用した者、又はセントジョーンズワートをスクリーニング時前の 30 日以内に服用した者
- 等

【主要評価項目】

睡眠潜時

【副次評価項目】

総睡眠時間、中途覚醒時間等

【結果】

有効性：睡眠潜時（主要評価項目）は、本剤 3mg 群では、投与後 1～3 カ月、投与後 4～6 カ月の平均、投与後 1～6 カ月の各月でプラセボ群と比較して有意に短縮した（いずれも $p < 0.0001$ ；分散分析、以下同様）。3mg 群の睡眠潜時の短縮は投与後 7～12 カ月も維持された。

総睡眠時間（主な副次評価項目）は、本剤 3mg 群では、投与後 1～3 カ月、投与後 4～6 カ月の平均、投与後 1～6 カ月の各月でプラセボ群と比較して有意に延長した（いずれも $p < 0.0001$ ）。3mg 群の総睡眠時間の延長は投与後 7～12 カ月も維持された。

中途覚醒時間（副次評価項目）は、本剤 3mg 群では、投与後 1～3 カ月、投与後 4～6 カ月の平均、投与後 1～6 カ月の各月でプラセボ群と比較して有意に短縮した [$p < 0.0001$ （投与後 1～3 カ月、1 カ月、3 カ月、5 カ月）、 $p = 0.0008$ （投与後 4～6 カ月）、 $p = 0.0001$ （投与後 2 カ月）、 $p = 0.0020$ （投与後 4 カ月）、 $p = 0.0032$ （投与後 6 カ月）]。3mg 群の中途覚醒時間の短縮は投与後 7～12 カ月も維持された。

エスゾピクロン 3mg 群は投与後 4～6 カ月及び二重盲検期 6 カ月投与の各投与期間で、いずれの睡眠評価項目（睡眠導入、睡眠維持及び睡眠の質）においても、プラセボ群と比較して有意な改善がみられた。

主な有効性評価の結果（ITT）

評価項目 (投与後 4～6 カ月の平均)	プラセボ群 (n = 195)	エスゾピクロン 3mg 群 (n = 593)
解析対象例数	172	543
睡眠導入		
睡眠潜時 (分) (主要評価項目)	44.8 (4.1, 330.0) -	31.7 (2.1, 565.0) <0.0001
睡眠維持		
総睡眠時間 (分) (主な副次評価項目)	345.1 (136.0, 500.0) -	381.7 (73.2, 555.0) <0.0001

V. 治療に関する項目

評価項目 (投与後 4~6 カ月の平均)	プラセボ群 (n=195)	エスゾピクロン 3mg 群 (n=593)
中途覚醒回数 (副次評価項目)	2.2 (0.0, 24.5) -	1.6 (0.0, 9.5) <0.0001
中途覚醒時間 (分) (副次評価項目)	35.7 (0.0, 472.5) -	22.5 (0.0, 553.3) 0.0008
週あたりの覚醒した夜の回数 (副次評価項目)	5.3 (0.0, 7.0) -	4.0 (0.0, 7.0) <0.0001
睡眠の質		
睡眠の質 ^{a)} (副次評価項目)	5.7 (0.0, 9.8) -	6.5 (0.0, 10.0) <0.0001

上段：中央値（最小値，最大値）、下段：プラセボ群との比較（p 値）

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析（ANOVA）モデルで実施した。

a) 0=悪かった（poor）、10=非常によかった（excellent）とした整数値でのアナログスケールの評価

安全性：副作用の発現率はエスゾピクロン 3mg 群 58.5%（347/593 例）であった。

エスゾピクロン 3mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常（不快な味）[プラセボ群 5.6%（11/195 例）、エスゾピクロン 3mg 群 25.8%（153/593 例）以下同順]、頭痛 [11.3%（22/195 例）、12.3%（73/593 例）]、傾眠 [2.6%（5/195 例）、8.6%（51/593 例）]、浮動性めまい [2.6%（5/195 例）、7.9%（47/593 例）] であった。

⑤ 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（外国 190-050 試験）

原発性不眠症患者に対するエスゾピクロンの長期投与における有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した¹⁰⁾。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験

【目的】

主目的：原発性不眠症患者にエスゾピクロンを 6 カ月投与し、主観的睡眠評価項目を用いて長期投与時における有効性をプラセボ群と比較、評価する。

副次目的：エスゾピクロン長期投与時の安全性、QOL 及び翌日の機能に対するエスゾピクロンの有効性；中止時の影響、長期投与後の反跳性について評価する。

【対象】

原発性不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 3mg、プラセボ

【投与方法】

エスゾピクロン 3mg 群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で被験者を割り付け、投与期間（6 カ月）は二重盲検とした。

【主な選択基準】

- ・ DSM-IV で原発性不眠症と診断され、スクリーニング時前の 1 カ月以上にわたり、総睡眠時間が 6.5 時間以下、睡眠潜時が 30 分以上である者
- ・ 同意取得時の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の男女 等

【主な除外基準】

- ・ 臨床上問題となるコントロール不良の医学的な異常所見、慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者
- ・ 過去 5 年以内に癌の既往のある者、又は悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚癌は除く）の現病を有する者

V. 治療に関する項目

- ・ DSM-IV 第 I 軸の精神障害、認知症又はせん妄を伴う精神病を合併する者。性同一性障害又は他の第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。
- ・ 第 II 軸のパーソナリティ障害（失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害）を合併する者
- ・ 睡眠開始、睡眠維持を困難にする症状（睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等）、又は睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状（慢性疼痛、良性前立腺肥大症等）を有する者
- ・ 過去にエスゾピクロンの治験に参加したことのある者
- ・ ゾピクロン、ベンゾジアゼピン系薬剤、鎮静睡眠薬、製剤中の添加剤に対する過敏症を有する者、又はアレルギー反応により入院に至ったことのある者
- ・ 過去 10 年以内に薬物乱用歴がある者、薬物依存症がみられる者又はスクリーニング時の尿中薬物が陽性を示す者
- ・ スクリーニング時の検査で HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性、又は陽性と判明している者
- ・ HIV の血清反応が陽性である者
- ・ 妊婦、授乳中、又は出産後 6 カ月以内の者
- ・ 薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往（吸収不良、消化管手術等）を有する者
- ・ 肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性のある薬剤をスクリーニング時前の 30 日以内に使用した者
- ・ アルコール飲料の飲酒頻度が 1 日に 2 回以上、1 週間に 14 回以上又は特定の日に 5 回以上であることが本人より申告されている者
- ・ スクリーニング時前の 3 日以内に向精神薬又は睡眠に影響を及ぼす薬剤を服用した者又は二重盲検期の投与期間中にこれらの薬剤の服用が必要になると予想される者
- ・ 中枢神経系への作用を目的としたハーブ系サプリメント（錠剤、散剤、エキス剤、チンキ剤）、ハーブ及びメラトニンの含有製剤をスクリーニング時前の 14 日以内に服用した者、又はセントジョーンズワートをスクリーニング時前の 30 日以内に服用した者
- ・ 交代勤務従事者
等

【主要評価項目】

投与後 4～6 カ月の睡眠潜時

【副次評価項目】

投与後 4～6 カ月の総睡眠時間及び中途覚醒時間

【結果】

有効性：睡眠潜時（投与後 4～6 カ月の平均）の中央値は、プラセボ群で 45.0 分、エスゾピクロン 3mg 群で 27.3 分であり、エスゾピクロン 3mg 群でプラセボ群と比べ有意な短縮がみられた ($p < 0.0001$ ；分散分析、以下同様)。また、投与後 1～3 カ月の平均、投与後 1～6 カ月の平均、投与後 1、2、3、4、5、6 カ月のいずれの評価時期においてもエスゾピクロン 3mg 群でプラセボ群と比べ有意な短縮がみられた（いずれも $p < 0.0001$ ）。

V. 治療に関する項目

睡眠潜時 (ITT-Last Observation Carried Forward : LOCF)

評価時期	睡眠潜時 (分)	プラセボ群 (n=280)	エスゾピクロン 3mg 群 (n=548)
投与前	例数	280	547
	平均値	83.2	77.0
	標準偏差	55.0	48.0
	中央値 (最小値, 最大値)	68.9 (4.1, 346.7)	66.5 (5.2, 311.5)
投与後 4~6 カ月の 平均 (主要評価項目)	例数	226	504
	平均値	59.0	38.5
	標準偏差	47.3	32.5
	中央値 (最小値, 最大値)	45.0 (4.0, 315.0)	27.3 (3.4, 196.7)
	プラセボ群との比較		p<0.0001
投与後 1~3 カ月の 平均	例数	226	501
	平均値	59.7	39.3
	標準偏差	48.5	32.3
	中央値 (最小値, 最大値)	47.3 (3.5, 315.0)	28.6 (1.5, 206.6)
	プラセボ群との比較		p<0.0001
投与後 1~6 カ月の 平均	例数	226	504
	平均値	59.4	39.1
	標準偏差	46.8	31.0
	中央値 (最小値, 最大値)	49.6 (4.1, 315.0)	29.7 (4.1, 196.7)
	プラセボ群との比較		p<0.0001

外れ値 (>540 分) は除外

プラセボ群との比較は、順位変換したデータに対して固定効果として投与群、施設を因子として含めた分散分析 (ANOVA) モデルで実施した。

安全性：副作用の発現率は、エスゾピクロン 3mg 群 51.5% (282/548 例) であった。

エスゾピクロン 3mg 群でプラセボ群より発現率が高い副作用は、味覚異常 (不快な味) [1.1% (3/280 例)、19.5% (107/548 例)]、傾眠 [3.2% (9/280 例)、8.0% (44/548 例)]、消化不良、口内乾燥 [ともに 2.9% (8/280 例)、3.6% (20/548 例)] であった。

2) 安全性試験

不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (国内 190-150 試験)

不眠症患者に対するエスゾピクロンの長期投与時の安全性の検討を目的として、二重盲検比較試験を実施した⁴⁾。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検比較試験

【目的】

主目的：非高齢不眠症患者にエスゾピクロン 2、3mg、高齢不眠症患者にエスゾピクロン 1、2mg を長期投与した際の安全性を検討する。

副次目的：

- (1) 不眠症患者にエスゾピクロンを 4 週間投与した際の有効性を検討する。
- (2) 精神疾患に伴う不眠症患者にエスゾピクロンを 4 週間投与した際の有効性を検討する。
- (3) 不眠症患者 (精神疾患に伴う不眠症患者を含む) にエスゾピクロンを長期投与した際の反跳性及び依存性の有無を確認する。

【対象】

不眠症患者

V. 治療に関する項目

【投与量】

エスゾピクロン 1mg、2mg、3mg

【投与方法】

非高齢者にはエスゾピクロン 2 又は 3mg、高齢者にはエスゾピクロン 1 又は 2mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与した。投与開始 4 週間後に増量の適否を判断し、増量する場合、投与量を非高齢者は 1 日 1 回 3mg、高齢者は 1 日 1 回 2mg とした。以後、投与終了まで投与量は変更しなかった。

投与期間は 24 週間とした。

【主な選択基準】

- ・ 文書同意時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満の者
- ・ 日本語版 DSM-IV-TR で原発性不眠症と診断された者、又は、精神疾患又は身体疾患に伴う不眠症と診断された者
- ・ 観察期開始日前の 4 週間以上にわたり、以下の状態が 2 つとも持続していると訴える者
 - 1) 総睡眠時間が 390 分以下である日が 1 週間に 3 日以上ある
 - 2) 就床から入眠まで 30 分以上要する日が 1 週間に 3 日以上ある
- ・ 観察期の患者日誌で連続した 2 日分以上のデータがあり、かつ、以下のことが 2 つとも確認された者 等
 - 1) 総睡眠時間が 390 分以下である日が 1 週間に 3 日以上ある
 - 2) 就床から入眠まで 30 分以上要する日が 1 週間に 3 日以上ある

【主な除外基準】

- ・ Mini-international neuropsychiatric interview (M. I. N. I.) 日本語版 5. 0. 0 により以下の疾患を有する又は既往すると診断された者
 - 自殺の危険、(軽)躁病エピソード、外傷後ストレス障害、アルコール依存と乱用、薬物(非アルコール)依存と乱用、神経性無食欲症、神経性大食症、反社会性パーソナリティ障害
- ・ 薬理学的原因による不眠(薬剤起因性不眠)である者
- ・ 原発性不眠症以外の原発性睡眠障害(概日リズム障害、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群等)を合併する者
- ・ 疼痛、発熱、下痢、頻尿、咳嗽等、著しく睡眠を妨げる症状のある者
- ・ 観察期開始日の前 4 週間、不眠症を呈する基礎疾患の病態が安定していない者
- ・ 器質性精神障害の疑いのある者
- ・ 重症筋無力症を合併する者
- ・ 急性狭隅角緑内障を合併する者
- ・ 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者(呼吸機能の高度の低下とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「呼吸器」に示すグレード 3 を参考に判断する)
- ・ ゾピクロン又はエスゾピクロンに対する過敏性を有する者
- ・ 自動車の運転業務又は危険を伴う機械の操作業務に従事する者
- ・ 交代勤務従事者
- ・ 観察期開始日前 2 週間以内に、時差が 3 時間以上ある外国に行った者
- ・ 自殺念慮、自殺企図を合併又は過去 5 年以内に既往する者
- ・ 薬物乱用歴がある者、又は薬物の乱用が疑われる者
- ・ アルコール依存症を合併又は既往する者
- ・ 治験薬投与開始日前 10 日以内に、本治験で定める併用禁止薬剤を使用した者又は併用禁止療法を行った者
- ・ 治験薬投与開始日前 2 週間以内に、本治験で定める併用制限薬剤を新たに使用した者又は用法・用量を変更した者

V. 治療に関する項目

- ・肝、腎、心・血管系、血液及びその他の高度の疾患、又は悪性腫瘍を合併する者（高度の疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に示すグレード3を参考に判断する）
- ・薬物アレルギー又は高度のアレルギー疾患を合併又は既往する者（高度のアレルギー疾患とは厚生省薬務局安全課長通知薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」の「過敏症状」に示すグレード3を参考に判断する）
- ・妊婦又は授乳中の者
- ・本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない者
等

【評価項目】

有効性：患者日誌及び睡眠調査票（睡眠潜時、中途覚醒回数、中途覚醒時間、総睡眠時間、睡眠の質、睡眠の深さ、日中の眠気、日中の活動能力）、ピッツバーグ睡眠質問票日本語版（PSQI）、Short Form-36 health survey version 2 日本語版（SF-36）

安全性：有害事象及び副作用、血圧・脈拍数、臨床検査、心電図、依存性調査表

【結果】

有効性：睡眠潜時は、非高齢者の2mg群及び3mg群、高齢者の1mg群及び2mg群のいずれの投与群においても投与前と比較して最終週に有意な短縮が認められた（いずれも $p < 0.001$ ；対数変換値を用いた1標本t検定、以下同様）。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して睡眠潜時の有意な短縮（いずれも $p < 0.001$ ）が認められた。

中途覚醒時間は、非高齢者の2mg群及び3mg群、高齢者の1mg群及び2mg群のいずれの投与群においても投与前と比較して最終週に有意な短縮が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して中途覚醒時間の有意な短縮（いずれも $p < 0.001$ ）が認められた。

総睡眠時間は、非高齢者の2mg群及び3mg群、高齢者の1mg群及び2mg群のいずれの投与群においても、投与前と比較して最終週に有意な延長が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。また、最終週において、各投与群の精神疾患ありの集団及び精神疾患なしの集団ともに、投与前と比較して総睡眠時間の有意な延長（いずれも $p < 0.001$ ）が認められた。

主な有効性評価項目の結果（有効性解析対象集団）

評価項目		非高齢者		高齢者	
		2mg群 (n=84)	3mg群 (n=77)	1mg群 (n=80)	2mg群 (n=83)
睡眠潜時(分) ^{a)}	投与前	60.0 (15.0, 285.0)	60.0 (20.0, 210.0)	60.0 (15.0, 240.0)	60.0 (20.0, 250.0)
	最終週 (LOCF)	20.0 (0.0, 300.0)	20.0 (2.0, 180.0)	20.0 (0.0, 180.0)	30.0 (0.0, 187.5)
	投与前との比較	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
中途覚醒時間 (分) ^{a)}	投与前	45.0 (0.0, 180.0)	30.0 (0.0, 180.0)	60.0 (0.0, 240.0)	40.0 (0.0, 270.0)
	最終週 (LOCF)	10.0 (0.0, 180.0)	5.0 (0.0, 120.0)	20.0 (0.0, 270.0)	20.0 (0.0, 240.0)
	投与前との比較	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
総睡眠時間 (分) ^{a)}	投与前	300.0 (180.0, 410.0)	305.0 (95.0, 420.0)	320.0 (70.0, 450.0)	310.0 (110.0, 440.0)
	最終週 (LOCF)	360.0 (180.0, 480.0)	380.0 (170.0, 490.0)	390.0 (120.0, 540.0)	380.0 (195.0, 540.0)
	投与前との比較	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
中途覚醒回数 ^{a)}	投与前	2.0 (0.0, 4.0)	2.0 (0.0, 5.0)	2.0 (0.0, 4.0)	2.0 (0.0, 4.0)
	最終週 (LOCF)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 4.0)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 5.0)
	投与前との比較	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

V. 治療に関する項目

評価項目		非高齢者		高齢者	
		2mg 群 (n=84)	3mg 群 (n=77)	1mg 群 (n=80)	2mg 群 (n=83)
睡眠の質 ^{b, c)}	投与前	3.6 ± 1.2	4.5 ± 1.8	4.6 ± 1.9	4.5 ± 1.8
	最終週 (LOCF)	5.9 ± 1.9	6.2 ± 1.7	6.5 ± 2.0	6.8 ± 1.6
	投与前との比較	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
睡眠の深さ ^{b, d)}	投与前	3.7 ± 1.3	4.5 ± 1.7	4.6 ± 1.9	4.5 ± 1.8
	最終週 (LOCF)	6.1 ± 1.8	6.2 ± 1.8	6.5 ± 2.0	6.7 ± 1.7
	投与前との比較	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

a) 投与前、最終週の値は中央値（最小値，最大値）。投与前との比較は、投与前、最終週の代表値を自然対数変換した後の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

b) 投与前、最終週、変化量の値は平均値 ± 標準偏差を示す。投与前との比較は、投与前、最終週の代表値の投与前からの変化量に対する 1 標本 t 検定

c) 0 = 悪かった、10 = 非常に良かった、とした場合の 0 から 10 までの整数値での評価

d) 0 = 非常に浅い、10 = 非常に深い、とした場合の 0 から 10 までの整数値での評価

安全性：非高齢者 2mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [42.9% (36/84 例)]、非高齢者 3mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [57.1% (44/77 例)]、傾眠 [7.8% (6/77 例)] であった。

また、高齢者 1mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [18.5% (15/81 例)]、高齢者 2mg 群において発現率の高かった副作用は、味覚異常 [27.7% (23/83 例)] であった。

本治験では、投与終了後のフォローアップ期に、依存性調査表を用いてエスゾピクロン長期投与による依存性の有無を調査した。非高齢者、高齢者のいずれの投与群においても、明らかな精神依存又は身体依存を示唆するような傾向は認められず、また、依存性調査表の回答結果に、投与群による明らかな違いはなかった。

(5) 患者・病態別試験

大うつ病による不眠症のプラセボ対照比較試験（外国 190-052 試験）

大うつ病による不眠症患者を対象にエスゾピクロンの有効性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した¹¹⁾。

【試験デザイン】

無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験

【目的】

主目的：大うつ病による不眠症患者を対象にエスゾピクロン 3mg を就寝時に投与し、主観的に睡眠効果を評価する。

副次目的：エスゾピクロン 3mg を 8 週間投与することにより抗うつ薬（フルオキセチン）の治療増大効果を、治療効果に違いが生じるまでの期間及び抗うつ作用の大きさにより評価する。

【対象】

大うつ病による不眠症患者

【投与量】

エスゾピクロン 3mg、プラセボ

フルオキセチン 20mg、40mg

【投与方法】

3～7 日間のベースライン後にエスゾピクロン 3mg 又はプラセボのいずれかを二重盲検で 8 週間投与した。二重盲検の治療に加え、すべての被験者に非盲検でフルオキセチンを 1 日 1 回 10 週間投与した（フルオキセチン 20mg から投与を開始し、4 週間後に増量が必要と判断された場合は 40mg に増量）。治験終了時に単盲検プラセボ 14 日間投与の休薬期間を設けた。

V. 治療に関する項目

【主な選択基準】

- ・ 同意取得日の年齢が 21 歳以上 64 歳以下の者
- ・ DSM-IV に基づき大うつ病性障害 (296.XX)、あるいは精神病性特性はないが単一型 (296.2X) 又は反復型 (296.3X) のいずれかを伴う中等度 (296.X2) 又は高度 (296.X3) の抑うつ状態であることが、治験責任医師又は治験分担医師の問診により診断された者
- ・ うつ病エピソードの期間が 2 週以上であるが、6 カ月を超えていない者
- ・ スクリーニング時の被験者本人によるハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D-17) (睡眠に関する項目を除く) のスコアが 14 以上である者
- ・ 大うつ病性障害に関連した不眠症が DSM-IV を満たす者。不眠症の症状は大うつ病性障害の症状がみられた時点より 10 週以上前でない者
- ・ 過去 1 カ月以上にわたり、1 週間に 3 回以上の頻度で睡眠潜時が 30 分以上、かつ中途覚醒時間が 45 分以上、かつ総睡眠時間が 6.5 時間以下である者
- ・ 以下のいずれかの条件を満たす者 等
 - 1) スクリーニングの時点で抗うつ薬を服薬していない者
 - 2) 抗うつ薬を副次的な治療用量で服用した者、又は許容されていない向精神薬、治験実施計画書の除外基準で規定された薬剤を医師の同意のもとで漸減することが可能な者

【主な除外基準】

- ・ 妊婦、授乳中、又は出産後 6 カ月以内の者
- ・ 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、ゾピクロン又はエスゾピクロンに対する過敏症を有する者
- ・ 治験責任医師又は治験分担医師の問診により自殺の危険性が高いと判断された者
- ・ SSRI による治療抵抗性のある大うつ病性障害の既往があることが、抗うつ薬の治療歴の調査票により確認された者
- ・ 以下のいずれかの精神障害が DSM-IV 第 I 軸により診断されている者
認知症、せん妄、統合失調症、精神病、その他の精神障害、気分変調性障害、双極性障害、気分循環性障害、その他の気分障害、夜行性のパニック障害、原発性の不安障害、原発性のパニック障害、又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他の精神障害 (注：性同一性障害、DSM-IV 第 I 軸の非精神病性の疾患については症例ごとに判断する。大うつ病性障害、二次的に診断された全般性不安障害、又は夜行性のパニック障害や季節性感情障害を除くパニック障害は許容する。)
- ・ 以下のいずれかのパーソナリティ障害が DSM-IV 第 II 軸により診断された者
失調型パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害；精神遅滞、又は医師が治験薬の安全性及び有効性を評価する上で影響を及ぼすと考えられるその他のパーソナリティ障害
- ・ 睡眠開始、睡眠維持を困難にする疾患 (睡眠時無呼吸、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等)、又は睡眠に影響を及ぼすあるいは可能性のある症状 (慢性疼痛、良性前立腺肥大症等) を有する者
- ・ 臨床上問題となるコントロール不良な医学的又は神経学的な異常所見、コントロール不良の慢性疾患を有する者、又は心血管系、呼吸器系、肝臓・腎臓について臨床上問題となる異常の既往がある者
- ・ 薬物の吸収、分布、代謝、排泄を妨げるような障害又は既往 (吸収不良、消化管手術等) を有する者
- ・ 過去 5 年以内に悪性腫瘍 (非メラノーマ性の皮膚癌は除く) の既往又は現病を有する者
- ・ 過去 6 カ月以内に薬物もしくはアルコールの乱用歴又は依存症がある者、又はスクリーニング時の尿中薬物検査やアルコール検査が陽性を示す者
- ・ 概日リズム障害の既往を有する者、又は標準時間帯より 3 以上の時間帯を超えて旅行した者

V. 治療に関する項目

- ・ HIVの血清反応が陽性である者
- ・ スクリーニング時前の30日以内に肝又は腎クリアランス機能に影響を及ぼすことが知られている又は可能性がある薬剤を使用した者
- 等

【主要評価項目】

有効性：投与後1週の中途覚醒時間

【副次評価項目】

有効性：睡眠潜時、総睡眠時間等

安全性：有害事象、臨床検査、12誘導心電図、身体所見、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、反跳性不眠

【結果】

有効性：投与後1週の中途覚醒時間（主要評価項目）は、本剤+フルオキセチン群では、プラセボ+フルオキセチン群と比較して有意に短縮した（ $p=0.0067$ ；分散分析；以下同様）。また、その他の評価時期（投与後2、3、4、6、8週、二重盲検期の平均）においても、本剤+フルオキセチン群は、プラセボ+フルオキセチン群と比較して中途覚醒時間を有意に短縮した（それぞれ $p=0.0013$ 、 $p=0.0007$ 、 $p=0.0386$ 、 $p=0.0020$ 、 $p<0.0001$ 、 $p<0.0001$ ）。

睡眠潜時（副次評価項目）は、本剤+フルオキセチン群では、すべての評価時期（投与後1、2、3、4、6、8週、二重盲検期の平均）において、プラセボ+フルオキセチン群と比較して有意に短縮した（投与後8週； $p=0.0002$ 、それ以外 $p<0.0001$ ）。

総睡眠時間（副次評価項目）は、本剤+フルオキセチン群では、すべての評価時期（投与後1、2、3、4、6、8週、二重盲検期の平均）において、プラセボ+フルオキセチン群と比較して有意に延長した（いずれも $p<0.0001$ ）。

主な有効性評価項目の結果（ITT-LOCF）

評価項目（投与後1週）	プラセボ+フルオキセチン群 (n=274)	本剤+フルオキセチン群 (n=269)
睡眠導入		
睡眠潜時（分）	86.6 ^{a)} (5.8, 540.0) -	54.6 ^{b)} (0.0, 540.0) $p<0.0001$
睡眠維持		
総睡眠時間（分）	292.5 ^{a)} (0.0, 533.0) -	360.0 ^{b)} (0.0, 630.0) $p<0.0001$
中途覚醒時間（分） （主要評価項目）	48.0 ^{c)} (0.0, 330.0) -	30.0 ^{d)} (0.0, 330.0) $p=0.0067$
中途覚醒回数	2.0 ^{e)} (0.0, 12.4) -	1.7 ^{f)} (0.5, 7.4) $p=0.0003$
睡眠の質		
睡眠の質 ^{g)}	5.2 ^{c)} (0.0, 9.1) -	6.0 ^{d)} (0.0, 9.9) $p<0.0001$
睡眠の深さ ^{h)}	5.0 ^{c)} (0.0, 10.0) -	6.0 ^{d)} (0.0, 9.9) $p<0.0001$

上段：中央値（最小値，最大値）、下段：プラセボ群との比較（p値）

順位変換したデータを応答変数とし、投与群、施設を固定効果として含めた分散分析モデルにおいてプラセボ群に対する比較を行った。睡眠潜時、中途覚醒時間について540分を超える値、総睡眠時間について840分を超える値は解析から除外した。

a) n=258、b) n=252、c) n=244、d) n=243、e) n=218、f) n=216

g) 0=悪かった（poor）、10=非常によかった（excellent）とした場合の整数値での評価

h) 0=非常に浅い（very light）、10=非常に深い（very deep）とした場合の整数値での評価

V. 治療に関する項目

安全性：二重盲検期における副作用発現率は、プラセボ+フルオキセチン群 52.9% (145/274 例)、エスゾピクロン+フルオキセチン群 65.1% (175/269 例) であった。いずれかの投与群で発現率が2%以上の副作用のうち、エスゾピクロン+フルオキセチン群でプラセボ+フルオキセチン群より発現率が高い副作用は、味覚異常 (不快な味) [プラセボ+フルオキセチン群 0.7% (2/274 例)、エスゾピクロン+フルオキセチン群 22.3% (60/269 例) 以下同順] が最も多く、次いで、悪心 [10.9% (30/274 例)、12.3% (33/269 例)]、口内乾燥 [8.8% (24/274 例)、9.3% (25/269 例)] であった。

単盲検の休薬期間中、中途覚醒時間、睡眠潜時、総睡眠時間、HAM-D17 の評価項目は投与前と比べて改善がみられたため、エスゾピクロン+フルオキセチン群ではこれらの評価項目に対する反跳性はみられないと考えられた。

(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

① 使用成績調査

不眠症患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とし、中央登録方式で使用成績調査を実施した。1 症例あたりの観察期間は、本剤の投与開始時から投与開始後 4 週時までとした。

安全性解析対象症例 4298 例において副作用が 246 例に発現し、発現割合は 5.72% (246/4298 例) であった。主な副作用として、「味覚異常」が 151 例 (3.51%)、「傾眠」が 31 例 (0.72%)、「浮動性めまい」が 18 例 (0.42%)、「頭痛」が 5 例 (0.12%)、「悪心」、「口渇」が各 4 例 (0.09%)、「倦怠感」が 3 例 (0.07%) 認められた。重篤な副作用の発現はなかった。

また、重点調査項目とした退薬症候、反跳性不眠、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用の調査結果は次のとおりであった。

退薬症候については、安全性集計対象症例で「投与中止症例」のうち、中止理由が「初回投与後来院なし」と「途中から来院せず」を除いた 757 例を対象に集計したところ、退薬症候に関連する副作用の発現割合は 0.13% (1/757 例) であった。発現した副作用は「睡眠の質低下」1 例であった。

反跳性不眠について、有効性集計対象症例 4160 例のうち、本剤投与開始後 1 週時以降 4 週時までに本剤の投与を中止し、投与中止日翌日から 1 週間以内に不眠症に対する他の薬剤を投与していない症例で、投与中止後 1 週間の臨床効果を測定した症例 119 例を集計対象例とした。その結果、本剤投与中止後 1 週間の睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間のいずれも、投与開始時と比較して悪化方向へ推移することはなかった。一方で、本剤投与中止による反跳性不眠の発現が否定できない症例も複数認められた。

乱用及び依存性について、安全性集計対象症例 4298 例において乱用があった症例は、1 例 (0.02%) であり、社会的な問題になるような乱用はなかった。依存性については、明らかな精神依存又は身体依存は示唆されなかった。

ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用の発現割合は 0.47% (20/4298 例) であった。また、転倒が報告された副作用はなかった。

有効性解析対象症例 4160 例において、有効割合 (「判定不能」を除く有効性解析対象症例に対する有効症例の割合) を算出したところ、有効割合は 77.94% (2968/3808 例) であった。

V. 治療に関する項目

②特定使用成績調査

不眠症患者に対して本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とし、観察期間を本剤投与開始後6カ月時までとした特定使用成績調査を実施した。本調査は、使用成績調査の観察期間終了後に継続して観察を行う調査である一方、結果の集計にあたっては、本剤投与開始時からの経過を把握するため、使用成績調査の観察期間の情報も含めて取りまとめた。

安全性集計対象症例538例において副作用が32例に発現し、発現割合は5.95% (32/538例)であった。主な副作用として、「味覚異常」が19例 (3.53%)、「浮動性めまい」、「傾眠」が各5例 (0.93%)認められた。重篤な副作用の発現はなかった。副作用の時期別発現状況を検討したところ、「<1カ月時」が4.83% (26/538例)と最も割合が高く、長期投与により増加傾向を示す副作用はなかった。

また、重点調査項目とした退薬症候、反跳性不眠、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用の調査結果は次のとおりであった。

退薬症候に関連する副作用・有害事象の発現はなかった。

反跳性不眠について、有効性集計対象症例527例のうち、本剤投与開始後1週時以降6カ月時までに本剤の投与を中止し、投与中止日翌日から1週間以内に不眠症に対する他の薬剤を投与開始していない症例で、投与中止後1週間の臨床効果を測定した症例32例を集計対象例とした。その結果、本剤投与中止後1週間の睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間のいずれも、投与開始時と比較して悪化方向へ推移することはなかった。一方で、本剤投与中止による反跳性不眠の発現が否定できない症例も複数認められたが、その割合は使用成績調査の結果と大きく異なることはなく、本剤の長期投与による反跳性不眠が問題になるとは考えられなかった。

乱用及び依存性について、安全性集計対象症例538例において乱用があった症例はなく、本剤の長期投与による乱用が問題になるとは考えられなかった。依存性については、明らかな精神依存又は身体依存は示唆されず、本剤の長期投与による依存性が問題になるとは考えられなかった。ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用・有害事象の発現割合は1.30% (7/538例)であり、本剤の長期投与によって発現が増えることはなかった。また、転倒が報告された副作用はなかった。

有効性解析対象症例511例において、有効割合（「判定不能」を除く有効性解析対象症例に対する有効症例の割合）を算出したところ、有効割合は75.73% (387/511例)であった。使用成績調査での有効割合と同等の結果であり、本剤の長期投与による耐性が問題になるとは考えられなかった。

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

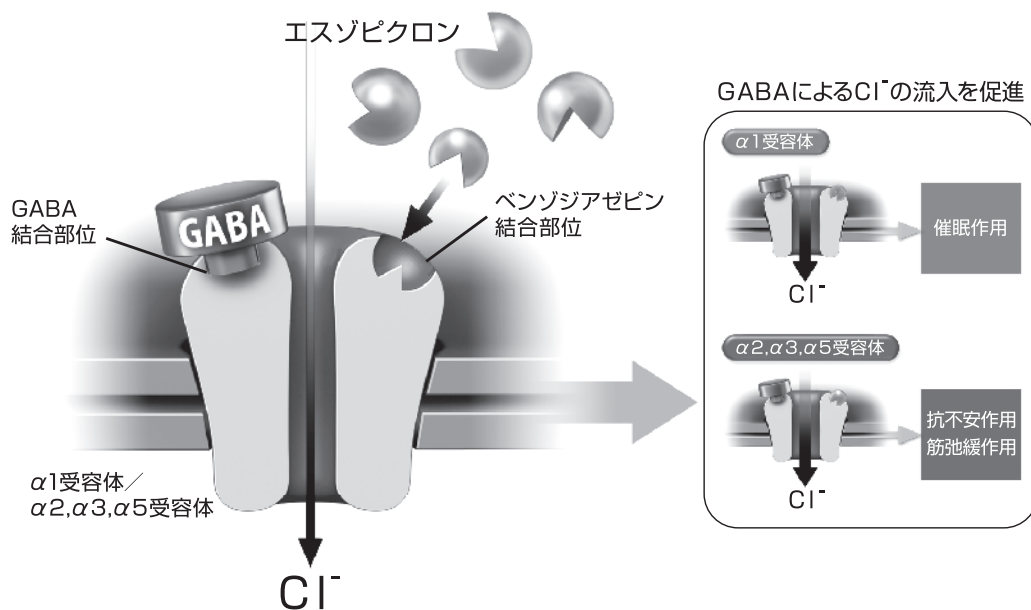
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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、プロチゾラム等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本薬は、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。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。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) GABA_A受容体複合体に対する結合親和性

① 中枢ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性

エスゾピクロン、ゾピクロン、(R)-ゾピクロン及び主要代謝物の中枢ベンゾジアゼピン受容体に対する結合親和性を、ラット大脳皮質より調製した膜画分を用いて検討した。その結果、ゾピクロンの中枢ベンゾジアゼピン受容体に対する結合親和性の本体はエスゾピクロンであること、代謝物の(S)-脱メチルゾピクロンもベンゾジアゼピン結合部位に対して若干の親和性を示すことが明らかとなった¹²⁾。

ラット大脳皮質ベンゾジアゼピン結合部位に対するエスゾピクロン、ゾピクロン、(R)-ゾピクロン及び主要代謝物の結合親和性

化合物名	Ki (nmol/L)
エスゾピクロン	22
ゾピクロン	42
(R)-ゾピクロン	-
(RS)-DMZ	924
(S)-DMZ	458
(R)-DMZ	5960
(RS)-ZNO	6940
(S)-ZNO	6320
(R)-ZNO	-

DMZ=脱メチルゾピクロン、ZNO=ゾピクロンN-オキシド

-: 最高濃度 (10 μmol/L) においても 50%以上の結合親和性を示さなかったため算出できなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

② Cl⁻チャンネルに対する結合親和性

エスゾピクロン、ゾピクロン及び(*R*)-ゾピクロンのCl⁻チャンネルに対する結合親和性を、ラット大脳皮質より調製した膜画分を用いて検討した。その結果、ゾピクロンのCl⁻チャンネルに対する結合親和性の本体はエスゾピクロンであること、ゾルピデムのCl⁻チャンネル結合親和性はエスゾピクロンよりやや低いことが明らかとなった¹²⁾。

エスゾピクロン、ゾピクロン及び(*R*)-ゾピクロンのCl⁻チャンネル結合部位に対する結合親和性

化合物	Ki (nmol/L)
エスゾピクロン	10
ゾピクロン	25
(<i>R</i>)-ゾピクロン	-
ゾルピデム	24

- : 最高濃度 (10 μmol/L) においても 50%以上の結合親和性を示さなかったため算出できなかった。

③ GABA_A受容体サブタイプに対する結合親和性

エスゾピクロンのGABA_A受容体サブタイプに対する結合親和性を、種々のαサブユニット(α1、α2、α3、α4、α5、α6)及びβ2γ2サブユニットを発現したHEK293T細胞を用いて検討した。

エスゾピクロンはα1、α2、α3、α5を含むサブタイプに対してKi値50.1nmol/L~162nmol/Lの範囲で結合し、α1に対してやや高い結合親和性を示したものの、α2、α3及びα5に対するKi値とは2~3倍の開きであり、明確な選択性を示さなかった。なお、エスゾピクロンはα4及びα6含有サブタイプには結合親和性を示さなかった。一方、対照として用いたゾルピデムはα1含有サブタイプに対してα2及びα3より7~16倍高い結合親和性を示した。なお、エスゾピクロンのα1含有サブタイプに対する結合親和性(Ki値:50.1±10.1nmol/L)はゾルピデムと同程度(Ki値:61.9±7.3nmol/L)であった¹²⁾。

エスゾピクロンのGABA_A受容体サブタイプ(α1-6β2γ2)に対する結合親和性

αサブユニット	Ki (nmol/L)	
	エスゾピクロン	ゾルピデム
α1	50.1±10.1	61.9±7.3
α2	114±40.8	408±35
α3	162±29.5	975±132
α5	102±17.9	>15000
α4	>15000	>15000
α6	>15000	>15000

最低3回の実験の平均値±標準偏差を示す。

2) 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

エスゾピクロン及び(*R*)-ゾピクロンのGABA誘発電流増強作用を、種々のαサブユニット(α1、2、3、5)とβ3γ2サブユニットを発現させたツメガエル卵母細胞を用いて検討した。その結果、エスゾピクロンのGABA誘発電流増強作用は、α1、α2、α3、α5含有サブタイプに対して選択性を示さないこと、(*R*)-ゾピクロンは、弱いながらGABA誘発電流増強作用を有することが明らかとなった。ゾルピデムは、他のサブタイプに比べα1発現細胞でやや強い作用を示した¹³⁾。

3) 脳切片を用いた試験

マウス脳切片のパッチクランプ法を用いて、α3β3γ2を発現する視床網様核神経及びα1β2γ2を発現する中継核神経におけるエスゾピクロンの作用をゾルピデムと比較検討した。その結果、エスゾピクロンはα3発現神経細胞に作用しやすく、ゾルピデムはα1発現神経細胞に作用しやすいことが示唆された。

ラット脳幹切片のパッチクランプ法を用いて、網様体賦活系に属し覚醒及びレム睡眠時に神経活動が上昇する脚橋核に対するエスゾピクロンの作用について検討した。その結果、エスゾピクロンは脚橋核のGABA神経活動を増加させることが明らかとなった¹⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 脳波に対する作用

①マウスの脳波に対する作用

マウスの脳波に対する作用を検討した。エスゾピクロン 3、10、30mg/kg 腹腔内投与により、ノンレム睡眠潜時の短縮がみられた。また、ノンレム睡眠時間の増加及びノンレム睡眠デルタパワーの増加もみられたがレム睡眠時間には明確な影響はみられなかった。これらの脳波変化はエスゾピクロン投与後 1 時間以内に観察された。エスゾピクロン 10mg/kg/日を 10 日間連続腹腔内投与した場合、単回投与時と同様、ノンレム睡眠潜時の短縮及びノンレム睡眠時間の増加がみられた。レム睡眠時間は増加傾向にあった¹⁵⁾。

②ラットの脳波に対する作用

ラットの脳波に対する作用を検討した。エスゾピクロン 3 及び 10mg/kg 腹腔内投与により、投与後 21~40 分をピークとする一過性の覚醒比率の減少がみられた。ノンレム睡眠比率は、10mg/kg 投与 21~40 分後に最大値に達した後減少傾向を示したが、覚醒比率の変化よりも持続的であった。レム睡眠比率は 10mg/kg 投与直後に一過性に増加した。また、エスゾピクロン 10mg/kg 投与により、デルタパワーの増加及びノンレム睡眠潜時の短縮がみられた。レム睡眠潜時は短縮傾向であった¹⁶⁾。

③成体モルモットの脳波に対する作用

成体モルモットの脳波に及ぼす影響を検討した。エスゾピクロン 1 及び 3mg/kg 腹腔内投与で用量依存的な覚醒比率の減少及びノンレム睡眠比率の増加がみられた。レム睡眠比率には変化がみられなかった。また、エスゾピクロン投与により用量依存的なノンレム睡眠潜時の短縮及びレム睡眠潜時の延長とともに覚醒時間の減少及びノンレム睡眠時間の増加がみられたが、レム睡眠時間は変化しなかった。パワースペクトル解析では、エスゾピクロン投与によりノンレム睡眠中のデルタ波の増加とシータ波の減少がみられた。エスゾピクロンのこれらの作用は、ゾルピデムより強力であった¹⁷⁾。

④老齢モルモットの脳波に対する作用

老齢モルモット（平均月齢 28±3 カ月）の脳波に及ぼす影響を、エスゾピクロン 1 及び 3mg/kg の腹腔内投与で検討した。エスゾピクロンの老齢動物における作用は成体動物での作用よりやや弱い傾向がみられたものの、老齢動物においても、覚醒比率及び覚醒時間を減少させる作用、ノンレム睡眠比率及びノンレム睡眠時間を増加させる作用並びにノンレム睡眠潜時を短縮させる作用を有することが明らかとなった。レム睡眠潜時はやや延長させたが、睡眠比率には影響しなかった。ゾルピデムは、老齢動物では弱い作用しか示さなかった¹⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

〈参考〉

「VI. -2. -(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

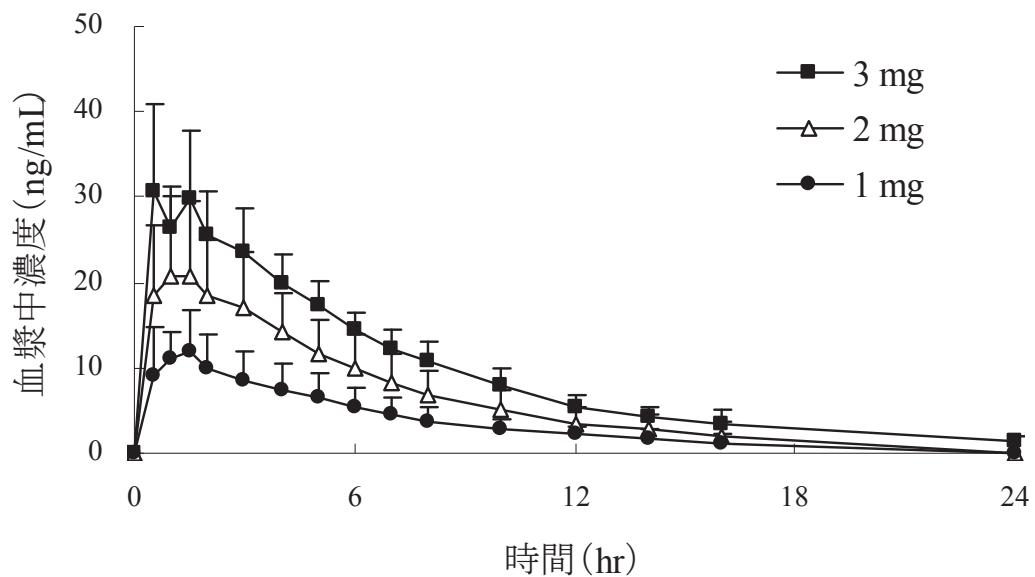
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性

日本人健康成人男性を対象に、本剤 1～3mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与後 1 日目のエスゾピクロンの平均血漿中濃度推移を図に示した。また、初回投与時及び投与後 7 日目のエスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロン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-last} は投与量の増加に伴い増加した。反復投与によるエスゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンの蓄積はほとんど認められなかった¹⁾。



日本人健康成人男性に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与後 1 日目の平均血漿中濃度推移
(平均 + 標準偏差、1mg 及び 3mg : n=8、2mg : n=9)

日本人健康成人男性に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ
(投与 1 日目及び 7 日目)

		1mg (n=8)	2mg (n=9)	3mg (n=8)	
エスゾピクロン	1 日目	C_{max} (ng/mL)	14.52 ± 4.46	25.40 ± 7.40	37.03 ± 5.70
		t_{max} (hr)	1.25 (0.50, 1.52)	1.00 (0.50, 2.00)	1.50 (0.50, 2.00)
		AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	79.60 ± 36.17	147.89 ± 57.47	222.25 ± 36.95
	7 日目	C_{max} (ng/mL)	14.71 ± 3.97	27.02 ± 5.22	37.59 ± 5.54
		t_{max} (hr)	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 2.00)	0.75 (0.50, 2.00)
		AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	88.71 ± 36.33	168.69 ± 67.54	252.63 ± 59.17
$t_{1/2}$ (hr)		4.83 ± 0.89	5.08 ± 1.62	5.16 ± 0.85	
(S)-脱メチルゾピクロン	1 日目	C_{max} (ng/mL)	1.48 ± 0.24 ^{a)}	2.03 ± 0.33	3.05 ± 0.59
		t_{max} (hr)	2.00 (0.50, 5.02) ^{a)}	3.00 (0.50, 5.00)	3.50 (0.50, 6.00)
		AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	8.26 ± 2.34 ^{a)}	17.43 ± 5.50	31.79 ± 6.82
	7 日目	C_{max} (ng/mL)	1.60 ± 0.15 ^{b)}	2.34 ± 0.33	3.64 ± 0.64
		t_{max} (hr)	3.00 (0.50, 10.00) ^{b)}	4.00 (1.50, 6.00)	4.04 (2.00, 5.03)
		AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	12.36 ± 2.56 ^{b)}	23.81 ± 9.22	38.69 ± 9.21
		$t_{1/2}$ (hr)	—	10.49 ± 3.39 ^{c)}	8.35 ± 1.65 ^{d)}

平均値 ± 標準偏差、ただし t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

a) n=4、b) n=6、c) n=8、d) n=7

VII. 薬物動態に関する項目

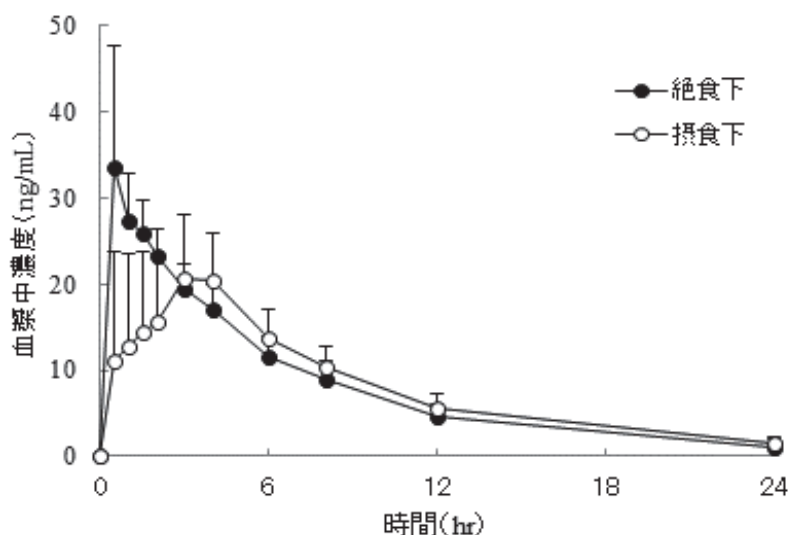
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

日本人健康成人男性を対象に、本剤 3mg を絶食下及び摂食下に単回経口投与した。約 800kcal の食事を摂取した。絶食下と比較して、約 800kcal の食事を摂取した摂食下ではエスゾピクロンの C_{max} 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¹⁹⁾。



絶食下及び摂食下に単回経口投与 (3mg) したときの平均血漿中濃度推移
図中のポイントは平均値 + 標準偏差

絶食下及び摂食下に単回経口投与 (3mg) したときのエスゾピクロンの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	絶食下	摂食下
C_{max} (ng/mL)	37.59 ± 8.70	26.56 ± 6.75
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	199.17 ± 38.00	194.53 ± 29.58
t_{max} (hr)	0.50 (0.50 - 1.50)	3.00 (0.50 - 4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	5.09 ± 1.37	5.71 ± 0.99

値は平均値 ± 標準偏差を示す。

ただし、 t_{max} は中央値 (最小値 - 最大値) を示す。n = 14

2) ケトコナゾール (外国人データ)

外国人健康成人を対象に、オープンクロスオーバー試験で、本剤及び CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールが相互の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

本剤 3mg (5 日間反復) 単独投与時に比べて、ケトコナゾール 400mg (5 日間反復) 併用投与時では、エスゾピクロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、それぞれ 43% 上昇及び 125% 増加し、 $t_{1/2}$ は 7.2 時間から 9.4 時間に延長した。 t_{max} に違いは認められなかった。また、ケトコナゾールの薬物動態は、本剤併用投与時では、 C_{max} は 18% 低下し、 $AUC_{0-\tau}$ は 12% 減少した²⁰⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) アルコール (外国人データ)

外国人健康成人を対象に、アルコール (エタノール 0.70g/kg)、又はプラセボアルコールいずれかとともに本剤 3.5mg^{注)} 又はプラセボを単回経口投与し、アルコールとの相互作用を検討した。その結果、本剤及びアルコールの同時投与により、ほぼ相加的な精神運動機能の障害が起こった。精神運動機能障害は、薬効が最大になる投与後 1~4 時間に最も顕著になり、時間の経過とともに減少した²¹⁾。

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。

4) オランザピン (外国人データ)

外国人健康成人に本剤 3mg とオランザピン 10mg を単回併用投与した。本剤単独投与時に比べて、オランザピン併用により、本剤の C_{max} は変化せず、 AUC_{0-last} は 6.0% 増加した。また、本剤の併用により、オランザピンの C_{max} は 8.4% 低下し、 AUC_{0-last} は変化しなかった。一方、2 剤併用により、運動精神機能の指標となる数字符号置換検査 (Digit symbol substitution test、DSST) スコアは大きく減少 (精神運動機能が悪化) した²²⁾。

5) ロラゼパム (外国人データ)

外国人健康成人に、本剤 3mg とロラゼパム 2mg を単回併用投与により、本剤の C_{max} は、22.6% 低下し、 AUC_{0-last} は 7.0% 減少した。一方、本剤の t_{max} 及び $t_{1/2}$ に併用による影響はみられなかった。また、併用投与により、ロラゼパムの C_{max} は 21.3% 低下し、 AUC_{0-last} は 9.5% 減少した。一方、ロラゼパムの t_{max} 及び $t_{1/2}$ には、併用による影響はみられなかった。2 剤併用による DSST スコアの変化量及び DSST スコアに対する相乗効果はみられなかった²³⁾。

6) パロキセチン (外国人データ)

外国人健康成人に、本剤 3mg とパロキセチン 20mg を単回併用投与した。本剤の C_{max} は 11.6% 上昇、 AUC_{0-last} は 9.3% 増加した。本剤の t_{max} 及び $t_{1/2}$ に併用による影響はみられなかった。また、併用投与により、パロキセチンの C_{max} は 1.6% 上昇し、 AUC_{0-last} は 3.5% 減少したが、パロキセチンの t_{max} 及び $t_{1/2}$ に併用による影響はみられなかった。2 剤併用による DSST スコアに対する相乗効果は認められなかった²⁴⁾。

7) ジゴキシシン (外国人データ)

外国人健康成人に、ジゴキシシンを 1 日目に 1mg、2~6 日目に 0.25mg 単独反復投与し、7 日目にジゴキシシン 0.25mg と本剤 3mg を併用投与した。併用により、ジゴキシシンの C_{max} は 12.3% 低下したが、 AUC_{0-7} は変化しなかった²⁵⁾。

8) (R,S)-ワルファリン (外国人データ)

外国人健康成人に、本剤 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。(R,S)-ワルファリン単回投与時と比べて本剤併用時における (R)-ワルファリン、(S)-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{0-last} は変わらなかった。

本剤併用時における (R)-ワルファリン、(S)-ワルファリンの $t_{1/2}$ は、いずれも (R,S)-ワルファリン単独投与に比べてやや短い値を示した。

また、(R,S)-ワルファリン単独投与時と比べて本剤併用時の INR (International Normalized Ratio ; (プロトロンビン時間) 国際標準比) の AUC (AUC_{INR}) 及び INR の最大値 (INR_{max}) は変わらなかった。なお、 INR_{max} に到達する時間 ($INRt_{max}$) にも (R,S)-ワルファリン単独投与及び本剤併用投与時で違いは認められなかった²⁶⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

$0.1303 \pm 0.0308 \text{hr}^{-1}$ (3mg 単回経口投与時)¹⁹⁾

(4) クリアランス

$13.86 \pm 2.77 \text{L/hr}$ (3mg 単回経口投与時)¹⁹⁾

(5) 分布容積

$108.17 \pm 15.14 \text{L}$ (3mg 単回経口投与時)¹⁹⁾

(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

〈参考〉

外国人健康成人男性 6 名に、¹⁴C-環-ゾピクロン 7.5mg (50 μ Ci) を絶食下で単回経口投与したところ、血液中放射能濃度は投与後 30 分から 4 時間で C_{\max} に達し、 58.4 ± 38.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

C_{\max} 及び AUC はそれぞれ、¹⁴C-環-ゾピクロン等価量として $79.9 \pm 21.3 \text{ng/mL}$ 及び $1780 \pm 678 \text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、血漿中放射能濃度は投与後 30 分から 4 時間で C_{\max} に達し、 54.0 ± 16.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血液中及び血漿中放射能濃度における半減期の算出は、投与後 12 時間以降の採血時点を使用しているため、ゾピクロン錠剤に比べて半減期が長くなっていることが考えられた。 C_{\max} 及び AUC はそれぞれ、¹⁴C-環-ゾピクロン等価量として $103.3 \pm 24.0 \text{ng/mL}$ 及び $2111 \pm 503 \text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった²⁷⁾。

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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

ヒト血漿蛋白結合率：エスゾピクロン 5～500ng/mLの濃度範囲で 52.2～58.9%で、濃度依存性はみられなかった (*in vitro*)²⁸⁾。

〈参考〉血球移行性

ヒト血球移行性 (血球中量対血液中量比)：¹⁴C-エスゾピクロン 5～500ng/mLの濃度範囲で 0.31～0.34で、濃度依存性はみられなかった (*in vitro*)²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

外国人高齢者を対象に、本剤 3mgを反復投与後、投与7日目において、エスゾピクロンの投与量の 5.5～10.7%が尿中に未変化体として排泄された。エスゾピクロンの腎クリアランス (CL_R) は 0.61～1.10L/hrであったことから、エスゾピクロンは主に肝臓で代謝されることが示唆された²⁹⁾。

〈参考〉

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、前者はベンゾジアゼピン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

*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。

(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

「VI. -2. -(2)-1) GABA_A受容体複合体に対する結合親和性」の項参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈参考〉

外国人高齢者を対象に、本剤 3mgを反復投与後、投与7日目において、エスゾピクロンの投与量の 5.5～10.7%が尿中に未変化体として排泄された²⁹⁾。

〈参考〉

「VII. -7. -(2) 排泄率」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

該当資料なし

〈参考〉

外国人健康成人男性6例に、 ^{14}C -環-ゾピクロン 7.5mg (50 μCi) を絶食下で単回経口投与したところ、投与後 120 時間までに、投与した放射能の大部分 ($74.8 \pm 9.3\%$) 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、 $15.8 \pm 2.8\%$ が排泄された。呼気中への排泄はほとんどなかった。投与後 5 日目までの放射能の総回収率は $90.5 \pm 9.7\%$ であった²⁷⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

「Ⅶ.-7.- (2) 排泄率」の項参照

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人データ)

外国人健康成人及び腎機能障害患者 (CL_{cr} 50~79mL/min (軽度)、30~49mL/min (中等度)、<30mL/min (高度)) を対象に、本剤 3mg を単回経口投与し、薬物動態を比較した。

いずれの重症度の患者においても、健康成人と比較してエスゾピクロンの C_{max} は、軽度、中等度、高度の順に、22%、8%、25% 上昇し、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は、40%、28%、45% 増加した。また、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 7.3 時間、7.2 時間、7.8 時間であり、健康成人の $t_{1/2}$ の 6.0 時間と比較して、1.3 時間、1.2 時間、1.8 時間の延長がみられた³⁰⁾。

(2) 肝機能障害患者 (外国人データ)

外国人健康成人及び肝機能障害患者 [Child-Pugh 分類 5~6 点 (軽度)、7~9 点 (中等度)、10~12 点 (高度) の患者] に、本剤 2mg を単回経口投与し、薬物動態を比較した。

健康成人と比較してエスゾピクロンの C_{max} は、軽度、中等度、高度の順に、13%、29%、25% 減少し、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 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、中等度及び高度の肝機能障害患者では、エスゾピクロンの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、9.6 時間及び 14.3 時間であり、健康成人の $t_{1/2}$ の 6.5 時間と比較して、それぞれ 3.2 時間及び 7.9 時間の延長がみられた³¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

健康成人及び肝機能障害患者に単回投与（2mg）したときの薬物動態パラメータ

	健康成人 (n = 16)	肝機能障害患者		
		軽度 (n = 8)	中等度 (n = 8)	高度 (n = 8)
C _{max} (ng/mL)	25.1 ± 8.0	23.0 ± 7.0	20.6 ± 6.7	20.5 ± 9.3
t _{max} (hr)	1.01 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 1.97)	1.00 (0.50, 2.00)	1.50 (0.50, 6.00)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	188.1 ± 75.0	179.3 ± 50.5	221.4 ± 91.7 ^{a)}	364.2 ± 209.0
t _{1/2} (hr)	6.66 ± 2.14	6.79 ± 1.75	11.05 ± 5.64 ^{a)}	15.34 ± 6.06
CL _R (L/hr)	0.727 ± 0.391 ^{b)}	0.899 ± 0.399	0.682 ± 0.323 ^{a)}	0.460 ± 0.318
尿中回収率 (%)	5.69 ± 1.64	7.43 ± 4.01	5.78 ± 3.72	6.96 ± 4.34

平均値 ± 標準偏差、ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）

a) n = 7、b) n = 15

(3) 高齢者

日本人高齢者（平均年齢 69 歳）を対象に本剤 1、2 及び 3mg^{注)} を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。定常状態である 7 日目の薬物動態を健康成人と比較した結果、高齢者の C_{max} は 1mg 投与時で 2%、2mg 投与時で 24%、3mg 投与時で 32% 上昇した。また、AUC₀₋₂₄ は 2mg 投与時で 3%、3mg 投与時で 32% 増加した。なお、健康成人における 1mg 投与時の AUC₀₋₂₄ は評価可能例数が 3 例未満であったため、評価不能であった。更に、高齢者の t_{1/2} は、6.49~8.48 時間であり、健康成人の t_{1/2} 4.83~5.16 時間と比較して延長した²⁾。

日本人高齢者に 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ（投与 7 日目）

薬物動態パラメータ	エソゾピクロン投与量		
	1mg (n = 6)	2mg (n = 6)	3mg ^{注)} (n = 6)
C _{max} (ng/mL)	15.00 ± 3.41	33.50 ± 13.02	49.68 ± 12.98
t _{max} (hr)	1.00 (0.50, 1.00)	1.00 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 2.00)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	125.67 ± 8.50 ^{a)}	213.33 ± 44.51	350.33 ± 71.09
t _{1/2} (hr)	6.49 ± 1.35	7.59 ± 0.93	8.48 ± 0.98

平均値 ± 標準偏差、ただし t_{max} は中央値（最小値，最大値）

a) n = 3

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエソゾピクロンとして 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]

(解説)

本剤及び類薬（ゾピクロン）において、服用後にもうろう状態、睡眠随伴症状が報告されている。これらの副作用発現の結果、自己及び他者に危険を及ぼすおそれがあるため、【警告】に設定した。

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。]

(解説)

2.1 本剤及び本剤の成分であるエスゾピクロンを含む製剤、又はゾピクロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤な過敏症症状を発現するおそれがある。

2.2 本剤は、GABA作用増強により筋弛緩効果を発現するおそれがある。重症筋無力症の患者では、症状が悪化するおそれがある。

2.3 本剤は、マウスを用いた動物実験において抗コリン作用は認められていない（「IX.-1.-(2) 副次的薬理試験」の項参照）。ただし、臨床試験にあたっては、非ベンゾジアゼピン系薬剤の使用上の注意を参考として急性狭隅角緑内障の患者を除外して実施してきた背景があることから、安全性を考慮し、非ベンゾジアゼピン系薬剤の使用上の注意に準じて記載している。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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に注意すること。

(解説)

- 8.1 依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起するために設定した。
- 8.2 本剤は投与翌日の持ち越し効果が少なく、外国臨床試験で自動車運転技能に影響を及ぼさないことが確認されているが、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可能性があることから、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に指導が必要である。

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]

(解説)

- 9.1.1 本剤は、GABA作用増強により呼吸抑制作用を発現するおそれがある。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では、本剤の投与により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。
- 9.1.2 一般的な留意事項として記載した。代謝機能等が高度に低下している衰弱者では、本剤の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。
- 9.1.3 本剤のGABA作用増強により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 中枢神経系の機能低下により、本剤の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では、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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]

(解説)

外国臨床試験から、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者では、健康成人と比較して本剤のAUC_{0-inf}がそれぞれ40%、28%及び45%増加することが確認されており、本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。

よって「用法及び用量に関連する注意」に記載しているように、高度の腎機能障害患者では、1回1mgを投与することとし、増量する場合には、1回2mgを超えないこととしている。[V.-4. 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]

(解説)

外国臨床試験から、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者では健康成人と比較して本剤のAUC_{0-inf}がそれぞれ4%減少、5%及び80%増加し、中等度及び高度の肝機能障害患者では、エスゾピクロンのt_{1/2}の幾何平均値は9.6時間及び14.3時間であり、健康成人の6.5時間と比較して延長がみられた。

よって「用法及び用量に関連する注意」に記載しているように、高度の肝機能障害患者では、1回1mgを投与することとし、増量する場合には、1回2mgを超えないこととしている。[V.-4. 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。

(解説)

国内及び外国臨床試験で、妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていないため、使用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行うこと。

(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。

(解説)

類薬のゾピクロン（ラセミ体）で乳汁に移行することが報告されており、母乳中へ移行した場合、新生児に嗜眠を起こすおそれがあるため、授乳中の婦人へ投与する場合は、授乳を避けるよう指導が必要である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

(解説)

承認時までには実施された国内及び外国臨床試験で、小児等に対する安全性は確認されていない。国内では使用経験がないことから設定した。

(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りやすい。[16.6.3 参照]

(解説)

国内及び外国臨床試験から、高齢者は成人と比べ、血漿中消失半減期が延長し、曝露量が増加することが確認されていることから、用量を成人より低く設定し、通常1mg、最高用量を2mgとした。また、一般に高齢者では運動失調が起りやすいこと及び不眠症治療薬の効果や副作用が発現しやすいことから、高齢者には慎重な投与が必要である。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

1) 筋弛緩薬、中枢神経抑制剤

本剤及びこれらの薬剤は抗痙攣作用や中枢神経抑制作用を有しており、相互に抗痙攣作用や中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。

2) アルコール（飲酒）

本剤をアルコールと併用した場合、空間記憶能力、言語認識及び二次記憶の質に関して、影響を与える可能性がある。

3) 麻酔時

本剤はベンゾジアゼピン受容体に結合して作用するため、ベンゾジアゼピン系薬剤と同様に呼吸抑制作用があらわれる可能性がある。

4) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤

リファンピシン等のCYP3A4 誘導薬との併用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

5) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

イトラコナゾール等のCYP3A4 阻害薬との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

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、 γ -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]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 11.1.1 国内臨床試験で報告はないが、外国臨床試験でアナフィラキシー様症状、外国市販後においてアナフィラキシーショックの報告があるため設定した。本剤服用中は患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹、瘙痒感等のアナフィラキシーが認められた場合には、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を速やかに行う必要がある。
- 11.1.2 一般にベンゾジアゼピン系薬剤では連用による身体的、精神的依存が生じる可能性が否定できないため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起するため設定した。服薬を中止する場合は、重篤な離脱症状の発現を防ぐため、急激な減量を避け患者の状態をよく観察し徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。
- 11.1.3 国内臨床試験で呼吸抑制等の報告はないが、外国臨床試験及び外国市販後において呼吸抑制、呼吸障害、呼吸困難が報告されているため設定した。一般にベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制が現れることがあり、本剤服用中は十分に観察を行い異常が認められたときには投与を中止し、気道の確保や換気を図るなど適切に処置する必要がある。
- 11.1.4 外国市販後において重篤な肝機能障害、肝酵素の増加が報告されているため設定した。
- 11.1.5 外国市販後において悪夢、意識レベルの低下、興奮（激越）、錯乱、幻覚、夢遊症状、攻撃性、せん妄、異常行動等の精神症状及び意識障害が報告されているため設定した。
- 11.1.6 海外措置状況及び国内副作用報告状況をふまえ、非ベンゾジアゼピン系薬剤のうち「不眠症」の効能又は効果を有する超短時間型ベンゾジアゼピン受容体作動薬に共通の事項として設定した。

(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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験（190-150）における副作用・感染症の発現状況の一覧（承認時）

症例数	325
副作用等の発現症例数	156
副作用等の発現件数	214
副作用等の発現率（%）	48.0

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（%）
血液およびリンパ系障害		
貧血	1	0.3
精神障害		
不眠症	4	1.2
不安	2	0.6
うつ病	1	0.3
悪夢	1	0.3
神経系障害		
味覚異常	118	36.3
傾眠	12	3.7
頭痛	7	2.2
浮動性めまい	4	1.2
注意力障害	2	0.6
意識レベルの低下	1	0.3
てんかん	1	0.3
本態性振戦	1	0.3
神経痛	1	0.3
耳および迷路障害		
耳鳴	1	0.3
頭位性回転性めまい	1	0.3
心臓障害		
動悸	1	0.3
胃腸障害		
口腔内不快感	3	0.9
腹部不快感	1	0.3
腹痛	1	0.3
呼気臭	1	0.3
便秘	1	0.3
下痢	1	0.3
口内乾燥	1	0.3
胃潰瘍	1	0.3
舌炎	1	0.3

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（%）
悪心	1	0.3
逆流性食道炎	1	0.3
口内炎	1	0.3
舌苔	1	0.3
肝胆道系障害		
肝機能異常	1	0.3
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	2	0.6
血管浮腫	1	0.3
光線過敏性反応	1	0.3
腎および尿路障害		
尿失禁	1	0.3
全身障害および投与局所様態		
口渇	6	1.8
倦怠感	3	0.9
発熱	1	0.3
臨床検査		
尿中ブドウ糖陽性	2	0.6
尿中血陽性	2	0.6
ALT増加	1	0.3
AST増加	1	0.3
血中ビリルビン増加	1	0.3
CK増加	1	0.3
血中カリウム増加	1	0.3
血中尿酸増加	1	0.3
γ-GTP増加	1	0.3
血小板数減少	1	0.3
白血球数増加	1	0.3
心電図ST-T部分異常	1	0.3
尿中蛋白陽性	1	0.3
Al-P増加	1	0.3

MedDRA/J version (13.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

外国臨床試験（190-046、-047、-048、-049、-050）における
副作用・感染症の発現状況の一覧（承認時）

症例数	1637
副作用等の発現症例数	819
副作用等の発現件数	2338
副作用等の発現率（%）	50.0

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（%）
感染症および寄生虫症		
咽頭炎	22	1.3
感染	14	0.9
鼻炎	14	0.9
インフルエンザ	9	0.5
副鼻腔炎	7	0.4
ウイルス感染	4	0.2
細菌感染	2	0.1
真菌感染	2	0.1
皮膚真菌感染	1	0.1
胃腸炎	1	0.1
単純ヘルペス	1	0.1
喉頭炎	1	0.1
中耳炎	1	0.1
腎盂腎炎	1	0.1
膿疱性皮疹	1	0.1
尿路感染	1	0.1
膣感染	1	0.1
外陰部膣カンジダ症	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		
新生物	3	0.2
肝新生物	1	0.1
血液およびリンパ系障害		
貧血	3	0.2
低色素性貧血	2	0.1
白血球減少症	2	0.1
好酸球増加症	1	0.1
リンパ節症	1	0.1
血小板減少症	1	0.1
免疫系障害		
過敏症	3	0.2
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	6	0.4
甲状腺機能亢進症	2	0.1
甲状腺腫	1	0.1
甲状腺障害	1	0.1

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（%）
代謝および栄養障害		
食欲減退	6	0.4
食欲亢進	5	0.3
異常体重減少	2	0.1
低カリウム血症	2	0.1
糖尿病	1	0.1
高コレステロール血症	1	0.1
高カリウム血症	1	0.1
高尿酸血症	1	0.1
低クロール血症	1	0.1
精神障害		
異常な夢	38	2.3
神経過敏	36	2.2
うつ病	27	1.6
不安	19	1.2
思考異常	15	0.9
不眠症	12	0.7
リビドー減退	12	0.7
感情不安定	9	0.5
錯乱状態	8	0.5
睡眠障害	5	0.3
激越	4	0.2
幻覚	4	0.2
無感情	2	0.1
多幸気分	2	0.1
敵意	1	0.1
神経症	1	0.1
人格障害	1	0.1
神経系障害		
味覚異常	344	21
頭痛	175	10.7
傾眠	128	7.8
浮動性めまい	83	5.1
記憶障害	18	1.1
片頭痛	12	0.7
錯感覚	10	0.6

MedDRA/J version (13.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（％）
筋緊張亢進	4	0.2
感覚鈍麻	3	0.2
味覚消失	2	0.1
運動失調	2	0.1
協調運動異常	2	0.1
運動低下	2	0.1
会話障害	2	0.1
脳血管発作	1	0.1
反射減弱	1	0.1
神経痛	1	0.1
昏迷	1	0.1
失神	1	0.1
振戦	1	0.1
眼障害		
視力障害	13	0.8
眼乾燥	7	0.4
結膜炎	5	0.3
眼痛	5	0.3
眼の障害	1	0.1
眼出血	1	0.1
眼瞼下垂	1	0.1
虹彩炎	1	0.1
散瞳	1	0.1
羞明	1	0.1
耳および迷路障害		
回転性めまい	6	0.4
耳痛	5	0.3
耳鳴	4	0.2
聴覚過敏	1	0.1
前庭障害	1	0.1
心臓障害		
動悸	7	0.4
頻脈	6	0.4
不整脈	1	0.1
房室ブロック	1	0.1
心血管障害	1	0.1
血管障害		
高血圧	8	0.5
血管拡張	4	0.2
出血	1	0.1
低血圧	1	0.1
末梢血管障害	1	0.1
血栓性静脈炎	1	0.1

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（％）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	6	0.4
鼻出血	4	0.2
呼吸困難	3	0.2
しゃっくり	3	0.2
肺障害	1	0.1
呼吸障害	1	0.1
胃腸障害		
口内乾燥	78	4.8
悪心	61	3.7
消化不良	55	3.4
下痢	43	2.6
腹痛	39	2.4
便秘	20	1.2
嘔吐	15	0.9
鼓腸	6	0.4
口腔内潰瘍形成	5	0.3
肛門直腸障害	3	0.2
呼気臭	3	0.2
おくび	3	0.2
胃腸障害	3	0.2
大腸炎	1	0.1
齲歯	1	0.1
嚥下障害	1	0.1
胃潰瘍	1	0.1
歯肉炎	1	0.1
舌炎	1	0.1
メレナ	1	0.1
歯周炎	1	0.1
流涎過多	1	0.1
口内炎	1	0.1
舌浮腫	1	0.1
歯の障害	1	0.1
肝胆道系障害		
胆嚢炎	1	0.1
肝炎	1	0.1
皮膚および皮下組織障害		
発疹	22	1.3
そう痒症	13	0.8
多汗症	4	0.2
ざ瘡	3	0.2
皮膚乾燥	3	0.2
斑状出血	3	0.2

MedDRA/J version (13.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（％）
湿疹	2	0.1
毛髪障害	2	0.1
光線過敏性反応	2	0.1
蕁麻疹	2	0.1
脱毛症	1	0.1
接触性皮膚炎	1	0.1
多形紅斑	1	0.1
皮膚変色	1	0.1
皮膚障害	1	0.1
皮膚異常臭	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	27	1.6
筋肉痛	19	1.2
筋痙縮	8	0.5
関節痛	5	0.3
頸部痛	5	0.3
関節障害	3	0.2
筋力低下	3	0.2
関節炎	2	0.1
筋攣縮	2	0.1
滑液包炎	1	0.1
項部硬直	1	0.1
骨粗鬆症	1	0.1
腱性拘縮	1	0.1
腎および尿路障害		
血尿	8	0.5
アルブミン尿	3	0.2
頻尿	3	0.2
腎臓痛	3	0.2
腎結石症	2	0.1
尿失禁	2	0.1
夜間頻尿	1	0.1
乏尿	1	0.1
生殖系および乳房障害		
乳房痛	7	0.4
月経困難症	5	0.3
不正子宮出血	4	0.2
過少月経	2	0.1
無月経	1	0.1
乳房うっ滞	1	0.1
乳房腫大	1	0.1
勃起不全	1	0.1
女性化乳房	1	0.1

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（例数）	率（％）
乳汁分泌障害	1	0.1
月経過多	1	0.1
卵巣障害	1	0.1
骨盤痛	1	0.1
全身障害および投与局所様態		
無力症	45	2.7
疼痛	21	1.3
胸痛	12	0.7
口渇	11	0.7
末梢性浮腫	8	0.5
発熱	6	0.4
全身性浮腫	3	0.2
倦怠感	3	0.2
歩行障害	2	0.1
浮腫	2	0.1
悪寒	1	0.1
状態悪化	1	0.1
嚢胞	1	0.1
顔面浮腫	1	0.1
臨床検査		
体重減少	7	0.4
ホルモン値異常	4	0.2
ALT増加	2	0.1
AST増加	2	0.1
臨床検査異常	2	0.1
傷害、中毒および処置合併症		
損傷	4	0.2
節足動物咬傷	1	0.1
過量投与	1	0.1

MedDRA/J version (13.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

（解説）

13.1 外国臨床試験及び市販後情報で、本剤を過量服用した事例が報告されており、本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠、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、昏睡等の症状があらわれるおそれがあるため設定した。

13.2 本剤が市販されている米国で情報提供されている内容を参考にして設定した。

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。

（解説）

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

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。

（解説）

フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）との併用に関し、既存のベンゾジアゼピン類で注意喚起されている内容を参考にして設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

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。

(解説)

本剤では報告されていないが、ラセミ体のゾピクロンで報告されている重要な所見であるため設定した。

Ⅷ. 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

1) 中枢神経系に及ぼす影響

運動量、行動変化、協調性及び感覚／運動反射反応に及ぼす影響は、主としてエスゾピクロンのマウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験結果、ラットを用いた自発運動量及びロータロッドテストより評価した。エスゾピクロン、ゾピクロンともに、低用量から薬理作用に基づく睡眠、半眠、活動性の低下、鎮静、よろめき歩行、活動性の亢進などの症状が認められたため、薬理作用以外での運動量・行動・協調性への影響を適正に評価できなかった。

体温に及ぼす影響はマウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験から評価した。マウス及びラットで一般症状として体温低下が認められ、その時の用量での曝露量は、ヒトの臨床曝露量のC_{max}で約88倍以上、AUCで約84倍以上であった³²⁾。

2) 心血管系に及ぼす影響

hERGカリウム電流、イヌプルキンエ線維の活動電流及び覚醒イヌの心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響を評価した。hERGを遺伝子導入したHEK293細胞を用い、パッチクランプ法によりhERGカリウム電流に及ぼす影響を検討したところ、5 μ mol/Lの濃度において、hERGカリウム電流に対して影響を及ぼさなかった。この時のエスゾピクロン濃度は、ヒトにおける3mg/day投与での曝露量の約110倍（フリー体換算）であった。

ビーグル犬の摘出プルキンエ線維を用いて、活動電位パラメータに対する影響を微小電極法を用いて検討したところ、エスゾピクロン1.5 μ mol/Lにおいても活動電位へ影響を及ぼさなかった。この時のエスゾピクロンの濃度は、ヒトにおける3mg/day投与での曝露量の約30倍（フリー体換算）であった。

カテーテルを留置した覚醒ビーグル犬に、エスゾピクロンを漸増法で静脈内に単回投与し、心拍数、血圧、心電図及び血液ガスに及ぼす影響を検討したところ、12mg/kgにおいても血液生化学検査パラメータ、心電図には影響はみられなかった。しかし、3mg/kgから一過性の血圧低下及び代償性の心拍数増加が用量依存的にみられた。これらの変化は3及び5mg/kgでは投与1時間後に回復したが、血圧に関しては、12mg/kgではベースラインから30~40%の低下を示し、投与後2.5時間で回復傾向がみられた³³⁾。

3) 呼吸に及ぼす影響

マウス、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験及び覚醒イヌを用いた安全性薬理試験より評価した。毒性試験では、ラットにおいて呼吸に関連した臨床症状が観察された。その時の用量での曝露量は、ヒトの臨床曝露量のC_{max}で約191倍以上、AUCで約187倍以上であった。覚醒イヌを用いた安全性薬理試験では、12mg/kgの静脈内投与においても血液ガス(pCO₂及びpO₂)に変化はみられなかった³⁴⁾。

4) 主要代謝物(S)-脱メチルゾピクロンの安全性薬理試験

(S)-脱メチルゾピクロンにおける中枢神経系及び呼吸系への影響はラットを用い、心血管系への影響は*in vitro*及び覚醒イヌを用いた安全性薬理試験を実施した。その結果、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響がみられた曝露量は、ヒトにおけるエスゾピクロンの臨床用量(3mg/day)での(S)-脱メチルゾピクロンの曝露量に比べC_{max}で約310倍以上、AUCで約65倍以上を示し、影響は小さいものと考えられた³⁵⁾。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

1) 抗不安作用（参考情報）

①明暗箱試験

マウスを用いた明暗箱試験により、エスゾピクロン及び(R)-ゾピクロンの抗不安作用について検討した。エスゾピクロンはマウスにおいて抗不安作用を示すこと、(R)-ゾピクロンは抗不安作用を有しないことが明らかとなった³⁶⁾。

②高架式十字迷路試験

ラットを用いた高架式十字迷路試験により、エスゾピクロン、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンの抗不安作用について検討した。エスゾピクロンはラットにおいて抗不安作用を示すこと、(R)-ゾピクロンは明確な抗不安作用は示さないが高用量においては鎮静作用を示すことが示唆された³⁷⁾。

③コンフリクト試験

アカゲザルを用いたコンフリクト試験により、エスゾピクロンの抗不安作用について検討した。エスゾピクロンは低～中用量で抗不安作用、高用量で鎮静作用を有する可能性が示唆された³⁸⁾。

2) 鎮静作用（参考情報）

①マウス活動度評価試験

エスゾピクロン、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンの鎮静作用について、マウスの活動度評価スケールを用いて検討した。エスゾピクロンはマウスにおいて、同じ投与量で比較した場合、ゾピクロンと同程度の鎮静作用を有すること、(R)-ゾピクロンも高用量では鎮静作用を示すことが明らかとなった³⁹⁾。

②ラット自発運動量及びロータロッド試験

エスゾピクロン、ゾピクロン、(R)-ゾピクロン及び代謝物(S)-脱メチルゾピクロンの鎮静作用について、ラットの自発運動量及びロータロッド法による協調運動を指標として検討した。エスゾピクロンはラットにおいて、同一投与量で比較した場合、ゾピクロンと同程度の鎮静作用を有することが明らかとなった。(R)-ゾピクロンは、自発運動に影響しない用量で協調運動抑制作用を示すことが明らかとなった³⁷⁾。

③サルにおける行動観察

エスゾピクロンの鎮静作用についてサルの行動観察法を用いて検討した。エスゾピクロンはゾルピデムとは異なり、鎮静作用を示す用量より低い用量で休息姿勢を増加させることが明らかとなった⁴⁰⁾。

3) 薬物弁別試験（参考情報）

①ラットにおける薬物弁別試験

エスゾピクロン、ゾピクロン及び(R)-ゾピクロンのラットにおける薬物弁別試験を実施した。エスゾピクロン及びゾピクロンはラットの薬物弁別試験において、クロルジアゼポキサイド及びゾルピデム類似の作用を有すること、(R)-ゾピクロンも部分的に同様の作用を有することが明らかとなった⁴¹⁾。

②サルにおける薬物弁別試験

エスゾピクロン、ゾピクロン、(R)-ゾピクロン及び(S)-脱メチルゾピクロンのサルにおける薬物弁別試験を実施した。エスゾピクロン及びゾピクロンはサルの薬物弁別試験において、ミダゾラム類似の作用を示すこと、(R)-ゾピクロンも部分的に同様の作用を有するが、(S)-脱メチルゾピクロンは作用を有しないことが明らかとなった。また、いずれの化合物もベンゾジアゼピン拮抗作用は有しないことが明らかとなった⁴²⁾。

4) 各種受容体結合親和性及び酵素阻害活性（参考情報）

エスゾピクロンの各種受容体に対する結合及び酵素阻害作用について検討したところ、エスゾピクロンはGABA_A受容体に選択的に作用することが明らかとなった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

5) 抗コリン作用（参考情報）

マウスにおけるオキソトレモリン（ムスカリン受容体アゴニスト）拮抗作用及び散瞳誘発作用について検討したところ、エスゾピクロンは明確な抗コリン作用を有しないことが明らかとなった。

6) 視床下部・下垂体・副腎皮質系（HPA軸）に対する作用（参考情報）

エスゾピクロンの血漿中副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）及びコルチコステロンレベルに対する作用について検討した。その結果、エスゾピクロンは単回投与により視床下部・下垂体・副腎皮質系を活性化するが、反復投与により本作用は消失すること、また、拘束ストレスによる視床下部・下垂体・副腎皮質系の活性化には影響しないことが示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスにおける経口投与による概略の致死量は 900mg/kg 未満であった。投与後の症状として、活動性の低下、努力性呼吸、異常歩行、異常姿勢、振戦、虚脱及び閉眼等がみられた。死亡例の剖検では、胃、小腸及び膀胱の拡張、高用量群では肝、腎及び脾の退色がみられた。

ラットにおける静脈内投与による概略の致死量は、雄は 10mg/kg、雌は 25mg/kg 未満であった。症状として、筋協調性障害、虚脱、痙攣、活動性の低下、透明な眼漏等がみられた。剖検では泌尿器、腎、胃腸管、脾あるいは外表の所見が散発的にみられた。

イヌに 30mg/kg 又は 40mg/kg を単回経口投与したところ、虚脱、よろめき歩行、運動失調あるいは振戦などの急性症状及び体重減少がみられた。最大耐量（MTD）は 30mg/kg 未満であった⁴³⁾。

概略の致死量（mg/kg）

動物種	投与経路	経口投与	静脈内投与
マウス		雄雌：900mg/kg 未満	
ラット			雄 10mg/kg 雌 25mg/kg 未満

イヌ（雄雌）の MTD は 30mg/kg 未満

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて、投与期間が 4 週間及び 3 カ月の試験を実施した。その結果、3 カ月の反復投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）は、マウスでは雌雄ともに 200mg/kg、ラットでは雄で 25mg/kg 未満、雌で 100mg/kg、イヌでは雄で 2.5mg/kg、雌で 10mg/kg であった。これらの反復投与毒性試験でみられた症状は動物種間で共通しており、活動性の低下、歩行異常あるいは筋協調性/平衡性の障害など、エスゾピクロンの薬理作用に関連したものと思われた。過剰な薬理作用を考慮した場合の NOAEL は、マウスでは雌雄とも 50mg/kg 未満、ラットでは雌雄とも 25mg/kg 未満、イヌでは雌雄とも 2.5mg/kg 未満であった。また、用いた動物種に共通してみられた影響は、エスゾピクロンによる肝ミクロソーム酵素の誘導とそれによる肝臓重量の増加と肝細胞の肥大であり、ラットでは二次的な甲状腺の形態的变化あるいは重量の変動を伴っていた。その他、ラット及びイヌでは雄性生殖器（ラット：精巣上部及び精巣、イヌ：精巣上部）への影響がみられ、病理組織学的には精巣上部の精子肉芽腫、間質の浮腫あるいは肉芽腫性炎症等がみられた他、精巣では精巣上部への影響に起因する二次的な精子形成への影響がみられた。また、雄性生殖器への影響は、投与開始後初期に発現し、更に投与を継続しても増悪することなく、むしろ軽減、あるいは消失する変化であった。また、雄性生殖器に対する影響は、休薬後には消失あるいは軽減したことから回復性を有するものであった。

マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、TK 検査として、エスゾピクロンの他、活性代謝物である (S)-脱メチルゾピクロン及び N-オキシド体等を測定した。その結果、いずれの動物種にお

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

いても毒性の評価に必要な曝露量が確認され、最高推奨臨床用量（3mg/day）におけるヒトのAUCと比較して十分な安全域が確認された。また、いずれの種においても(S)-エナンチオマーから(R)-エナンチオマーへの立体変換はみられなかった。

ゾピクロンのラットにおける18カ月間混餌投与毒性試験では、体重増加抑制、薬物代謝酵素誘導に起因した血清総蛋白の増加、肝細胞の肥大及び甲状腺濾胞腺腫等が主な所見であった。イヌを用いたゾピクロンの12カ月反復投与毒性試験では、ゾピクロンの薬理作用に基づく症状の他、赤色尿、アルカリフォスファターゼの増加及び肝臓重量の増加を伴う肝細胞の空胞化・細胞質内硝子体等が主な所見であった。肝臓の変化は、ラットと同様薬物代謝酵素の誘導に起因したものと思われた⁴⁴⁾。

(3) 遺伝毒性試験

エスゾピクロンの遺伝毒性を検討するため、*in vitro*の試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、L5178Y TK⁺/⁻細胞を用いたマウスリンフォーマTK試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験を、*in vivo*の試験として、マウスを用いた骨髄小核試験及びラットを用いた肝不定期DNA合成(UDS)試験を実施した。その結果、エスゾピクロンは、マウスリンフォーマTK試験で弱い陽性反応を示したが、高い濃度での細胞毒性/結晶析出に基づく間接的なメカニズムによる影響と考えられた。さらに、他の*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験はいずれも陰性であったことから、エスゾピクロンの遺伝毒性のリスクは低いと判断された⁴⁵⁾。

(4) がん原性試験

マウスに25、50及び100mg/kgを2年間毎日経口投与、ラットに2、4、8及び16mg/kgを2年間毎日経口投与、p53⁺/⁻トランスジェニックマウスに100、200及び300mg/kgを26週間毎日経口投与した結果、エスゾピクロンはがん原性を示さなかった⁴⁶⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

雌ラットを用いたエスゾピクロンの受胎能及び初期胚発生に関する試験では、15mg/kg以上で受胎率の低下がみられ、母動物の一般毒性及び雌生殖能に対するNOAELは5mg/kg、初期胚発生に対するNOAELは25mg/kgと判断された。また、過剰な薬理作用を含む場合は、母動物の一般毒性に対しては5mg/kg未満、雌生殖能に対する無毒性量は5mg/kg、初期胚発生に対しては25mg/kgと判断された。雌雄ラットにエスゾピクロンを投与した受胎能及び初期胚発生に関する試験では、雄の5mg/kg以上で精巣上体の所見及び交配相手雌の着床前死亡胚の増加がみられたが、雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験では5mg/kgで影響がみられなかったことから、雄生殖能及び初期胚発生に対するNOAELは5mg/kgと判断された。一般毒性に関しては、過剰な薬理作用を含まない場合及び含む場合ともに無毒性量は5mg/kg未満と判断された。

胚・胎児発生に関する試験をラット及びウサギで実施したところ、ラットでは62.5mg/kg以上、ウサギでは4mg/kg以上で母動物毒性がみられ、胚・胎児に対しては、ラットの125mg/kg以上で発育遅延がみられた。ラット・ウサギのいずれにおいても催奇形性はみられなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の生殖能に関する試験では、低用量の60mg/kgで妊娠期間の延長、出生児の生存率低下及び体重増加量の減少がみられた。本試験ではNOAELは求められなかったが、公表されているゾピクロンの生後発育試験の結果から、エスゾピクロンのF₁出生児に対するNOAELは5mg/kgと推測された。

幼若ラットを用いたエスゾピクロンの10週間反復投与毒性試験及び幼若イヌを用いた5カ月間反復投与毒性試験においては、いずれにおいても成熟した動物を用いた反復投与毒性試験と共通した症状あるいは影響がみられたが、それ以外に成長及び発達に対する影響はみられなかった⁴⁷⁾。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

モルモットに1%w/vのエスゾピクロンを反復皮下注射（投与初日を投与0日）し、投与7日に50%w/vのエスゾピクロンを経皮投与した。フロイド完全アジュバントは投与0日に皮下注射した。感作性評価のために、投与21日に50%w/vのエスゾピクロンを経皮投与した。その結果、注射部位に対する刺激性はみられず、本試験の条件下ではエスゾピクロンに感作性はみられなかった⁴⁸⁾。

(7) その他の特殊毒性

依存性

マウスでゾピクロンの身体依存性試験を実施し、ベンゾジアゼピン系の薬物と比較したところ、ゾピクロンは、ベンゾジアゼピン様の身体依存性を示さなかった。

エスゾピクロンの身体依存性について、マウス、ラット及びイヌの3カ月の反復投与毒性試験の休薬開始時の退薬症状及び体重減少の有無で評価したところ、身体依存性を示唆する影響はみられなかった。

サルを用いたゾピクロンのレバー押しによる自己投与の依存性試験では強化作用がみられ、また、マウスで弱いながらもベンゾジアゼピンの退薬症状を緩和する作用が報告されていることから、エスゾピクロンについてもゾピクロンと同様の強化作用があるものと推測された。

以上、エスゾピクロンの身体依存性を示唆する成績は得られなかったが、エスゾピクロンにはゾピクロンと同様の強化作用があるものと推測された⁴⁹⁾。

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

20. 取扱い上の注意
PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後湿気を避けて保存すること。

「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：

一 般 名	薬 剤 名
ゾピクロン	アモバン錠 7.5／アモバン錠 10
ゾルピデム酒石酸塩	マイスリー錠 5mg／マイスリー錠 10mg
トリアゾラム	ハルシオン 0.125mg錠／ハルシオン 0.25mg錠
ラメルテオン	ロゼレム錠 8mg

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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルネスタ錠 1mg	2012年1月18日	22400AMX00027000	2012年4月17日	2012年4月18日
ルネスタ錠 2mg		22400AMX00028000		
ルネスタ錠 3mg		22400AMX00029000		

X. 管理的事項に関する項目

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

再審査結果通知年月日：令和3年6月30日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2012年1月18日～2020年1月17日

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。

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
ルネスタ錠 1mg	1129 010F 1028	1129 010F 1028	1214888 01	622148801
ルネスタ錠 2mg	1129 010F 2024	1129 010F 2024	1214895 01	622148901
ルネスタ錠 3mg	1129 010F 3020	1129 010F 3020	1214901 01	622149001

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

- | 1. 引用文献 | 文献請求番号 |
|---|----------|
| 1) 社内資料：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）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.2) | LUN-0001 |
| 2) 社内資料：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）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.4) | LUN-0003 |
| 3) 社内資料：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）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.24) | LUN-0013 |
| 4) 社内資料：不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験（国内試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.25) | LUN-0014 |
| 5) 社内資料：原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験（外国試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.26) | LUN-0015 |
| 6) Zammit G. K. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2004 ; 20 : 1979-1991 [PMID : 15701215] | LUN-0016 |
| 7) McCall W. V. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 2006 ; 22 : 1633-1642 [PMID : 16968566] | LUN-0017 |
| 8) Scharf M. et al. : Sleep, 2005 ; 28 : 720-727 [PMID : 16477959] | LUN-0018 |
| 9) 社内資料：原発性不眠症患者を対象とした長期投与試験（外国試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.28) | LUN-0019 |
| 10) Walsh J. K. et al. : Sleep, 2007 ; 30 : 959-968 [PMID : 17702264] | LUN-0020 |
| 11) Fava M. et al. : Biol. Psychiatry, 2006 ; 59 : 1052-1060 [PMID : 16581036] | LUN-0021 |
| 12) Hanson S. M. et al. : J. Med. Chem., 2008 ; 51 : 7243-7252 [PMID : 18973287] | LUN-0024 |
| 13) 社内資料：エスゾピクロンの 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（2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.2) | LUN-0025 |
| 14) 社内資料：エスゾピクロンの脳切片を用いた試験（2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.3) | LUN-0034 |
| 15) 社内資料：エスゾピクロンのマウスの脳波に対する作用（2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.4.1) | LUN-0026 |
| 16) 社内資料：エスゾピクロンのラットの脳波に対する作用（2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.2.2.4.2) | LUN-0027 |
| 17) Xi M. et al. : Sleep, 2008 ; 31 : 1043-1051 [PMID : 18652100] | LUN-0028 |
| 18) Xi M. et al. : Psychopharmacology, 2009 ; 205 : 107-117 [PMID : 19343329] | LUN-0036 |
| 19) 社内資料：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）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.5) | LUN-0002 |
| 20) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.19) | LUN-0006 |
| 21) 社内資料：アルコールとの薬物相互作用試験（外国試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.12) | LUN-0007 |
| 22) 社内資料：オランザピンとの薬物相互作用試験（外国試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.14) | LUN-0008 |
| 23) 社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用試験（外国試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.15) | LUN-0009 |
| 24) 社内資料：パロキセチンとの薬物相互作用試験（外国試験）(2012 年 1 月 18 日承認、CTD 2.7.6.16) | LUN-0010 |

XI. 文献

- 25) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用試験（外国試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.18) LUN-0011
- 26) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験（外国試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.17) LUN-0012
- 27) 社内資料：エスゾピクロンの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）(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.23) LUN-0042
- 28) 社内資料：エスゾピクロンの血球移行性及び血漿蛋白結合率（2012年1月18日承認、CTD 2.6.4.4.3) LUN-0041
- 29) 社内資料：健康高齢者を対象とした臨床第I相反復投与試験（外国試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.3) LUN-0054
- 30) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.11) LUN-0005
- 31) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.7.6.10) LUN-0004
- 32) 社内資料：エスゾピクロンの中枢神経系に及ぼす影響（2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.4.1) LUN-0043
- 33) 社内資料：エスゾピクロンの心血管系に及ぼす影響（2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.4.2) LUN-0044
- 34) 社内資料：エスゾピクロンの呼吸系に及ぼす影響（2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.4.3) LUN-0045
- 35) 社内資料：主要代謝物(S)-脱メチルゾピクロンの安全性薬理試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.4.4) LUN-0046
- 36) 社内資料：エスゾピクロンの抗不安作用（明暗箱試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.3.3.1) LUN-0030
- 37) Carlson J. N. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2001 ; 415 : 181-189 [PMID : 11274997] LUN-0031
- 38) 社内資料：エスゾピクロンの抗不安作用（コンフリクト試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.3.3.3) LUN-0032
- 39) 社内資料：エスゾピクロンの鎮静作用（マウス活動度評価試験）(2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.3.4.1) LUN-0029
- 40) 社内資料：エスゾピクロンの鎮静作用（サルにおける行動観察）(2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.3.4.3) LUN-0033
- 41) 社内資料：エスゾピクロンの薬物弁別試験（ラット）(2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.3.5.1) LUN-0039
- 42) 社内資料：エスゾピクロンの薬物弁別試験（サル）(2012年1月18日承認、CTD 2.6.2.3.5.2) LUN-0040
- 43) 社内資料：エスゾピクロンの単回投与毒性試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.6.2) LUN-0047
- 44) 社内資料：エスゾピクロンの反復投与毒性試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.6.3) LUN-0048
- 45) 社内資料：エスゾピクロンの遺伝毒性試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.6.4) LUN-0050
- 46) 社内資料：エスゾピクロンのがん原性試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.6.5) LUN-0051

XI. 文献

- 47) 社内資料：エスゾピクロンの生殖発生毒性試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.6.6） LUN-0049
- 48) 社内資料：エスゾピクロンの局所刺激性試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.6.7） LUN-0052
- 49) 社内資料：エスゾピクロンの依存性試験（2012年1月18日承認、CTD 2.6.6.8.2） LUN-0053

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

2019年8月現在、米国で発売されている。

米国での効能又は効果、用法及び用量を下表に示した。

販売名	LUNESTA [®]
販売国	米国
剤形	フィルムコーティング錠 1mg、錠 2mg、錠 3mg
効能・効果	INDICATIONS AND USAGE LUNESTA [®] (eszopiclone) is indicated for the treatment of insomnia. In controlled outpatient and sleep laboratory studies, LUNESTA administered at bedtime decreased sleep latency and improved sleep maintenance.
用法・用量	DOSAGE AND ADMINISTRATION <ul style="list-style-type: none">・ Use the lowest effective dose for the patient.・ Dosage in Adults : The recommended starting dose is 1 mg. Dosing can be raised to 2 mg or 3 mg if clinically indicated. In some patients, the higher morning blood levels of LUNESTA following use of the 2 mg or 3 mg dose increase the risk of next day impairment of driving and other activities that require full alertness. The total dose of LUNESTA should not exceed 3 mg, once daily immediately before bedtime.・ Geriatric or debilitated patients : The total dose of LUNESTA should not exceed 2 mg in elderly or debilitated patients.・ Patients with severe hepatic impairment, or taking potent CYP3A4 inhibitors : In patients with severe hepatic impairment, or in patients coadministered LUNESTA with potent CYP3A4 inhibitors, the total dose of LUNESTA should not exceed 2 mg.・ Use with CNS Depressants : Dosage adjustments may be necessary when LUNESTA is combined with other central nervous system (CNS) depressant drugs because of the potentially additive effects.・ Taking LUNESTA with or immediately after a heavy, high-fat meal results in slower absorption and would be expected to reduce the effect of LUNESTA on sleep latency.

なお、本邦におけるルネスタ錠 1mg、錠 2mg、錠 3mg の「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」は下記のとおりである。

4. 効能又は効果

不眠症

6. 用法及び用量

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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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。

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。

XII. 参考資料

本剤の米国添付文書における記載（原文より抜粋）を下表に示した。

出典	記載内容
米国 (LUNESTA®) 添付文書 2019年8月	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available pharmacovigilance data with LUNESTA use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies conducted in pregnant rats and rabbits throughout organogenesis, there was no evidence of teratogenicity. Administration of eszopiclone to rats throughout pregnancy and lactation resulted in offspring toxicities at all doses tested; the lowest dose was approximately 200 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 3 mg/day based on mg/m² body surface area (<i>See Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Oral administration of eszopiclone to pregnant rats (62.5, 125, or 250 mg/kg/day) and rabbits (4, 8, or 16 mg/kg/day) throughout organogenesis showed no evidence of teratogenicity up to the highest doses tested. In rats, reduced fetal weight and increased incidences of skeletal variations and/or delayed ossification were observed at the mid and high doses. The no-observed-effect dose for adverse effects on embryofetal development is 200 times the MRHD of 3 mg/day on a mg/m² basis. No effects on embryofetal development were observed in rabbits; the highest dose tested is approximately 100 times the MRHD on a mg/m² basis.</p> <p>Oral administration of eszopiclone (60, 120, or 180 mg/kg/day) to pregnant rats throughout the pregnancy and lactation resulted in increased post-implantation loss, decreased postnatal pup weights and survival, and increased pup startle response at all doses. The lowest dose tested is approximately 200 times the MRHD on a mg/m² basis. Eszopiclone had no effects on other developmental measures or reproductive function in the offspring.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of eszopiclone in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LUNESTA and any potential adverse effects on the breastfed infant from LUNESTA or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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。

XII. 参考資料

本剤の米国添付文書における記載（原文より抜粋）を下表に示した。

出典	記載内容
<p>米国 (LUNESTA®) 添付文書 2019年8月</p>	<p>Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of LUNESTA have not been established in pediatric patients. LUNESTA failed to demonstrate efficacy in controlled clinical studies of pediatric patients with Attention-Deficit/Hyperactivity (ADHD) associated insomnia.</p> <p>In a 12-week controlled study, 483 pediatric patients (aged 6-17 years) with insomnia associated with ADHD (with 65% of the patients using concomitant ADHD treatments) were treated with oral tablets of LUNESTA (1 or 2 or 3 mg tablets, n=323), or placebo (n=160). LUNESTA did not significantly decrease latency to persistent sleep, compared to placebo, as measured by polysomnography after 12 weeks of treatment. Psychiatric and nervous system disorders comprised the most frequent treatment-emergent adverse reactions observed with LUNESTA versus placebo and included dysgeusia (9% vs. 1%), dizziness (6% vs. 2%), hallucinations (2% vs. 0%) and suicidal ideation (0.3% vs. 0%). Nine patients on LUNESTA (3%) discontinued treatment due to an adverse reaction compared to 3 patients on placebo (2%).</p> <p>In studies in which eszopiclone (2 to 300 mg/kg/day) was orally administered to young rats from weaning through sexual maturity, neurobehavioral impairment (altered auditory startle response) and reproductive toxicity (adverse effects on male reproductive organ weights and histopathology) were observed at doses \geq 5 mg/kg/day. Delayed sexual maturation was noted in males and females at \geq 10 mg/kg/day. The no-effect dose (2 mg/kg) was associated with plasma exposures (AUC) for eszopiclone and metabolite (S)-desmethylzopiclone [(S)-DMZ] approximately 2 times plasma exposures in humans at the MRHD in adults (3 mg/day).</p> <p>When eszopiclone (doses from 1 to 50 mg/kg/day) was orally administered to young dogs from weaning through sexual maturity, neurotoxicity (convulsions) was observed at doses \geq 5 mg/kg/day. Hepatotoxicity (elevated liver enzymes and hepatocellular vacuolation and degeneration) and reproductive toxicity (adverse effects on male reproductive organ weights and histopathology) were noted at dose \geq 10 mg/kg/day. The no-effect dose (1 mg/kg) was associated with plasma exposures (AUC) to eszopiclone and (S)-DMZ approximately 3 and 2 times, respectively, plasma exposures in humans at the MRHD in adults.</p>

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

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

