

貯 法：室温保存
有効期間：3年

不眠症治療薬
習慣性医薬品*1・処方箋医薬品*2
エソゾピクロン錠

日本標準商品分類番号
871129

エソゾピクロン錠 1mg「KMP」

エソゾピクロン錠 2mg「KMP」

エソゾピクロン錠 3mg「KMP」

	承認番号	販売開始
錠1mg	30300AMX00088000	2021年6月
錠2mg	30300AMX00089000	2021年6月
錠3mg	30300AMX00090000	2021年6月

ESZOPICLONE Tablets“KMP”



*1 注意 - 習慣性あり
*2 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。[9.1.5、11.1.6 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症筋無力症の患者
[筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.3 急性閉塞隅角緑内障の患者
[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エソゾピクロン錠 1mg「KMP」	エソゾピクロン錠 2mg「KMP」	エソゾピクロン錠 3mg「KMP」
有効成分 [1錠中]	エソゾピクロン		
	1mg	2mg	3mg
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロース Na、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、リン酸水素 Ca		
	—	三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	エソゾピクロン錠 1mg「KMP」	エソゾピクロン錠 2mg「KMP」	エソゾピクロン錠 3mg「KMP」
外形			
剤形	フィルムコーティング錠	割線入りフィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
性状	白色	淡黄色	淡赤色
直径 (mm)	6.5	6.5	6.5
厚さ (mm)	3.2	3.2	3.2
重量 (mg)	約 105	約 105	約 105
本体表示	エソゾピクロン 1 KMP	エソゾピクロン 2 KMP	エソゾピクロン 3 KMP

4. 効能又は効果 不眠症

6. 用法及び用量

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。

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 本剤は食事と同時に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]

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・集中度・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 肺心性、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]
- 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]
- 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]
- 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。

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。

9.8 高齢者

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

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]

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 バ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。

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。

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、AI-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 一過性前向き健忘、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]

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、錯覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態
過敏症				発疹、痒痒症
消化器	味覚異常	口渇	口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、悪心	消化不良、嘔吐
肝臓			AST、ALT、AI-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

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可能性がある。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。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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的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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

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

反復投与時の薬物動態パラメータ

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

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

16.1.2 生物学的同等性試験

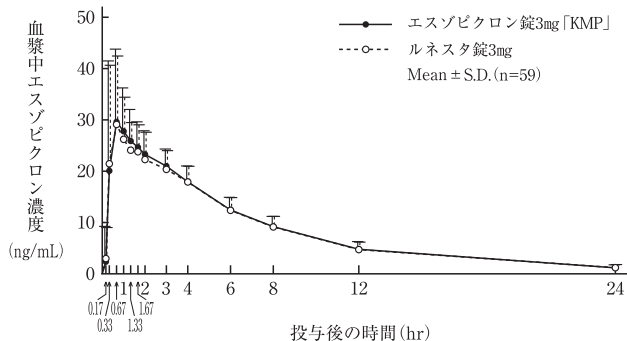
〈エソゾピクロン錠 3mg [KMP]〉

エソゾピクロン錠 3mg [KMP] とルネスタ錠 3mg を健康成人男性にそれぞれ1錠（エソゾピクロンとして 3mg）空腹時単回経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中エソゾピクロン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
エソゾピクロン錠 3mg [KMP]	39.0 ± 11.7	0.9 ± 0.6	5.3 ± 0.8	202.6 ± 40.3
ルネスタ錠 3mg	36.6 ± 10.7	1.0 ± 0.8	5.4 ± 0.9	199.4 ± 39.4

(Mean ± S.D., n=59)



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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性を対象に、エソゾピクロン 3mg を単回経口投与したとき、絶食下と比較して摂食下ではエソゾピクロンの C_{max} は 30% 低下し、AUC₀₋₂₄ 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³⁾。[7.4 参照]

16.4 代謝

エソゾピクロンは経口投与後、様々な酸化的代謝を受け、血漿中の主代謝物は (S)-ゾピクロン N-オキシド及び (S)-N-脱メチルゾピクロンである。このうち、前者は受容体に対する結合能を示さず、後者は中枢ベンゾジアゼピン受容体に結合するものの、エソゾピクロンと比較して結合性は約 20 倍低かった。

In vitro 代謝試験により、エソ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⁴⁾⁻⁶⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

外国人健康成人男性に¹⁴C 標識-ゾピクロン 7.5mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに、投与した放射能の 74.8% が尿中に排泄され、そのうち約 85% が投与後 24 時間までに排泄された。糞中には、15.8% が排泄された⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者におけるエソゾピクロンの C_{max} は、健康成人と比べてそれぞれ 22%、8% 及び 25% 上昇し、AUC_{0-inf} は 40%、28% 及び 45% 増加した。また、t_{1/2} はそれぞれ 19%、24% 及び 33% 延長した。(S)-脱メチルゾピクロンの AUC_{0-inf} は軽度の腎障害患者で 40%、高度の腎障害患者で 127% 増加した⁸⁾ (外国人データ)。[7.3、9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者におけるエソゾピクロンの C_{max} は、健康成人と比べてそれぞれ 13%、29% 及び 25% 低下し、AUC_{0-inf} は軽度では 4% 減少し、中等度及び高度では 5% 及び 80% 増加した。また、t_{1/2} はそれぞれ 2%、66% 及び 130% 延長した⁹⁾ (外国人データ)。[7.3、9.3 参照]

16.6.3 高齢者

日本人高齢者（平均年齢 69 歳）を対象に、エソゾピクロン 3mg¹⁰⁾ を 7 日間反復投与したときの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、健康成人と比べていずれも 32% 増加し、t_{1/2} は 64% 延長した¹⁰⁾。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人にエソゾピクロン 3mg とケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復併用投与したとき、単独投与時と比較してエソゾピクロンの C_{max} は 43% 上昇し、AUC_{0-τ} は 125% 増加した。また、ケトコナゾールの C_{max} は 18% 低下し、AUC_{0-τ} は 12% 減少した¹¹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 アルコール

健康成人にエソゾピクロン 3.5mg¹²⁾ とアルコール 0.7g/kg を単回併用投与したとき、投与後 4 時間までに相加的な精神運動機能の障害が認められた¹²⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 オランザピン

健康成人にエソゾピクロン 3mg とオランザピン 10mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエソゾピクロンの C_{max} は変化せず、AUC_{0-last} は 6.0% 増加した。また、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、精神運動機能の指標となる数字符号置換検査 (Digit symbol substitution test、DSST) スコアが、2 剤併用時に大きく減少 (精神運動機能が悪化) した¹³⁾ (外国人データ)。

16.7.4 ロラゼパム

健康成人にエソゾピクロン 3mg とロラゼパム 2mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエソゾピクロンの C_{max} は 22.6% 低下し、AUC_{0-last} は 7.0% 減少した。また、ロラゼパムの C_{max} は 21.3% 低下し、AUC_{0-last} は 9.5% 減少した¹⁴⁾ (外国人データ)。

16.7.5 パロキセチン

健康成人にエソゾピクロン 3mg とパロキセチン 20mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエソゾピクロンの C_{max} は 11.6% 上昇し、AUC_{0-last} は 9.3% 増加した。また、パロキセチンの C_{max} は 1.6% 上昇し、AUC_{0-last} は 3.5% 減少した¹⁵⁾ (外国人データ)。

16.7.6 ジゴキシシン

健康成人にジゴキシシンを 1 日目に 0.5mg を 2 回投与し、2~6 日目に 1 日 1 回 0.25mg を経口投与した後、7 日目にエソゾピクロン 3mg とジゴキシシン 0.25mg を併用投与したとき、ジゴキシシンの C_{max} は 12.3% 低下したが、AUC_{0-τ} は変化しなかった¹⁶⁾ (外国人データ)。

16.7.7 (R,S)-ワルファリン

健康成人にエソゾピクロン 3mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、5 日目に (R,S)-ワルファリン 25mg を併用投与したとき、(R)-ワルファリン及び (S)-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{0-last} は変化しなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

16.8 その他

〈エソゾピクロン錠 1mg [KMP]、エソゾピクロン錠 2mg [KMP]〉

エソゾピクロン錠 1mg [KMP] 及びエソゾピクロン錠 2mg [KMP] は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号) に基づき、エソゾピ

クロン錠 3mg「KMP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた^{18),19)}。

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 原発性不眠症患者（成人）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

原発性不眠症患者（成人）72例を対象とし、1日1回プラセボ、エスゾピクロン1mg、2mg、3mg、ゾルピデム製剤10mgを2日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目である終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）による睡眠潜時及び主観的睡眠潜時は下表のとおりであり、エスゾピクロン2及び3mg投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた²⁰⁾。

PSGによる睡眠潜時及び主観的睡眠潜時

	プラセボ	エスゾピクロン		ゾルピデム
		2mg	3mg	
評価例数	71	69	68	70
PSGによる睡眠潜時	22.8 (0.8, 194.5)	11.3 (0.3, 132.3) p<0.001 ^{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

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

17.1.2 成人及び高齢の不眠症患者を対象とした国内長期投与試験

成人及び高齢の不眠症患者325例（精神疾患（うつ病等）による不眠症を161例含む）を対象とし、エスゾピクロン（成人には2又は3mg、高齢者には1又は2mg）を24週間投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、主観的睡眠潜時の推移は下表のとおりであった²¹⁾。

主観的睡眠潜時の推移

	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）

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

17.1.3 外国第Ⅱ相試験

原発性不眠症患者（成人）65例を対象とし、1日1回プラセボ、エスゾピクロン1mg、2mg、2.5mg、3mg、ゾルピデム製剤10mgを2日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項

目であるPSGによる睡眠潜時は下表のとおりであり、エスゾピクロン2及び3mg投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた²²⁾。

PSGによる睡眠潜時

	プラセボ	エスゾピクロン		ゾルピデム
		2mg	3mg	
評価例数	63	63	64	64
PSGによる睡眠潜時	29.0 (1.5, 143.5)	15.5 (1.8, 99.5) P<0.0001 ^{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

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

17.1.4 外国第Ⅲ相試験

原発性不眠症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験における主要評価項目の結果は下表のとおりであり、いずれの試験においてもエスゾピクロンのプラセボに対する統計学的な有意差が認められた²³⁾⁻³¹⁾。

主要評価項目の結果

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ヵ月間、 4~6ヵ月の 平均値)	評価例数	172		543
	主観的睡眠潜時（分）	44.8 (4.1, 330.0)		31.7 (2.1, 565.0) p<0.0001 ^{a)}
試験3 (6ヵ月間、 4~6ヵ月の 平均値)	評価例数	226		504
	主観的睡眠潜時（分）	45.0 (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（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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エスゾピクロンは、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー（(S)-エナンチオマー）であり、ゾピクロンの薬理活性の大部分を有する製剤である³²⁾。

エスゾピクロンは中枢神経系のGABA_A受容体複合体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABAによる塩化物イオンの神経細胞内への流入を促進することにより、GABAの作用を増強するものと考えられる^{33),34)}。

18.2 動物の脳液に対する作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びモルモットにおいて、ノンレム睡眠潜時を短縮させ、ノンレム睡眠時間を延長させた。レム睡眠には明確な影響はみられなかった³⁵⁾⁻³⁷⁾。

18.3 その他の中枢作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びサルにおいて、抗不安作用及び鎮静作用を示した³⁸⁾⁻⁴²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エソゾピクロン (Eszopiclone)

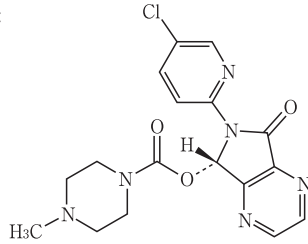
化学名：(5S)-6-(5-Chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo [3,4-b] pyrazin-5-yl 4-methylpiperazine-1-carboxylate

分子式：C₁₇H₁₇ClN₆O₃

分子量：388.81

性状：白色～淡黄色の粉末である。アセトン、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

〈エソゾピクロン錠 1mg [KMP]〉

PTP (乾燥剤入り)：100錠 (10錠×10)

〈エソゾピクロン錠 2mg [KMP]〉

PTP：100錠 (10錠×10)

〈エソゾピクロン錠 3mg [KMP]〉

PTP：100錠 (10錠×10)

23. 主要文献

- 日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床第 I 相反復投与試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 共創未来ファーマ株式会社 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 3mg)
- 日本人健康成人を対象とした含量の異なる製剤間の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験 (国内試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.5)
- 代謝 (動物種間の比較) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- GABA 受容体複合体に対する結合親和性 (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1)
- 健康成人を対象とした臨床第 I 相単回投与試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.23)
- 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.11、審査報告書)
- 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.10)
- 日本人健康高齢者を対象とした臨床第 I 相反復投与試験 (国内試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.19、2.7.2.2.3.1)
- アルコールとの薬物相互作用試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.12)
- オランザピンとの薬物間相互作用試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.14、2.7.2.2.3.2)
- ロラゼパムとの薬物間相互作用試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.15)
- パロキセチンとの薬物間相互作用試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.16)
- ジゴキシンとの薬物間相互作用試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.18、2.7.2.2.3.5)
- ワルファリンとの薬物間相互作用試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.17、2.7.2.2.3.6)
- 共創未来ファーマ株式会社 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 1mg)
- 共創未来ファーマ株式会社 社内資料：生物学的同等性試験 (錠 2mg)
- 原発性不眠症患者を対象とした臨床第 II/III 相試験 (国内試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.24、審査報告書)
- 不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験 (国内試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.25、審査報告書)
- 原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.26、審査報告書)
- Zammit G K, et al. : Curr Med Res Opin. 2004 ; 20 (12) : 1979-1991

- McCall W V, et al. : Curr Med Res Opin. 2006 ; 22 (9) : 1633-1642
- Scharf M, et al. : Sleep. 2005 ; 28 (6) : 720-727
- 原発性不眠症患者を対象とした長期投与試験 (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.28)
- Walsh J K, et al. : Sleep. 2007 ; 30 (8) : 959-968
- 原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験① (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.27)
- 原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験② (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.29)
- 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験① (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.30)
- 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第 III 相試験② (外国試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.31)
- 起源又は発見の経緯 (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 1.5.1.1)
- Hanson S M, et al. : J Med Chem. 2008 ; 51 (22) : 7243-7252
- GABA_A 受容体サブタイプ発現細胞における GABA 誘発電流増強作用 (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2)
- マウスの脳波に対する作用 (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.1)
- ラットの脳波に対する作用 (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.2)
- Xi M, et al. : Sleep. 2008 ; 31 (7) : 1043-1051
- マウスにおける鎮静作用 (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.4)
- マウスにおける抗不安作用 (明暗箱試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.3)
- Carlson J N, et al. : Eur J Pharmacol. 2001 ; 415 (2-3) : 181-189
- サルにおける抗不安作用 (コンフリクト試験) (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.3.3)
- サルにおける鎮静作用 (ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.4.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町 35 番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共創未来ファーマ株式会社
東京都品川区広町 1-4-4

26.2 販売元

 **株式会社三和化学研究所**
SKK 名古屋市東区東外堀町 35 番地 〒461-8631