

ルネスタ[®]錠 1 mg
ルネスタ[®]錠 2 mg
ルネスタ[®]錠 3 mg

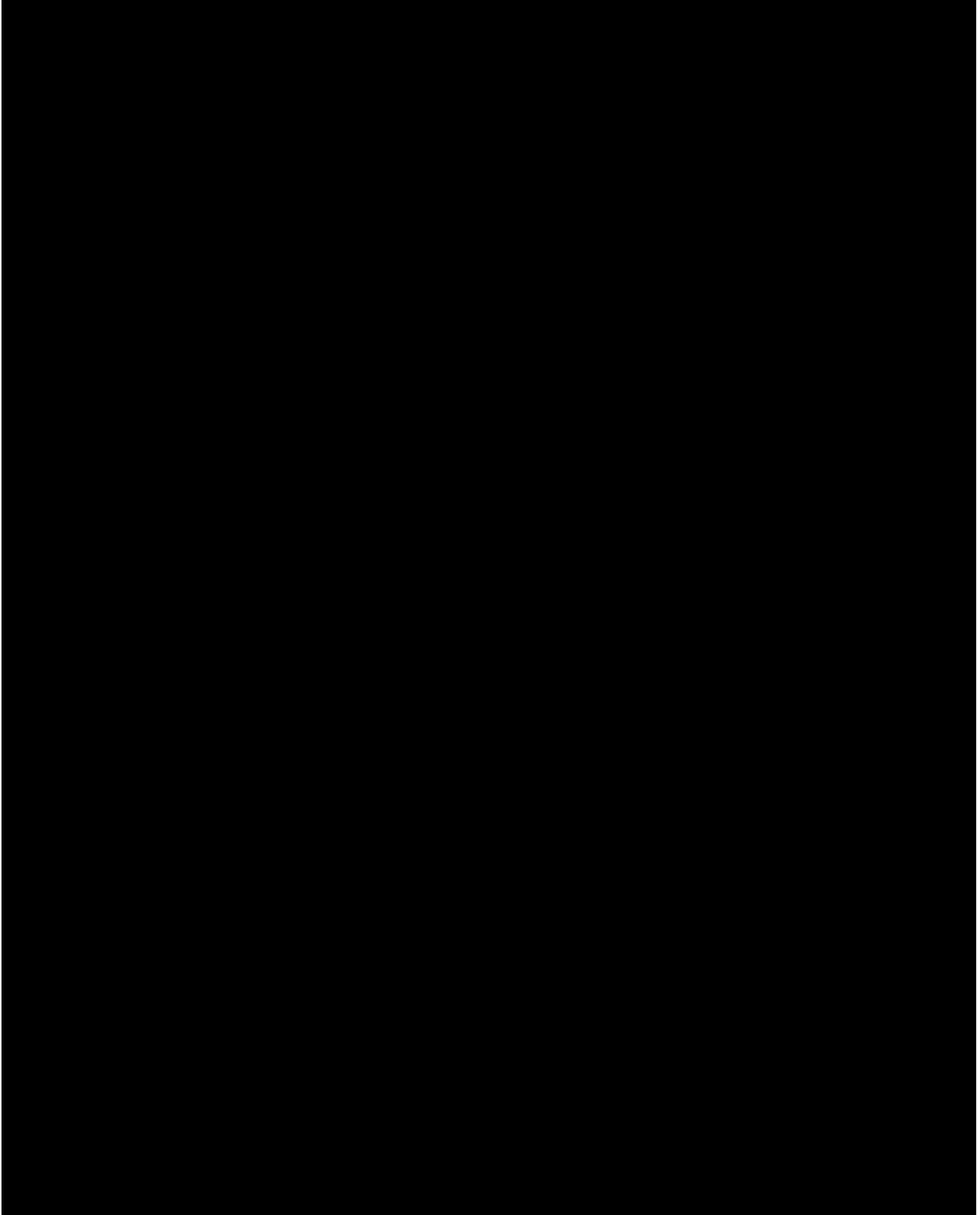
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任
はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

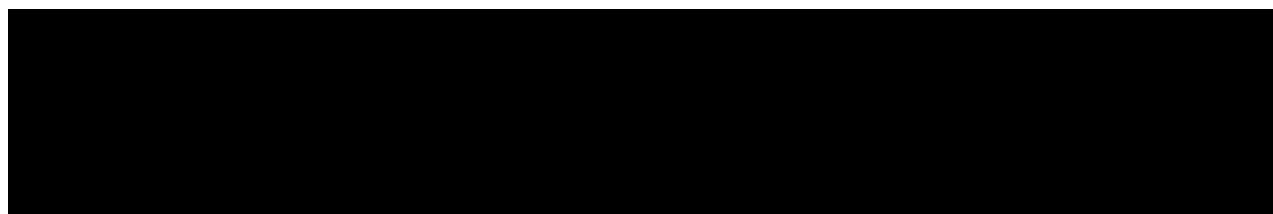
エーザイ株式会社

1.4 特許状況

1.4 特許状況



1.4 特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

エスゾピクロン（以下、本薬）は、ラセミ体（R体、S体の等量混合物）であるゾピクロンを光学分割して得られたS体であり、Sepracor Inc.（以下、セプラコール社）により開発されたイオンチャネル型GABA受容体（GABA_A受容体）作動薬である。本薬の化学構造式を図1.5.1-1に示した。本薬は、中枢神経系のGABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA誘発性の塩化物イオンの神経細胞内流入を増加させる。これによりGABAの効果を増強することで、催眠作用及び鎮静作用を発揮すると考えられる。ゾピクロンも同様の作用機序を有するが、R体に薬理活性がほとんどないことから、ゾピクロンの薬理作用の大部分はS体に起因すると考えられる。なお、2010年10月、セプラコール社はSunovion Pharmaceuticals Inc.（サノビオン社）に社名を変更した。

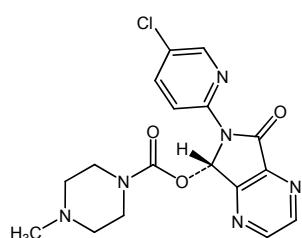


図1.5.1-1 エスゾピクロンの化学構造式

本薬は、外国で非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として開発され、2004年12月に米国で承認された。続いて欧州でも開発され、20■■年■月に承認申請された。欧州では中央審査方式で審査が行われ、欧州医薬品委員会から本薬の不眠症に対する承認を推奨する見解が出されていた。しかし、本薬を新規活性物質とするか否かについてセプラコール社と欧州医薬品委員会とで合意に至らず、20■■年■月、申請を取り下げた。外国での開発はすべてセプラコール社が行っている。

1.5.1.2 不眠症の現状及び薬物治療

1.5.1.2.1 不眠症とは

不眠とは、睡眠時間の長短に関わらず翌朝に覚醒した際に睡眠に対する不足感が強く、患者自身が身体的、精神的、社会的に支障をきたしていると判断している状態（症状）である¹⁾。症状である不眠が、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV)²⁾やInternational Classification of Sleep Disorders 2nd edition (ICSD-2)³⁾等の診断基準に合致する場合、疾患として「不眠症」と診断される。不眠症の症状は、夜になかなか寝つけない入眠障害、夜に一旦眠ってから目が覚めてしまう中途覚醒、早朝に覚醒しもう一度眠ることができない早朝覚醒、熟睡感が得られない熟睡障害に分類される²⁾。不眠症の原因は疼痛、ストレス、うつ病、降圧剤、時差ぼけ等、極めて多彩であり、不眠症はその原因と考えられるものに基づいて原発性と二次性に分類される。原発性ではDSM-IVの分類による原発性不眠症、二次性では身体疾患や精神疾患による不眠症が知られている⁴⁾。

1.5.1.2.2 不眠症の薬物治療

国内の不眠症治療ガイドライン⁵⁾では、不眠症が疑われた場合、睡眠衛生指導を主として、適切な薬物療法を施行することとされている。また、適切な薬物療法とは、睡眠薬の睡前単剤常用量投与とされている。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

睡眠薬は、化学構造等からバルビツール酸系、ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系に分類され、安全性の高いベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系が治療の主流になっている。

ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、消失半減期によって超短時間作用型（2～4時間）、短時間作用型（6～10時間）、中間作用型（20～30時間）、長時間作用型（50～100時間）に分類され、不眠症の症状によって単剤で使い分けられる。入眠障害には超短時間作用型又は短時間作用型が、中途覚醒及び早朝覚醒には中間作用型や長時間作用型が効果的とされている⁶⁾。

1.5.1.3 本薬の外国での状況

本薬は2004年12月に米国で承認され、「Lunesta」という販売名で、2005年から米国で販売されている。米国での効能・効果及び用法・用量を表1.5.1-1に示した。

表 1.5.1-1 米国での効能・効果及び用法・用量

| | |
|-------|---|
| 効能・効果 | 不眠症 |
| 用法・用量 | <p>投与量は個々の患者の状況によって決める必要がある。多くの非高齢成人の場合、投与開始時に推奨される用量は、就寝直前の2mgである。3mgは睡眠維持効果がより高いため、臨床的に適応可能な場合は、3mgから投与を開始する、あるいは3mgまで增量することが可能である。</p> <p>入眠困難を主訴とする高齢者の場合、投与開始時に推奨される用量は、就寝直前の1mgである。臨床的に適応可能な場合は2mgに增量することも可能である。睡眠維持が困難な高齢者の場合、投与開始時に推奨される用量は就寝直前の2mgである。</p> |
| | (表 2.5.1-1 を再掲) |

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 開発に至った経緯

ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、GABA受容体への結合を介した確実な睡眠導入効果と、呼吸抑制等がない安全性の高さから、臨床で広く用いられている。しかし、不眠症患者の症状、年齢、基礎疾患等が多様であるため、既存薬では不眠の症状やタイプに対応した治療が提供できない場合がある。また、長期投与時の反跳性不眠や退薬症候、投与翌日の持ち越し効果といった副作用の問題がある^{7, 8)}。そのため、新しい睡眠薬として、不眠症患者全般の入眠障害や中途覚醒に広く用いることができ、かつ臨床的に問題となる副作用が少ないものが求められている。

国内では、作用時間の短い非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として、ゾルピデムとゾピクロンが使用されている。ゾルピデムは、現在国内外で標準的に使用されているが、国内では一部の精神疾患（統合失調症及び躁うつ病）による不眠症に有効性が期待できない⁹⁾。また、消失半減期が非常に短いため（1.78～2.30時間）、中途覚醒に対する効果に一貫性がなく¹⁰⁻¹²⁾、作用時間の短いもので起こりやすい反跳性不眠^{7, 8)}を生じるリスクが高いと考えられる。ゾピクロンについては、有効性及び安全性に関する最近の知見が乏しく、中途覚醒に対する有効性や、長期投与時の耐性の形成、反跳性不眠及び退薬症候の有無に関するデータが十分でない。

本薬は、ラセミ体である非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のゾピクロンを、光学分割して得られたS体である。効力を裏付ける非臨床試験から、本薬がGABA_A受容体への結合を介した睡眠作用、鎮静作用及び抗不安作用を有すること、及び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でも、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、安全性プロファ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

イルが投与期間（短期、中期、長期）ごとに明らかにされ、いずれの投与期間でも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つたことから、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。このように、本薬は様々な不眠症の入眠障害及び中途覚醒に有効で、長期投与した場合でも注意すべき副作用がない睡眠薬と考えられ、今後求められる睡眠薬の条件に合致していた。また、精神疾患による不眠症にも有効である点や長期投与時の安全性が十分に検討されている点で、既存の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬より優れていると考えられた。

以上から、本薬は、現在の治療上の問題を解決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った。

1.5.2.2 対面助言及び臨床試験の実施

国内で本薬の開発を計画した 20[] 年当時、本薬は既に米国で承認されており、有効性及び安全性を評価する外国試験データが十分に存在した。また、薬物動態を人種間で比較するために実施された日本人を含む反復投与薬物動態試験（外国 190-003 試験）で、日本人と外国人で薬物動態が類似することが確認され、民族的要因の影響が小さいことが示された。そこで、セプラコール社及び当時その国内治験管理人であった株式会社 Integrated Development Associates（以下、IDA 社）は、外国試験データを用いた国内での承認申請を行うべく、日本人での用量反応試験及び長期投与試験を計画した。用量反応試験は、外国人のデータを日本人に外挿することの妥当性を評価するブリッジング試験であり、長期投与試験は、上市後に本薬の投与対象になる患者で長期投与時の安全性を確認する試験であった。セプラコール社及び IDA 社は、これらの国内試験を含む臨床データパッケージ案を構築し、20[] 年 [] 月 [] 日、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に對面助言を実施した（表 1.5.2-1、1.13.2 項）。

表 1.5.2-1 機構との對面助言（20[] 年 [] 月 [] 日実施）の概要

| 相談事項 | 機構の見解 |
|------------------|--|
| 国内臨床データパッケージの妥当性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ブリッジング戦略を探ることに異論はないが、その成否については慎重に判断する必要がある。 ・計画する試験で適切な成績が得られた場合、提示された臨床データパッケージ案に特に大きな問題はない。 |
| [] の適切性 | <ul style="list-style-type: none"> ・[] を [] することは問題ない。 ・[] を [] とすべきである。 ・[] は、[] [] [] [] [] [] とすべきである。 |
| [] の適切性 | <ul style="list-style-type: none"> ・高齢者も対象に含める必要がある。 ・[] 確認するため、[] を実施し、[] 比較することを推奨する。 ・[] とすることに異論はないが、[] を考慮し、結果の解釈を明確にするため、[] を再考する必要がある。その際、[] 設定しておくことが望ましい。 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

対面助言の結果、機構から [REDACTED] によるブリッジング戦略を探ることに異論はないとの見解が示され、臨床データパッケージ案の適切性も確認された。また、[REDACTED] の [REDACTED] や [REDACTED]、[REDACTED] の [REDACTED] や [REDACTED] も議論され、それぞれ機構の見解が示された。更に、日本人及び外国人の非高齢者での薬物動態の類似性は既に外国 190-003 試験で確認されていたものの、[REDACTED] 可能性があることから、[REDACTED] が必要とされた。

以上の経緯から、[REDACTED]、セプラコール社及び IDA 社は、日本人健康高齢者を対象とした反復投与薬物動態試験（国内 190-101 試験）を実施した。

2007 年 7 月、エーザイ株式会社（以下、エーザイ）はセプラコール社から国内での開発に関する権利を取得し、その後の開発を行った。エーザイは上述の対面助言の結果を踏まえ、原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験（国内 190-126 試験）及び不眠症患者を対象とした長期投与試験（国内 190-150 試験）を実施した。

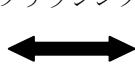
また、国内 190-126 試験で用量反応性の検討に用いた含量の異なる製剤の生物学的同等性を示すため、生物学的同等性試験ガイドライン¹³⁾に従い、溶出試験を実施した。その結果、生物学的に同等と判定されない製剤の組合せがあったため、ヒトでの生物学的同等性の検証が必要となつた。更に、外国では、薬物動態への食事の影響が最終製剤（国内で発売する予定の製剤）で検討されていなかった。以上の経緯から、健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響試験（国内 190-102 試験）を実施した。

1.5.2.3 今回の承認申請に用いる臨床試験のデータパッケージ

本承認申請では、国内及び外国の薬物動態試験（国内 190-101 試験、外国 190-003 試験）並びに用量反応試験（国内 190-126 試験、外国 190-045 試験）の結果から、薬物動態、有効性及び安全性を日本人と外国人で比較した。その結果、外国人のデータから想定された日本人での臨床用量でプラセボに対する優越性が検証されたこと、及び日本人と外国人で用量一反応関係が類似していたことから、外国人のデータを日本人に外挿することは妥当と考えられた。なお、ブリッジング試験による外挿の対象は、外国人の原発性不眠症患者を対象とした主な臨床試験とし、外国人の二次性（併発性）の不眠症患者を対象とした試験データは、日本人の二次性の不眠症患者での有効性及び安全性を評価する上での参考データと位置付けた。

以上から、臨床データパッケージは、国内試験 4 試験、外国試験 37 試験で構築した。国内試験はすべて評価資料とし、外国試験は、日本人を含む反復投与薬物動態試験、ブリッジング対象試験の用量反応試験、並びに有効性又は安全性を評価した試験の中で特に重要な 8 試験を評価資料とした。本承認申請に用いる臨床データパッケージを図 1.5.2-1 に示した。また、開発の経緯図を図 1.5.2-2 に示した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

| 国内試験 (日本人データ) | | 外国試験 (外国人データ) | |
|-------------------------------------|---|---|--|
| 日本人を含む反復投与薬物動態試験 (外国 190-003 試験) | | | |
| 臨床薬理 | 日本人健康高齢者での反復投与薬物動態試験 (国内 190-101 試験) | | 外国 190-001 試験等 : 16 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 | 日本人での用量反応試験 (国内 190-126 試験) | ブリッジング  | 外国人での用量反応試験 (外国 190-045 試験) |
| 有効性・安全性 | | 外挿  | プラセボ対照比較試験 (外国 190-046 試験) 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) |
| | 長期投与試験 (国内 190-150 試験) | | |
| その他 | | | 外国 190-024 試験等 : 8 試験 |

(太枠で囲んだ試験が評価資料)

図 1.5.2-1 臨床データパッケージ

(図 2.5.1-1 を再掲)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

| 試験名 | |
|-------|---------------------|
| 品質試験 | 構造決定、物性並びに規格及び試験方法 |
| | 原薬安定性試験 |
| | 製剤安定性試験 |
| 非臨床試験 | 対面助言 |
| | 薬理効力を裏付ける試験、副次薬理試験 |
| | 安全性薬理試験 |
| | 薬力学的薬物相互作用 |
| | 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄） |
| | 単回投与 |
| | 反復投与 |
| | 遺伝毒性 |
| | がん原性 |
| | 生殖発生毒性 |
| | 局所刺激性試験 |
| | その他の毒性 |

図 1.5.2-2 開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

| 試験名 ^{a)} | |
|-------------------|---------------|
| 臨床試験 | 外国 190-003 試験 |
| | 外国 190-045 試験 |
| | 外国 190-046 試験 |
| | 外国 190-047 試験 |
| | 外国 190-048 試験 |
| | 外国 190-049 試験 |
| | 外国 190-050 試験 |
| | 外国 190-052 試験 |
| | 外国 190-054 試験 |
| | 外国 190-055 試験 |
| 国内 | 対面助言 |
| | 国内 190-101 試験 |
| | 国内 190-102 試験 |
| | 国内 190-126 試験 |
| | 国内 190-150 試験 |

a)臨床試験は評価資料に限る

図 1.5.2-2 開発の経緯図（続き）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.4 品質に関する試験

本薬の構造決定、物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する検討は、主として 19[■] 年から 20[■] 年にかけてセプラコール社により実施された。原薬の安定性については、パイロットスケール製造品を用い、米国申請規格に基づいた長期保存試験 60 箇月間、加速試験 6 箇月間及び光苛酷試験が、20[■] 年から 20[■] 年にかけて実施され、いずれも安定であることが確認された。また、国内承認申請に当たり、エーザイで規格及び試験方法の一部を見直すとともに、これに基づき、実生産スケール製造品の安定性試験をセプラコール社において実施中である。長期保存試験は 60 箇月までの予定で試験を継続中である（申請時には 24 箇月間までの結果を取得）。

製剤の開発は、セプラコール社において検討された。国内申請用製剤は、米国市販製剤から着色剤のみを変更した。国内申請用製剤の規格及び試験方法については、国内承認申請に当たり、エーザイ及びセプラコール社で見直した。これに基づき、実生産スケールで製造した国内申請用製剤を用いて、長期保存試験、加速試験及び光苛酷試験をエーザイにおいて実施した。長期保存試験は 20[■] 年 [■] 月から開始し、申請時において 12 箇月間までの結果を得ており、36 箇月までの予定で試験を継続中である。

1.5.2.5 非臨床試験

本薬の非臨床試験は、主として 19[■] 年から 20[■] 年にかけてセプラコール社により実施された。本薬の非臨床試験実施にあたり、セプラコール社は異性体化合物の開発に関するガイドライン^{14, 15)}にしたがって、ラセミ体であるゾピクロンの知見や試験データを活用するとともに、本薬を用いた試験を追加実施した。その結果、S 体（本薬）がゾピクロンの薬理活性の本体であること、R 体の存否が本薬の体内動態に影響しないこと、本薬の毒性はラセミ体の試験結果で予測し得ることが示された。セプラコール社はこれらのデータに基づき、本薬の試験結果にゾピクロンの試験結果を加えた非臨床データパッケージを構築し、2003 年 1 月に米国で承認申請を行った。

本薬の国内申請にあたり、本非臨床データパッケージの妥当性に関して 20[■] 年 [■] 月 [■] 日に機構との対面助言を行った（1.13.2 項）。

表 1.5-2 非臨床データパッケージに関する機構との対面助言（20[■] 年 [■] 月 [■] 日）

| 相談事項 | 機構の見解概略 |
|--|---|
| 主薬効薬理試験及び副次的薬理試験パッケージの妥当性、特に [■] の妥当性 | <ul style="list-style-type: none"> 示された主薬効薬理試験及び副次的薬理試験パッケージを用いることに現時点で異論はない。 [■] に関して、[■] 特に異論はないが、当該試験成績を [■] 必要がある。 |
| 安全性薬理試験パッケージの妥当性、特に [■] に対する作用及び [■] に対する作用に関して [■] を用いることの妥当性 | <ul style="list-style-type: none"> 示された安全性薬理試験パッケージを用いることに現時点で異論はない。 [■] への影響に関して、[■] のであれば、[■] と [■] とに異論はない。[■] 及び [■] については、[■] 必要がある。 [■] への影響に関して、[■] 評価される必要がある。[■] に加え、[■] する必要がある。また、[■] する必要がある。[■] への影響を説明することは適切ではない。 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

| | |
|---|---|
| 薬物動態試験パッケージの妥当性、特に [REDACTED] 及び [REDACTED] に関しては [REDACTED] ■ことの妥当性 | <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] 薬物動態データパッケージを構成するのであれば、[REDACTED] 及び [REDACTED] を基に [REDACTED] の薬物動態特性（吸収、分布、代謝、排泄）及び薬物動態プロファイル等 [REDACTED] について十分に考察する必要がある。 [REDACTED] に関して、[REDACTED] 含めて説明する必要がある。ただし、[REDACTED] と [REDACTED] の [REDACTED] について検討した上で、[REDACTED] と [REDACTED] の薬物動態 [REDACTED] について考察する必要がある。 [REDACTED] に関して、[REDACTED] であれば、[REDACTED] ことは可能である。なお、[REDACTED] が認められる部位における [REDACTED] について考察する必要がある。 [REDACTED] 及び [REDACTED] に関して、[REDACTED] できれば、[REDACTED] ことに異論はない。なお、[REDACTED] の [REDACTED] に関与する [REDACTED] の詳細についても説明する必要がある。 排泄に関して、[REDACTED] [REDACTED] する必要がある。 [REDACTED] 各種代謝酵素（CYP 分子種等）に対する阻害能についても [REDACTED] する必要がある。 |
| 毒性試験パッケージの妥当性、特に [REDACTED] 毒性試験に関して [REDACTED] を用いること、[REDACTED] に関して [REDACTED] を用いること、また、[REDACTED] に関して [REDACTED] ことの妥当性 | <ul style="list-style-type: none"> 示された毒性試験パッケージを用いることに現時点で異論はない。 現時点で新たな毒性試験を実施する必要はないが、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 説明する必要がある。 [REDACTED] ことも一案である。ただし、考察する際に [REDACTED] すべきである。「精巣上体での精子の輸送障害が発現し、二次的に精子形成障害をきたした可能性がある」という相談者の見解の妥当性については審査の段階で検証する。 |
| その他 | <ul style="list-style-type: none"> 非臨床申請資料を作成するにあたり、[REDACTED] 考察する必要がある。その際には、限られたデータから [REDACTED] を可能な限り多く行う必要がある。 非臨床試験データパッケージは、[REDACTED] されるべきであり、[REDACTED] [REDACTED] すべきである。 製造販売承認申請に際して、[REDACTED] [REDACTED] のではなく、[REDACTED] [REDACTED] ことが必要である。 今後の臨床試験成績によっては、新たな試験の実施が必要となる可能性がある。 |

本対面助言の結果、国内申請の非臨床データパッケージとして、セプラコール社が米国で承認申請に使用したすべての非臨床試験を用いることとした。安全性薬理試験の中枢神経系に対する作用及び呼吸器系に対する作用については、本薬の一般毒性試験結果を用いた。また、動物を用いた薬物動態試験及び長期反復投与毒性試験としてゾピクロンの試験結果を用い、ヒト試料を用いた薬物動態試験あるいはその他の毒性試験は本薬を用いた試験により構成した。なお、すべての非臨床の項において文献を用いた考察を行った。

1.5.2.5.1 薬理試験

効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は 19 [REDACTED] 年から実施され、一部の試験は継続中である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本薬は中枢 GABA_A受容体のベンゾジアゼピン結合部位に対してゾピクロンの約 2 倍の強度で結合し、 $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$ 含有サブタイプに対してほぼ同程度の結合親和性を示した。また、マウス、ラット及びモルモットで、ノンレム睡眠潜時の短縮及びノンレム睡眠の増加等、脳波上明確な睡眠作用を示した。

安全性薬理試験は 19[] 年 [] 月から 20[] 年 [] 月に実施された。安全性薬理及び一般毒性試験結果、並びに公表論文成績より、本薬は臨床用量において薬理作用から予期される鎮静/催眠効果が低用量から認められたため、安全性薬理試験として、運動量、行動、協調性及び感覚/運動反射への影響を評価できなかった。また、体温、心血管系及び呼吸系への影響は小さいと考えられた。

本薬とフルオキセチンとの薬力学的相互作用試験が 20[] 年 [] 月から 20[] 年 [] 月に実施された。本薬とフルオキセチンとの併用投与によりフルオキセチンの作用が増強される可能性は低いと考えられた。

1.5.2.5.2 薬物動態試験

ゾピクロンの薬物動態試験は 19[] 年 [] 月から 19[] 年 [] 月に、本薬の薬物動態試験は 19[] 年 [] 月から 20[] 年 [] 月に実施された。本薬の in vitro 膜透過性試験及び¹⁴C-ゾピクロンを用いた試験により本薬は良好な吸収性を示すと考えられた。¹⁴C-標識ゾピクロンをマウス、ラットあるいはイヌに経口又は静脈内投与したところ、放射能は速やかに種々の組織に分布した。非臨床安全性試験において本薬特有の毒性所見は認められず、質的にゾピクロンと同様であったことから、本薬投与時の本薬の体内分布は(R)-ゾピクロン共存下と比べて毒性に結びつくような変動はないものと思われた。本薬のヒト及び各動物種における血漿たん白結合率はいずれも低く、ゾピクロンとほぼ同等であった。ヒト及び各動物種の肝細胞における¹⁴C-エスゾピクロンの代謝物生成は、(R)-ゾピクロンの共存による影響を受けなかつたことから、本薬の代謝プロファイルは定性的にゾピクロンと同様と考えられた。本薬の代謝酵素は in vitro 試験により CYP2E1 及び CYP3A4 と推定され、CYP3A4 阻害剤併用による臨床試験結果から、ゾピクロンと同様 CYP3A4 が代謝に関与すると考えられた。また、本薬はヒト凍結肝細胞の CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 代謝活性を阻害しなかつた。ヒトでの本薬及び(S)-脱メチルエスゾピクロンの尿中排泄率は、本薬又はゾピクロンいずれの経口投与においてもほぼ同様であることから、本薬の腎排泄は(R)-ゾピクロンの影響を受けないことが示唆された。

1.5.2.5.3 毒性試験

本薬の毒性試験は 19[] 年 [] 月から 20[] 年 [] 月に実施された。また、長期反復投与毒性は、19[] 年及び 19[] 年に実施されたラット及びイヌのゾピクロンの毒性試験を用いて評価した。経口反復投与毒性試験では、雄性生殖器への影響、すなわち精巣上体の精子肉芽腫、間質の浮腫あるいは肉芽腫性炎症等、並びに精巣上体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、休薬後に消失あるいは軽減したことから回復性を有すると思われた。本薬の遺伝毒性のリスクは低いと考えられた。マウス及びラットを用いたがん原性試験において、腫瘍性病変の発生頻度に有意な増加はみられなかつた。ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験では、精子形成障害及び雌受胎能への影響がみられ、雄の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量 (NOAEL) は 5 mg/kg、雌の生殖毒性に対する NOAEL は 5 mg/kg、雌の初期胚発生に対する NOAEL は 25 mg/kg と判断された。ラット及びウサギとともに、胚・胎児への影響あるいは催奇形性を示さなかつた。また、ラットにおいて 60 mg/kg から妊娠期間の延長、出生児の生存率低下及び体重増加量の減少がみられた。幼若動物を用いた毒性試験において、成長及び発達に対する影響を含めて新たな毒性はみられなかつた。ゾピクロン又は本薬の毒性試験成績及び公表論文を用いて本薬の依存性について評価した結果、身体依存性を示唆する影響はみられなかつたが、サルを用いたゾピクロン自己投与試験では強化作用がみられたことから、本薬について

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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。

本薬の主要代謝物である(S)-脱メチルゾピクロンの反復投与毒性試験で、本薬と同様に雄性生殖器への影響がみられたが、新たな毒性はなかった。遺伝毒性については、in vitro 試験の一部で陽性結果が得られたが、細胞毒性がみられる高濃度においてのみ陽性であったこと、in vivo を含む他の遺伝毒性試験はいずれも陰性であったことから、(S)-脱メチルゾピクロンの遺伝毒性のリスクは低いと判断された。また、遺伝子改変マウスを用いたがん原性試験では、腫瘍の発生はみられなかった。生殖発生毒性については、ラットの雌受胎能への影響はみられず、催奇形性はみられなかった。

不純物の毒性については、原薬・製剤中に含まれる 3 種の不純物のそれぞれを 2% (w/w) 添加した本薬を用いて実施した毒性試験成績から、不純物添加により新たな反復投与毒性及び生殖発生毒性が発現することではなく、遺伝毒性のリスクも低いものと判断された。

1.5.2.6 臨床試験

1.5.2.6.1 臨床第Ⅰ相試験

1.5.2.6.1.1 国内試験

20██ 年 ██ 月 ██ 日の対面助言の結果を踏まえ、日本人健康高齢者での反復投与薬物動態試験（国内 190-101 試験）を実施した。その結果、投与 7 日目における本薬 1～3 mg の投与時から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) に用量比例性が認められた。また、1 日 1 回反復投与による累積はほとんど認められなかった。更に、日本人健康高齢者において、良好な忍容性が示された。

1.5.2.6.1.2 外国試験

国内で開発を行う以前に、外国で日本人を含む健康成人を対象とした反復投与薬物動態試験（外国 190-003 試験）を実施した。その結果、本薬 1, 2, 3, 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの投与 7 日目における本薬の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 (AUC_{0-last}) 及び C_{max} は日本人と白人とでほぼ同様であり、1 日 1 回反復投与時の本薬の累積はほとんど認められなかった。また、日本人及び白人で、投与 7 日目における本薬の AUC_{0-last} 及び C_{max} はともに用量比例性を示し、日本人と白人とで用量を調節する必要はないと考えられた。更に、本薬は日本人及び白人のいずれでも良好な忍容性を示し、安全性プロファイルに人種間で実質的な差はみられなかった。

その他、薬物相互作用試験等の合計 19 試験を実施した。

1.5.2.6.2 臨床第Ⅱ相試験

1.5.2.6.2.1 国内試験

20██ 年 ██ 月 ██ 日の対面助言の結果を踏まえ、非高齢者の日本人原発性不眠症を対象とした用量反応試験（国内 190-126 試験）を実施した。なお、本試験は、日本人で想定された臨床用量でのプラセボに対する優越性の検証を兼ね、臨床第Ⅱ/Ⅲ 相試験とした。その結果、本薬 1～3 mg の範囲で用量反応性が認められた。また、1, 2, 3 mg のいずれでも、入眠障害の指標である睡眠潜時及び客観的睡眠潜時で、プラセボと比較して有意な短縮が認められた。更に、中途覚醒の指標である中途覚醒時間、客観的中途覚醒時間等でも、本薬 2, 3 mg でプラセボと比較して有意な改善が認められた。用量反応性及び各投与量の有効性プロファイルは、外国 190-045 試験で評価した外国人データと類似していた。本試験で 2 日投与での安全性及び忍容性が示された。主な有害事象は味覚異常、傾眠、異常感、浮動性めまいであった。味覚異常は投与量の増加に伴って発現率が高くなつた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.6.2.2 外国試験

国内での開発以前に実施した、非高齢者の外国人原発性不眠症を対象とした用量反応試験（外国 190-045 試験）では、本薬 1, 2, 2.5, 3 mg は、プラセボ群と比較して睡眠潜時及び客観的睡眠潜時を短縮した。また、本薬 2.5, 3 mg は、中途覚醒時間、客観的中途覚醒時間等の評価項目でも、プラセボと比較して有意な改善が認められた。本試験で 2 日投与での安全性及び忍容性が示された。主な有害事象は味覚異常（不快な味）、傾眠、頭痛であった。

その他、有効性及び安全性の探索的臨床試験として合計 3 試験を実施した。

1.5.2.6.3 臨床第 III 相試験

1.5.2.6.3.1 国内試験

(1)長期投与試験

20■年■月■日の対面助言の結果を踏まえ、非高齢者及び高齢者の原発性不眠症だけでなく精神疾患によるものを含む不眠症全般を対象とした長期投与試験（国内 190-150 試験）を実施した。その結果、非高齢者の 2, 3 mg 群、高齢者の 1, 2 mg 群で、投与前と比較して投与 4 週で有意な睡眠潜時及び中途覚醒時間の短縮並びに総睡眠時間の延長が認められた。これらの結果は、精神疾患の有無に関わらず同様であった。本試験で投与離脱時の反跳性不眠や退薬症候は認められず、非高齢者で 2, 3 mg、高齢者で 1, 2 mg の長期投与（6 カ月）での安全性及び忍容性が示された。主な有害事象は、非高齢者では味覚異常、鼻咽頭炎、傾眠であり、高齢者では味覚異常、鼻咽頭炎、頭痛であった。

(2)他の試験

国内 190-126 試験及び国内 190-150 試験開始後に、国内 190-126 試験で使用した製剤のうち溶出試験で生物学的に同等と判定されなかった製剤間（1 mg 錠と 3 mg 錠）の生物学的同等性及び 3 mg 錠の最終製剤での食事の影響試験（国内 190-102 試験）を実施した。その結果、本薬 1 mg 錠と 3 mg 錠の生物学的同等性が示された。また、食事により本薬の t_{max} が遅延し、 C_{max} が低下したが、AUC には影響が認められなかった。

1.5.2.6.3.2 外国試験

(1)検証的試験

非高齢者の原発性不眠症を対象とした本薬 2, 3 mg のプラセボ対照比較試験（外国 190-046 試験）、高齢者の原発性不眠症を対象とした本薬 2 mg の PSG によるプラセボ対照比較試験（外国 190-047 試験）、高齢者の原発性不眠症を対象とした本薬 1, 2 mg のプラセボ対照比較試験（外国 190-048 試験）を実施した。これらの試験の結果、すべての投与量で睡眠潜時をプラセボと比較して有意に短縮した。また、中途覚醒時間及び総睡眠時間では、非高齢者は 3 mg、高齢者は 2 mg の投与量で一貫してプラセボと比較して有意な改善が認められた。これらの試験で中期投与（2~6 週）での安全性及び忍容性が示された。主な有害事象は味覚異常（不快な味）、頭痛であった。

(2)長期投与試験

非高齢者の原発性不眠症を対象とした 6 カ月間のプラセボ対照比較及び 6 カ月間のオーブン試験（外国 190-049 試験）、非高齢者の原発性不眠症を対象とした 6 カ月間のプラセボ対照比較試験（外国 190-050 試験）を実施した（投与量はいずれも 3 mg）。これらの試験の結果、二重盲検下のいずれの評価時期でも、プラセボ群と比較して有意な睡眠潜時及び中途覚醒時間の短縮並びに総睡眠時間の延長が認められた。また、長期投与による耐性（効果の減弱）の形成、臨床的に問題となる投与離脱時の反跳性不眠、退薬症候は認められなかった。これらの試験で長期投与（6 カ月以上）での安全性及び忍容性が示された。主な有

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

害事象は味覚異常（不快な味）、頭痛、感染であった。

(3) 二次性の不眠症に対する主要な試験

大うつ病による不眠症を対象とした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を対象とした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を対象としたプラセボ対照比較試験（外国 190-055 試験）を実施した（投与量はいずれも 3 mg）。その結果、原発性不眠症患者と同様、プラセボと比較して有意な睡眠潜時及び中途覚醒時間の短縮並びに総睡眠時間の延長が認められた。これらの試験で、中期投与（4～8 週）での安全性及び忍容性が示された。主な有害事象は味覚異常（不快な味）、頭痛であった。

(4) その他の試験

日中活動への影響や二次性の不眠症での有効性や基礎疾患（大うつ病、全般性不安障害）への影響を評価する試験として、合計 5 試験を実施した。

1.5.3 まとめ

以上の非臨床試験並びに国内及び外国試験の結果から、本薬が入眠障害及び中途覚醒に有効であること、不眠症の原因（基礎疾患の有無）に関わらず有効であること、長期投与でも耐性的形成、臨床的に問題となる反跳性不眠及び退薬症候がないことが検証された。なお、使用にあたっては、味覚異常の発現に注意を要するが、低用量の使用や減量によりリスクの軽減を図ることができるため、臨床的なベネフィットを十分発揮できると考えられた。したがって、本薬は、国内での「睡眠薬」としての承認申請に必要な試験成績を十分満たしていると判断した。

本薬の効能・効果及び用法・用量について、以下のとおり承認申請する。

効能・効果：不眠症

用法・用量：通常、成人にはエスズピクロンとして 1 回 2 mg を、高齢者には 1 回 1 mg 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 3 mg、高齢者では 1 回 2 mg を超えないこととする。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.4 参考文献

- 1) 武村尊生, 武村史, 神林崇, 清水徹男. 不眠症の概念, 定義. 日本臨床 2009;67(8):1459–62. (5.4.2.5.1 項)
- 2) American Psychiatric Association(US). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. 1994. (5.4.2.5.2 項)
- 3) American Academy of Sleep Medicine(US). The International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition. 2005. (5.4.2.5.3 項)
- 4) 粥川裕平, 北島剛司, 富田悟江, 岡田保. 不眠症の臨床的分類と概念 原発性不眠症. 日本臨床 2009;67(8):1494–500. (5.4.2.5.4 項)
- 5) 山寺亘, 伊藤洋, 井上雄一, 神林崇, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一. 不眠症の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療 2008;2(3):285–9. (5.4.2.5.17 項)
- 6) 内山真 編集. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 東京:じほう;2002. (5.4.2.5.19 項)
- 7) 菅原裕子, 稲田健, 石郷岡純. 薬物療法 ベンゾジアゼピン系睡眠薬, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬. 日本臨床 2008;66(2):147–52. (5.4.2.5.20 項)
- 8) 中野和歌子, 吉村玲児. 診断・治療 不眠症の治療法 薬物療法 ベンゾジアゼピン系. 日本臨床 2009;67(8):1581–4. (5.4.2.5.22 項)
- 9) アステラス製薬株式会社. 添付文書 マイスリー錠 5mg・10mg. 2009年12月改訂（第17版）. (5.4.2.5.21 項)
- 10) Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. J Clin Psychiatry 1994;55(5):192–9. (5.4.2.5.25 項)
- 11) Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. Sleep 1995;18(4):246–51. (5.4.2.5.26 項)
- 12) Erman MK, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Wessel T, Amato D, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. J Clin Sleep Med. 2008;4(3):229–34. (5.4.2.5.27 項)
- 13) 薬食審査発第1124004号. 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18年11月24日）. (5.4.2.5.28 項)
- 14) FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs (May 1, 1992; Section IV, Developing a single stereoisomer after the racemate is studied):
<http://www.fda.gov/cder/guidance/stereo.htm>
- 15) EMEA Directive 75/318/EEC: Investigation of Chiral Active Substances (October 1993; Section 5.3, Development of a new single enantiomer from an approved racemate):
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/3cc29aen.pdf>

1.6.1 外国における承認・許可状況

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

表 1.6.1-1 にエスゾピクロンの全世界の承認・許可、販売状況を示した。

本薬は、米国で非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として開発され、2004年12月に承認された。続いて欧州でも開発され、20■年■月に承認申請された。欧州では中央審査方式で審査が行われ、欧州医薬品委員会から本薬の不眠症に対する承認を推奨する見解が出されていた。しかし、本薬を新規活性物質とするか否かについてセプラコール社と欧州医薬品委員会とで合意に至らず、20■年■月、申請を取り下げた。外国での開発はすべてセプラコール社が行っている。なお、2010年10月、セプラコール社は Sunovion Pharmaceuticals Inc. (サノビオン社) に社名を変更した。

表 1.6.1-1 全世界の承認・許可、販売状況

| 国名・地域名 | 販売名 | 剤型・含量 | 承認 | 販売 |
|--------|---------|-----------------------------|----------|---------|
| 米国 | Lunesta | フィルムコート錠、1 mg, 2 mg 及び 3 mg | 2004年12月 | 2005年4月 |

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2 外国における添付文書

米国の添付文書の和訳（概要）を、国内の添付文書の標準的な記載項目に準じて記載した。なお、本薬の名称に関する表記（ルネスタ、エスゾピクロン）は、米国添付文書の記載をそのまま用いた。

| | |
|------------|--|
| 国名 | 米国 |
| 引用添付文書作成年月 | 2009年1月 |
| 【警告】 | <p>睡眠障害は、身体的及び/又は精神的な疾患の発現症状であり得るため、不眠症の対症療法は慎重に患者を評価してから開始すべきである。治療の7~10日後に不眠症が軽減しない場合は、評価すべき精神的及び/又は内科的な一次疾患の存在が示唆される。不眠症の悪化若しくは思考又は行動の異常の新規発現は、認識されていない精神的又は身体的な疾患の結果である可能性がある。このような所見は、ルネスタを含む鎮静薬/睡眠薬を用いた治療コース中で発現している。ルネスタの重要な副作用のいくつかは用量依存的に発現していると思われるため、特に高齢者では、考えられる最も低い有効量を使用することが重要である。</p> <p>様々な異常思考及び行動変化が鎮静薬/睡眠薬の使用に伴って生じることが報告されている。これらの変化のいくつかは抑制減弱（例：普段からは考えられないような攻撃性及び外向性）を特徴とし、アルコール及び他のCNS抑制薬によって生じる作用に似ている。その他に報告されている行動変化には、奇異な行動、激越、幻覚及び離人症などがある。「夢遊運転」（鎮静/睡眠薬の服用後に完全には覚醒していない状態で車を運転し、その事象について健忘がある）のような複雑な行動が報告されている。これらの事象は鎮静/睡眠薬使用経験者のみでなく、鎮静/睡眠薬を始めて使用する者でも起こり得る。夢遊運転のような行動は治療用量においてルネスタ単剤使用時にも起き得るが、最大推奨用量を超える用量でルネスタを投与する場合、アルコール及び他のCNS抑制薬とルネスタとを併用すると、このような行動のリスクが増加するようである。患者及び地域へのリスクのため、「夢遊運転」エピソードを報告する患者では、ルネスタの中止を積極的に考慮すべきである。その他の複雑な行動（例：食事を準備して食べること、電話をかけること、性交渉をもつこと）が、鎮静/睡眠薬を服用して完全には覚醒していない患者で報告されている。夢遊運転と同様、患者は通常、これらの事象を覚えていない。健忘及び他の神経精神学的症状が不定期に起こることもある。主にうつ病患者の場合、鎮静薬/睡眠薬の使用に関連して、自殺念慮及び自殺行為（自殺既遂を含む）などのうつ病の悪化が報告されている。</p> <p>上述の異常行動の特定の事例が薬物誘発性であるかどうか、元々自然発生であるかどうか若しくは基礎にある精神的又は身体的な疾患の結果であるかどうかを確定できることは稀である。それでも、懸念される行動上の徵候又は症状が新たに発現した場合は、慎重且つ迅速な評価が求められる。</p> <p>鎮静薬/睡眠薬の急激な減量又は突然の使用中止後に、他のCNS抑制薬の中止に伴う徵候及び症状と類似するものが報告されている。</p> <p>ルネスタも他の睡眠薬と同様にCNS抑制作用を有する。作用の発現が速いため、ルネスタの服用は、就寝直前又は横になってもなかなか寝付けない場合に行うべきである。ルネスタの投与を受けている患者が同薬服用後に完全な精神覚醒状態又は運動協調性を必要とする危険な作業（例：機械の操作又は自動車の運転）に従事する場合や、ルネスタ服用の翌日にそうした作業の実施が障害される可能性がある場合には注意しなければならない。ルネスタも他の睡眠薬と同様に、他の向精神薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、エタノール及びCNS抑制を引き起こす他の薬物と併用した場合、相加的なCNS抑制作用を引き起こすことがある。ルネスタをアルコールと一緒に服用してはならない。ルネスタを他のCNS抑制薬と併用する場合、相加作用の可能性があるため、用量調節が必要になることがある。</p> <p>重度のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様反応</p> <p>稀に舌、声門又は喉頭に発現する血管浮腫の症例が、ルネスタを含む鎮静/睡眠薬の初回投与後又はその後の投与時の患者に報告されている。一部の患者では、アナフィラキシーを示唆する呼吸困難、咽頭閉鎖又は悪心及び嘔吐などの追加症状が発現している。患者によっては、救命救急部門での内科的治療が必要となっている。血管浮腫が舌、声門又は咽頭に発現した場合、気道閉塞から死に至ることもある。ルネスタ治療後に血管浮腫を発現する患者には同薬の再投与を行ってはならない。</p> |
| 【禁忌】 | 不明 |
| 【組成・性状】 | <p>組成</p> <p>ルネスタ(エスゾピクロン)は、シクロピロロンクラスに属するピロロピラジン誘導体である非ベンゾジアゼピン系催眠薬である。エスゾピクロンの化学名は、(+)-(5S)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b] pyrazin-5-yl 4-methylpiperazine -1carboxylateである。その分子量は388.81で、その分子式は C17H17ClN6O3である。エスゾピクロンには、(S)-立体配置でキラル中心が1つ存在する。</p> |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 |
|-----------------|---|
| 【組成・性状】 (続き) | <p>製剤の性状 エスゾピクロンは、白色～淡黄色の結晶性の固体である。エスゾピクロンは水には極めて溶けにくく、エタノールに溶けにくく、リン酸緩衝液(pH 3.2)にやや溶けやすい。</p> <p>エスゾピクロンは、経口投与用のフィルムコート錠として製剤化される。ルネスタは、1 mg, 2 mg または 3 mg のエスゾピクロンと次の添加剤を含有する：無水リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、トリアセチン。また、1 mg 錠及び 3 mg 錠はいずれも青色 2 号を含有する。</p> |
| 剤型・含量 | フィルムコート錠 : 1 mg, 2 mg 及び 3 mg |
| 【効能・効果】 | 不眠症 |
| 【用法・用量】 | <p>ルネスタの投与量は個々の患者の状況によって決める必要がある。多くの非高齢成人の場合、ルネスタ投与開始時に推奨される用量は、就寝直前の 2 mg である。3 mg は睡眠維持効果がより高いため、臨床的に適応可能な場合は、3 mg から投与を開始する、あるいは 3 mg まで增量することが可能である。</p> <p>入眠困難を主訴とする高齢者の場合、ルネスタ投与開始時に推奨される用量は、就寝直前の 1 mg である。臨床的に適応可能な場合は 2 mg に增量することも可能である。睡眠維持が困難な高齢者の場合、投与開始時に推奨される用量は就寝直前の 2 mg である。</p> <p>ルネスタを高脂肪食摂食と同時に又は直後に服用する場合、ルネスタの吸収は遅くなり、睡眠維持効果は減弱すると考えられる。</p> <p>特殊な集団 肝障害 重度の肝障害患者の場合、ルネスタ投与開始時の用量は 1 mg としなければならない。これらの患者にルネスタを投与する場合は慎重を期す必要がある。</p> <p>CYP3A4 阻害薬との併用投与 強力な CYP3A4 阻害薬を併用している患者の場合、ルネスタ投与開始時の用量は 1 mg を超えてはならない。必要な場合は、2 mg まで增量することは可能である。</p> |
| 【使用上の注意】 | <p>全般的 投与の時期 ルネスタは就寝直前に服用しなければならない。鎮静薬/睡眠薬を服用すると、起き上がって動き回れる状態でも短期記憶障害、幻覚、協調運動障害、浮動性めまい及び頭部ふらふら感が起きることがある。</p> <p>合併症のある患者への投与 合併症のある患者に対するエスゾピクロンの臨床経験は限られている。代謝又は血行動態的反応に影響を及ぼしうる疾患又は障害のある患者にエスゾピクロンを投与する場合は注意を要する。</p> <p>健康被験者に対して推奨用量を 2.5 倍上回る用量 (7 mg) のエスゾピクロンを投与する試験では、呼吸抑制作用は明らかにされなかった。ただし、ルネスタを呼吸機能不全患者に処方する場合は、慎重を期すよう警告されている。</p> <p>重度肝障害患者では全身暴露量が倍増するため、このような患者に対するルネスタの用量は 1 mg に減じる必要がある。軽度又は中等度の肝障害患者の場合、用量調節は不要であると思われる。未変化体で尿中に排泄されるエスゾピクロンは 10%未満であるため、腎障害患者の場合は障害の程度にかかわらず、用量調節は不要であると思われる。</p> <p>ルネスタ服用中の患者にケトコナゾールのような CYP3A4 の強力な阻害薬を投与する場合、ルネスタの用量を減じる必要がある。また、既知の CNS 抑制作用を有する薬物と併用する場合は、ルネスタの減量を考慮した用量調節が望ましい。</p> <p>うつ病患者への投与 うつ病の徴候及び症状を有する患者に対して鎮静薬/睡眠薬を投与する際には慎重に行なう必要がある。このような患者には自殺念慮の可能性があるため、予防策を講ずる必要がある。このようなうつ病患者集団には意図的な過量投与がよくみられるため、常に可能な限り最小量の薬物を処方する必要がある。</p> |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 |
|------------------|--|
| 【使用上の注意】 (続き) | <p>患者情報 患者には、新規処方及び再処方を行うたびに、同封の「医薬品ガイド」を読むよう指導する必要がある。「医薬品ガイド」の全文を本文書の最後に記載している。患者には以下の情報を提供する必要がある：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 8時間の睡眠時間を確保できる場合に限り、就寝直前にルネスタを服用するよう指導する。 2. アルコール又は他の鎮静薬と一緒にルネスタを服用しないよう指導する。 3. うつ病、精神疾患又は自殺念慮の既往歴を有する場合、薬物乱用又はアルコール中毒の既往歴を有する場合、若しくは肝疾患を有する場合は、担当医師に相談するよう指導する。 4. 妊娠した場合、妊娠を計画している場合又は授乳中である場合、担当医師に連絡するよう指導する。 <p>特別な懸念：「夢遊運転」及び他の複雑な行動 鎮静/睡眠薬服用後、完全には覚醒していない状態で車を運転し、その出来事に関する記憶もないことがしばしばあることが報告されている。患者がこのようなエピソードを経験する場合、「夢遊運転」は危険であるため、直ちに担当医師に報告する必要がある。このような行動は、ルネスタをアルコール又は他の中枢神経系抑制薬と併用した際に起きる可能性が高い。その他の複雑な行動（例：食事を準備して食べること、電話をかけること、性交渉をもつこと）が、鎮静/睡眠薬を服用して完全には覚醒していない患者で報告されている。夢遊運転と同様、患者は通常、これらの出来事を覚えていない。</p> <p>臨床検査 推奨される特定の臨床検査はない。</p> |
| 【相互作用】 | <p>薬物相互作用 エスゾピクロンは脱メチル化及び酸化を介して CYP3A4 及び CYP2E1 によって代謝される。パロキセチン、ジゴキシン又はワルファリンとエスゾピクロンとの間の薬力学的又は薬物動態学的な相互作用は認められなかった。エスゾピクロンをオランザピンと併用投与すると、エスゾピクロン又はオランザピンの濃度に薬物動態学的な相互作用は認められなかつたが、精神運動機能の評価項目に薬力学的な相互作用が観察された。エスゾピクロンとロラゼパムを併用すると、お互いの C_{max} が 22% 減少し、CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾール 400 mg の投与を受けている被験者にエスゾピクロン 3 mg を併用投与すると、エスゾピクロンの暴露量が、2.2 倍に増加した。ルネスタは共通の CYP によって代謝される薬物のクリアランスを変化させるとは考えられない。</p> <p>中枢神経系に活性を示す薬物 エタノール：エスゾピクロンとエタノール 0.70 g/kg を併用投与した際、エタノール投与後に最大 4 時間、精神運動機能に及ぼす相加効果が認められた。 パロキセチン：エスゾピクロン 3 mg 単回投与及びパロキセチン 20 mg 7 日間反復投与を併用しても、薬物動態学的及び薬力学的な相互作用は生じなかつた。 ロラゼパム：エスゾピクロン 3 mg 及びロラゼパム 2 mg を単回併用投与した際、いずれの薬物においても臨床的に意義のある薬物動態学的及び薬力学的な影響は認められなかつた。 オランザピン：エスゾピクロン 3 mg 及びオランザピン 10 mg を併用投与した際、DSST スコアが減少した。その作用は薬力学的なものであり、いずれの薬物においても薬物動態学的な変化は認められなかつた。</p> <p>CYP3A4 を阻害する薬物（ケトコナゾール） CYP3A4 はエスゾピクロン排泄の主要な代謝経路である。CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾールの 1 日 1 回 400 mg、5 日間の併用投与により、エスゾピクロンの AUC は 2.2 倍増加した。C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.4 倍及び 1.3 倍増加した。他の CYP3A4 の強力な阻害薬（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ネフアゾドン、トロレアンドマイシン、リトナビル、ネルフィナビル）も同様の作用を示すと考えられる。</p> <p>CYP3A4 を誘導する薬物（リファンピシン） CYP3A4 の強力な誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、ラセミ体ゾピクロンの暴露量は 80% 減少した。エスゾピクロンも同様の作用を受けると考えられる。</p> <p>血漿蛋白結合率の高い薬物 エスゾピクロンの血漿蛋白結合率は高くないため（蛋白結合率：52～59%）、エスゾピクロンの分布は蛋白結合の変化を受けやすいとは考えられない。エスゾピクロン 3 mg を血漿蛋白結合率の高い他の薬物を服用している患者に投与しても、いずれの薬物の遊離型薬物濃度にも変化は起きないと考えられる。</p> <p>治療域の狭い薬物</p> |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------|--|--|--|----|----|----|----|--------|---|---|---|------|--|--|--|------|---|---|---|------|---|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|-----|--|--|--|----|---|---|---|----|---|---|---|-----|---|---|---|--------|---|---|---|----|---|---|---|--------|---|---|---|------|---|---|---|----|---|----|---|
| 【相互作用】 (続き) | <p>ジゴキシン：エスゾピクロン 3 mg の単回投与は、ジゴキシン 0.5 mg 1 日 2 回投与を 1 日間、0.25 mg 1 日 1 回をその後 6 日間投与した際のジゴキシンの定常状態における薬物動態に影響を及ぼさなかった。</p> <p>ワルファリン：エスゾピクロン 3 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与した際、ワルファリン 25 mg 単回経口投与時の(R)-ワルファリン又は(S)-ワルファリンの薬物動態に影響を与えず、また、薬力学的プロファイル（プロトロンビン時間）にも変化は認められなかった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 【副作用】 | <p>ルネスタの市販前開発プログラムでは、患者及び/又は健康成人に対するエスゾピクロン暴露が行われた。即ち、臨床薬理/薬物動態試験においては約 400 例の健康成人がエスゾピクロン暴露を受け、プラセボ比較対照試験では約 1,550 例の患者がエスゾピクロン暴露を受けた。これは 1 年間に約 263 の患者がエスゾピクロン暴露を受けたことに相当する。ルネスタによる治療の条件及び投与期間は多様であり、非盲検試験あるいは二重盲検試験、入院患者あるいは外来患者、短期投与あるいは長期投与が含まれていた（試験デザインに応じてこれらの重複がある）。副作用は、有害事象の収集、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査及び心電図の結果に基づき評価された。</p> <p>ルネスタ投与中の有害事象は、主として一般的な調査法によって収集し、治験責任医師が選択した用語を用いて記録した。したがって、最初に似たような種類の事象を少数の標準的な事象名として分類しない限り、有害事象発現例の割合に関する意味のある推定値を導くことは不可能である。下記の表及び一覧表では、報告のあった有害事象を COSTART 用語によって分類している。</p> <p>表中に示した有害事象の発現頻度は、治験期間中に各事象を 1 回以上発現した患者の割合を示している。ルネスタ投与開始後に初めて発現した事象の場合、あるいは投与期間中に悪化した事象の場合は、治験環境下で発現した有害事象と判断した。</p> <p>プラセボ比較対照試験において観察された有害事象 治験中止に至った有害事象</p> <p>高齢者を対象としたプラセボ並行群間比較試験において治験中止に至った症例の割合は、プラセボ群 208 例のうち 3.8%、ルネスタ 2 mg 群 215 例のうち 2.3%、ルネスタ 1 mg 群 72 例のうち 1.4% であった。健康成人を対象とした 6 週間並行群間試験では、3 mg 群において有害事象のために中止した症例はなかった。不眠症患者を対象とした長期 6 カ月投与試験では、プラセボ群 195 例のうち 7.2%、ルネスタ 3 mg 群 593 例のうち 12.8% が有害事象のために治験が中止された。治験中止に至った事象の中で 2% を超える発現頻度のものはなかった。</p> <p>比較対照試験において 2%以上の発現頻度で観察された有害事象</p> <p>表 1 は、成人を対象に 2 mg 又は 3 mg のルネスタを投与する臨床第 III 相プラセボ比較対照試験において発現した有害事象の発現頻度を示している。本治験における投与期間は 44 日間であった。この表には、ルネスタ群における発現頻度がプラセボ群より高く、ルネスタ 2 mg 群又は 3 mg 群における発現頻度が 2% 以上であった事象のみ記載している。</p> <p>表 1： 非高齢成人患者を対象にルネスタを投与した 6 週間プラセボ比較対照試験における試験治療下で発現した有害事象発現頻度 (%)¹</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>有害事象</th><th>プラセボ群 (n=99)</th><th>ルネスタ 2 mg 群 (n=104)</th><th>ルネスタ 3 mg 群 (n=105)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身状態</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>13</td><td>21</td><td>17</td></tr> <tr> <td>ウイルス感染</td><td>1</td><td>3</td><td>3</td></tr> <tr> <td>消化器系</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>口内乾燥</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td></tr> <tr> <td>消化不良</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td></tr> <tr> <td>恶心</td><td>4</td><td>5</td><td>4</td></tr> <tr> <td>嘔吐</td><td>1</td><td>3</td><td>0</td></tr> <tr> <td>神経系</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>不安</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr> <td>錯乱</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr> <td>うつ病</td><td>0</td><td>4</td><td>1</td></tr> <tr> <td>浮動性めまい</td><td>4</td><td>5</td><td>7</td></tr> <tr> <td>幻覚</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td></tr> <tr> <td>リビドー減退</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td></tr> <tr> <td>神経過敏</td><td>3</td><td>5</td><td>0</td></tr> <tr> <td>傾眠</td><td>3</td><td>10</td><td>8</td></tr> </tbody> </table> | 有害事象 | プラセボ群 (n=99) | ルネスタ 2 mg 群 (n=104) | ルネスタ 3 mg 群 (n=105) | 全身状態 | | | | 頭痛 | 13 | 21 | 17 | ウイルス感染 | 1 | 3 | 3 | 消化器系 | | | | 口内乾燥 | 3 | 5 | 7 | 消化不良 | 4 | 4 | 5 | 恶心 | 4 | 5 | 4 | 嘔吐 | 1 | 3 | 0 | 神経系 | | | | 不安 | 0 | 3 | 1 | 錯乱 | 0 | 0 | 3 | うつ病 | 0 | 4 | 1 | 浮動性めまい | 4 | 5 | 7 | 幻覚 | 0 | 1 | 3 | リビドー減退 | 0 | 0 | 3 | 神経過敏 | 3 | 5 | 0 | 傾眠 | 3 | 10 | 8 |
| 有害事象 | プラセボ群 (n=99) | ルネスタ 2 mg 群 (n=104) | ルネスタ 3 mg 群 (n=105) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全身状態 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 13 | 21 | 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ウイルス感染 | 1 | 3 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 口内乾燥 | 3 | 5 | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化不良 | 4 | 4 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 恶心 | 4 | 5 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 嘔吐 | 1 | 3 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 不安 | 0 | 3 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 錯乱 | 0 | 0 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| うつ病 | 0 | 4 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 4 | 5 | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 幻覚 | 0 | 1 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| リビドー減退 | 0 | 0 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経過敏 | 3 | 5 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 傾眠 | 3 | 10 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|---------------------|----------------------|----|------|------------------|---------------------|----------------------|--|------|--|--|--|--|---------|---|---|---|--|----|----|----|----|--|----|---|---|---|--|------|--|--|--|--|----|---|---|---|--|------|---|---|---|--|------|---|---|---|--|-----|--|--|--|--|------|---|---|---|--|--------|---|---|---|--|------|---|---|---|--|-----|---|---|---|--|-----------|--|--|--|--|------|---|---|---|--|------|--|--|--|--|-------|---|---|----|--|---------|--|--|--|--|------|---|---|---|--|
| 【副作用】 (続き) | 呼吸器系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 感染症 | 3 | 5 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 皮膚・皮膚付属器系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 発疹 | 1 | 3 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 特殊感覚 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 不快な味覚 | 3 | 17 | 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 泌尿・生殖器系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 月経困難症* | 0 | 3 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 女性化乳房** | 0 | 3 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>¹ ルネスタ群の発現頻度がプラセボ群と同等か又はプラセボ群より低かった事象は示していないが、次の事象は含まれている：異常な夢、事故による外傷、背部痛、下痢、インフルエンザ症候群、筋肉痛、疼痛、咽頭炎及び鼻炎。</p> <p>* 性別特異的な有害事象（女性）</p> <p>** 性別特異的な有害事象（男性）</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>表 1において成人において用量反応性を示唆する有害事象は、ウイルス感染、口内乾燥、浮動性めまい、幻覚、感染症、発疹及び不快な味覚であり、不快な味覚で最も明瞭であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>表 2は、高齢者（65～86歳）を対象として1 mg 又は2 mg のルネスタを投与した臨床第III相プラセボ比較対照試験において発現した有害事象を統合して集計したものである。これらの試験における投与期間は14日間であった。表 2には、ルネスタ群における発現頻度がプラセボ群より高く、ルネスタ1 mg群又は2 mg群における発現頻度が2%以上であったもののみが記載されている。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>表 2： 高齢成人（65～86歳）を対象にルネスタを投与した2週間プラセボ比較対照試験における試験治療下で発現した有害事象の発現頻度（%）¹</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>有害事象</th><th>プラセボ群 (n=208)</th><th>ルネスタ1 mg群 (n=72)</th><th>ルネスタ2 mg群 (n=215)</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身状態</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>事故による外傷</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td></td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>14</td><td>15</td><td>13</td><td></td></tr> <tr> <td>疼痛</td><td>2</td><td>4</td><td>5</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td></td></tr> <tr> <td>口内乾燥</td><td>2</td><td>3</td><td>7</td><td></td></tr> <tr> <td>消化不良</td><td>2</td><td>6</td><td>2</td><td></td></tr> <tr> <td>神経系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>異常な夢</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td><td></td></tr> <tr> <td>浮動性めまい</td><td>2</td><td>1</td><td>6</td><td></td></tr> <tr> <td>神経過敏</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td></td></tr> <tr> <td>神経痛</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td></td></tr> <tr> <td>皮膚・皮膚付属器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>そう痒症</td><td>1</td><td>4</td><td>1</td><td></td></tr> <tr> <td>特殊感覚</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>不快な味覚</td><td>0</td><td>8</td><td>12</td><td></td></tr> <tr> <td>泌尿・生殖器系</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>尿路感染</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td></td></tr> </tbody> </table> | | | | | 有害事象 | プラセボ群 (n=208) | ルネスタ1 mg群 (n=72) | ルネスタ2 mg群 (n=215) | | 全身状態 | | | | | 事故による外傷 | 1 | 0 | 3 | | 頭痛 | 14 | 15 | 13 | | 疼痛 | 2 | 4 | 5 | | 消化器系 | | | | | 下痢 | 2 | 4 | 2 | | 口内乾燥 | 2 | 3 | 7 | | 消化不良 | 2 | 6 | 2 | | 神経系 | | | | | 異常な夢 | 0 | 3 | 1 | | 浮動性めまい | 2 | 1 | 6 | | 神経過敏 | 1 | 0 | 2 | | 神経痛 | 0 | 3 | 0 | | 皮膚・皮膚付属器系 | | | | | そう痒症 | 1 | 4 | 1 | | 特殊感覚 | | | | | 不快な味覚 | 0 | 8 | 12 | | 泌尿・生殖器系 | | | | | 尿路感染 | 0 | 3 | 0 | |
| 有害事象 | プラセボ群 (n=208) | ルネスタ1 mg群 (n=72) | ルネスタ2 mg群 (n=215) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全身状態 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 事故による外傷 | 1 | 0 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 14 | 15 | 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 疼痛 | 2 | 4 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 下痢 | 2 | 4 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 口内乾燥 | 2 | 3 | 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化不良 | 2 | 6 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 異常な夢 | 0 | 3 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 2 | 1 | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経過敏 | 1 | 0 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経痛 | 0 | 3 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚・皮膚付属器系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| そう痒症 | 1 | 4 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 特殊感覚 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 不快な味覚 | 0 | 8 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 泌尿・生殖器系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿路感染 | 0 | 3 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>¹ この表には、ルネスタ群の発現頻度がプラセボ群と同等か又はプラセボ群より低かった事象は表示されていないが、次の事象は含まれている：腹痛、無力症、恶心、発疹及び傾眠。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>表 2において高齢者で用量反応性を示唆する有害事象は、疼痛、口内乾燥及び不快な味覚であり、不快な味覚で最も明瞭であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>通常の医療環境と臨床試験では、患者特性及び他の因子が異なる可能性があるため、これらの所見を通常の医療環境下における有害事象の発現頻度の予測に用いることは不可能である。同様に、有害事象の発現頻度を、投与方法、治験責任医師を含め、異なる調査方法によって得られた所見によって比較することはできない。ただし、前述の所見は、検討した集団における有害事象の発現頻度に対する薬剤に起因するもの、あるいは薬剤には起因しないものとしてそれぞれの影響を相対的に推測する際</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.6.2 外国における添付文書

| | |
|--------------------|---|
| 国名 | 米国 |
| 【副作用】 (続き) | <p>に、ある程度の根拠を処方医師に示している。</p> <p>ルネスタの治験中に観察されたその他の事象</p> <p>以下は、米国及びカナダで実施された臨床第II相及び第III相試験において1~3.5 mg/日のルネスタが投与された約1,550例で発現した有害事象を反映した改訂版 COSTART用語のリストであり、「副作用」の項の導入部に記載されている。表1及び表2又はラベル表示に記載済みの事象、一般集団に共通する軽微な事象及び治験薬との関連性が否定的な事象を除き、報告された有害事象は全て記載されている。しかしながら、治験中に発現したものとして報告された有害事象が必ずしもルネスタによって発現したわけではなかった。</p> <p>有害事象はさらに身体器官ごとに分類され、以下の定義に基づき発現頻度の高い順に記載されている。 高頻度有害事象は、患者100人あたり1人以上の割合で1回以上発現した有害事象；低頻度有害事象は、患者1,000人あたり1人以上～患者100人あたり1人未満の割合で発現した有害事象；極低頻度有害事象は、患者1,000人あたり1人未満の割合で発現した有害事象。性別特異的な有害事象は、該当する性別の発現頻度に応じて分類される。</p> <p>全身状態：高頻度有害事象：胸痛；低頻度有害事象：アレルギー反応、蜂巣炎、顔面浮腫、発熱、口臭、熱射病、ヘルニア、倦怠感、頸部硬直、光線過敏症 心・血管系：高頻度有害事象：偏頭痛；低頻度有害事象：高血圧；極低頻度有害事象：血栓性静脈炎 消化管系：低頻度有害事象：食欲不振、胆石症、食欲亢進、メレナ、口腔内潰瘍形成、口渴、潰瘍性口内炎；極低頻度有害事象：大腸炎、嚥下障害、胃炎、肝炎、肝腫大、肝損傷、胃潰瘍、口内炎、舌浮腫、直腸出血 血液・リンパ系：低頻度有害事象：貧血、リンパ節症 代謝・栄養系：高頻度有害事象：末梢性浮腫；低頻度有害事象：高コレステロール血症、体重増加、体重減少；極低頻度有害事象：脱水、痛風、高脂血症、低カリウム血症 筋・骨格系：低頻度有害事象：関節炎、滑液包炎、関節障害（主に腫脹、硬直及び疼痛）、下肢痙攣、筋無力症、筋攣縮；極低頻度有害事象：関節症、ミオパチー、下垂症 神経系：低頻度有害事象：激越、無感情、運動失調、情動不安定、敵意、筋緊張亢進、感覺鈍麻、協調運動障害、不眠症、記憶障害、神経症、眼振、感覺異常、反射減退、思考異常（主に集中困難）、回転性めまい；極低頻度有害事象：異常歩行、多幸症、知覚過敏、運動低下、神経炎、ニューロパチー、昏迷、振戦 呼吸器系：低頻度有害事象：喘息、気管支炎、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、咽頭炎 皮膚・皮膚付属器系：低頻度有害事象：ざ瘡、脱毛症、接触性皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、皮膚変色、発汗、尋麻疹；極低頻度有害事象：多形紅斑、せつ腫症、帶状疱疹、男性型多毛症、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹 特殊感觉：低頻度有害事象：結膜炎、眼乾燥、耳痛、外耳炎、中耳炎、耳鳴、前庭障害；極低頻度有害事象：聴覚過敏、虹彩炎、散瞳、羞明 泌尿・生殖器系：低頻度有害事象：無月経、乳房うつ滞、乳房腫大、乳房新生物、乳房痛、膀胱炎、排尿困難、女性乳汁分泌、血尿、腎結石、腎臓痛、乳腺炎、月経過多、不正子宮出血、頻尿、尿失禁、子宮出血、膿出血、膿炎；極低頻度有害事象：乏尿、腎盂腎炎、尿道炎</p> |
| 【高齢者及び/又は衰弱患者への投与】 | <p>高齢患者及び/又は衰弱患者への投与</p> <p>高齢患者及び/又は衰弱患者の治療に際しては、反復暴露後の運動能力及び/又は認知能力の障害又は鎮静薬/催眠薬に対する異常な感受性が問題となる。このような患者に対するルネスタの推奨開始用量は1mgである（「用法・用量」参照）。</p> <p>プラセボ対照、並行群間、二重盲検比較試験でエスゾピクロンの投与を受けた被験者のうち、287例が65~86歳の高齢者であった。高齢者（中央値：71歳）を対象にエスゾピクロン2mgを夜投与する2週間の試験における有害事象の発現状況と、健康成人において観察された有害事象の発現状況の間に差は認められなかった（「副作用」の表2参照）。高齢者に対してルネスタ2mgを投与した際の睡眠潜時は有意に短縮し、睡眠維持は有意に改善した。</p> |
| 【妊娠、産婦、授乳婦等への投与】 | <p>妊娠 妊娠カテゴリーC</p> <p>器官形成期にある妊娠中のラット及びウサギにエスゾピクロンを強制経口投与することにより、最大投与量（ラット及びウサギでそれぞれ250mg/kg/日及び16mg/kg/日；これらの用量はmg/cm²換算では最高臨床推奨用量[MRHD]のそれぞれ800倍及び100倍に相当）においても催奇形性を示さなかった。ラットにおいては、母体に毒性を示す125mg/kg/日及び150mg/kg/日で、胎児体重の軽微な減少及び発達遅延がみられたが、62.5mg/kg/日（mg/cm²換算でMRHDの200倍）では認められなかった。</p> <p>雌ラットに妊娠及び授乳期間を通して最大180mg/kg/日の用量でエスゾピクロンを強制経口投与し</p> |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 |
|--------------------------|---|
| 【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】 (続き) | <p>た。すべての投与量で、着床後死亡の増加、出生児体重及び生存率の低下並びに出生児の驚愕反応の増加が観察された（最小投与量である 60 mg/kg/日は mg/cm²換算で MRHD の 200 倍に相当）。これらの投与量では有意な母体毒性は生じなかった。エスゾビクロンはその他の出生児の行動評価項目又は生殖機能に影響を及ぼさなかった。</p> <p>エスゾビクロンの、妊婦を対象とした試験は実施されていない。エスゾビクロンは、胎児に対する有益性が危険性を上回る場合のみ投与するべきである。</p> <p>陣痛及び分娩</p> <p>ルネスタの陣痛及び分娩への使用は確立していない。</p> <p>授乳婦</p> <p>ルネスタがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。多くの薬物がヒト乳汁中に移行するため、ルネスタを授乳婦に投与する場合は慎重を期す必要がある。</p> |
| 【小児等への投与】 | <p>小児への投与</p> <p>18 歳未満の小児に対するエスゾビクロンの安全性及び有効性は確立していない。</p> |
| 【過量投与】 | <p>ルネスタを過量投与した際の影響に関する治験中での経験は限られている。エスゾビクロンを用いた治験中では、最大 36 mg のエスゾビクロンが過量投与された症例が 1 例報告されたが、この症例は完全に回復した。最大 340 mg (エスゾビクロンの最大臨床推奨用量の 56 倍) のラセミ体ゾピクロンが過量投与された症例があったが、いつもも完全に回復している。</p> <p>徴候及び症状</p> <p>中枢神経系抑制薬の過量投与による徴候及び症状は、非臨床試験で認められた薬理効果の増強として現れると考えられる。傾眠から昏睡の範囲で意識障害が報告されている。欧州の市販後報告ではラセミ体ゾピクロン過量投与後の致死的な転帰に至る症例が稀に報告されているが、その大部分は他の中枢神経系抑制薬の過量投与に関連している。</p> <p>推奨される治療法</p> <p>必要に応じて、緊急胃洗浄に加え、一般的な対症療法を施す。必要に応じて、静脈内輸液を投与する。フルマゼニルが有効な場合もある。過量投与時には、呼吸、脈拍、血圧及びその他の適切な徴候を観察し、一般的な対症療法を施す。血圧低下及び中枢神経系の抑制を観察し、適切な医療処置を施す必要がある。過量投与時における透析の有用性は明らかにされていない。</p> <p>中毒情報センター</p> <p>他の過量投与の管理と同様に、複数の薬物摂取の可能性を考慮しなければならない。医師は睡眠薬の過量投与を管理する中毒情報センターに最新情報を確認することも可能である。</p> |
| 【薬物動態】 | <p>健康被験者(成人及び高齢者)及び肝機能障害患者又は腎機能障害患者を対象にエスゾビクロンの薬物動態を検討してきた。健康被験者では、最大 7.5 mgまでの単回投与後及び 1, 3 及び 6 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与後の薬物動態プロファイルを検討した。エスゾビクロンは、速やかに吸収され、約 1 時間で最高血漿中濃度(t_{max})に到達し、最終消失半減期(t_{1/2})は約 6 時間であった。健康成人では、ルネスタは 1 日 1 回投与では蓄積せず、その暴露量は 1~6 mg の範囲では用量比例性を示した。</p> <p>吸収及び分布</p> <p>エスゾビクロンは経口投与後、速やかに吸収され、約 1 時間以内に最高血漿中濃度に到達する。エスゾビクロンは血漿蛋白率がやや低い(52~59%)。遊離画分が大きいことから、エスゾビクロンの分布は蛋白結合に起因する薬物相互作用による影響を受けないことが示唆される。エスゾビクロンの血液/血漿比は 1 未満であり、赤血球による選択性的取り込みはないことが示される。</p> <p>代謝</p> <p>経口投与後、エスゾビクロンは酸化及び脱メチル化によって主に代謝される。その主な血漿代謝物は (S)-ゾビクロン-N-oxide 及び(S)-N-脱メチルゾビクロンである。後者の化合物は GABA レセプターに結合するが、その親和性はエスゾビクロンより極めて弱く、また前者の化合物は GABA レセプターとほとんど結合しないことが明らかにされている。in vitro 試験では、CYP3A4 及び CYP2E1 がエスゾビクロンの代謝に関与することが示されている。エスゾビクロンは、凍結保存ヒト肝細胞の CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対する阻害能を示さなかった。</p> <p>排泄</p> <p>エスゾビクロンは経口投与後、平均約 6 時間の最終消失半減期で消失する。ゾビクロンの経口投与量の最大 75%が主に代謝物として尿中に排泄される。ラセミ体ゾビクロンの S 体であるエスゾビクロン</p> |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 |
|--------|--|
| | <p>にも同様の排泄プロファイルが考えられる。未変化体として尿中に排泄されるエスゾピクロンは、経口投与量の 10%未満である。</p> <p>高齢者 非高齢者と比較すると、65 歳以上の被験者では、暴露量(AUC)は 41%増加し、エスゾピクロンの消失はわずかに延長した(消失半減期：約 9 時間)。C_{max}に変化は認められなかった。そのため、高齢患者では、ルネスタの開始用量を 1 mg に減量し、用量は 2 mg を超えるべきではない。</p> <p>性差 エスゾピクロンの薬物動態に性差は認められていない。</p> <p>肝障害患者 健康被験者 16 例並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者各 8 例を対象に 2 mg の用量のエスゾピクロンの薬物動態を評価した。暴露量は健康被験者に比べ重度の肝障害患者で 2 倍に增加了。C_{max} 及び t_{max} に変化は認められなかった。重度の肝障害患者に対するルネスタの用量は 2 mg を超えて增量してはならない。軽度～中等度の肝障害患者に対する用量調節は不要である。ルネスタを肝障害患者に投与する場合は慎重を期すこと(「用法・用量」参照)。</p> <p>腎障害患者 軽度、中等度又は重度の腎障害患者 24 例を対象にエスゾピクロンの薬物動態を検討した。人口統計学的に類似した健康被験者と比較すると、腎障害患者の AUC 及び C_{max} はほぼ同じであった。未変化体として尿中に排泄されるエスゾピクロンは投与量の 10%未満であるため、腎障害患者に対する用量調節は不要である。</p> <p>食事の影響 健康成人に高脂肪食摂取後にエスゾピクロン 3 mg を投与すると、AUC は変化せず、平均 C_{max} は 21% 減少し、t_{max} は約 1 時間遅延した。半減期に変化は認められず、約 6 時間であった。高脂肪食もしくは大量の食事の摂取中又は摂取直後にルネスタを服用した場合、入眠に及ぼすルネスタの効果は減弱すると考えられる。</p> |
| 【臨床成績】 | <p>慢性及び一過性不眠症患者 慢性和一過性不眠症患者 2,100 例(18~86 歳)を対象とした最大 6 カ月間のプラセボ比較対照試験 6 試験において、ルネスタによる睡眠潜時の短縮及び睡眠維持の改善が認められた。これらの試験のうち 2 試験は、高齢患者(n=523)を対象とした試験であった。全体では、成人(2~3 mg)及び高齢者(1~2 mg)に対するルネスタの推奨用量では、睡眠潜時が有意に短縮し、睡眠維持の評価項目(客観的に評価された中途覚醒時間(WASO) 及び主観的に評価された総睡眠時間)が改善した。</p> <p>一過性不眠症 エスゾピクロン 2 用量とプラセボを比較する二重盲検、並行群間、单一夜間試験において、一過性不眠症モデル(n=436)を用いて睡眠検査室で健康成人を評価した。ルネスタ 3 mg は、持続的睡眠までの潜時(LPS)及び WASO の睡眠ポリグラフ(PSG)パラメータなど睡眠潜時及び睡眠維持の評価項目においてプラセボより優れていた。</p> <p>慢性不眠症(成人及び高齢者) 慢性不眠症患者に関する比較対照試験 5 試験において、ルネスタの有効性が認められた。このうち 3 試験は成人の慢性不眠症被験者を対象とした試験、2 試験は高齢慢性不眠症被験者を対象とした試験であった。</p> <p>成人 最初の試験は、ルネスタ 2 mg 及び 3 mg をプラセボと比較する 6 週間の二重盲検並行群間試験であり、慢性不眠症成人(n=308)を評価した。他覚的な評価項目については 4 週間評価された。ルネスタ 2 mg 及び 3 mg はともに 4 週間時の LPS においてプラセボより優れていた。ルネスタ 3 mg は、WASO においてもプラセボより優れていた。 2 番目の試験は、6 カ月間毎晩投与によりルネスタ 3 mg の安全性及び有効性をプラセボと比較する二重盲検並行群間試験であり、自覚的な評価項目を用いて慢性不眠症成人(n=788)を評価した。ルネスタは、自覚的な評価項目の睡眠潜時、総睡眠時間及び WASO においてプラセボより優れていた。 また、2 日間ずつ投与する 1~3mg の用量のエスゾピクロンを評価する 6 期クロスオーバー PSG 試験では、LPS では全用量、WASO では 3 mg の有効性が示された。この試験における反応は、用量依存的であった。</p> |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 |
|----------------|---|
| 【臨床成績】 (続き) | <p>高齢者 最初の試験は、ルネスタ 2 mg 及び 3 mg をプラセボと比較する 6 週間の二重盲検並行群間試験であり、慢性不眠症成人(n=308)を評価した。他覚的な評価項目については 4 週間評価された。ルネスタ 2 mg 及び 3 mg はともに 4 週間時の LPSにおいてプラセボより優れていた。ルネスタ 3 mg は、WASOにおいてもプラセボより優れていた。</p> <p>2 番目の試験は、6 カ月間毎晩投与によりルネスタ 3 mg の安全性及び有効性をプラセボと比較する二重盲検並行群間試験であり、自覚的な評価項目を用いて慢性不眠症成人(n=788)を評価した。ルネスタは、自覚的な評価項目の睡眠潜時、総睡眠時間及び WASO においてプラセボより優れていた。</p> <p>また、2 日間ずつ投与する 1~3mg の用量のエスピゾピクロンを評価する 6 期クロスオーバーPSG 試験では、LPS では全用量、WASO では 3 mg の有効性が示された。この試験における反応は、用量依存的であった。</p> <p>認知、記憶、鎮静及び精神運動への影響 患者 12 例ずつを対象としたプラセボ対照、二重盲検比較、単回投与クロスオーバー試験 2 試験(1 つは不眠症患者対象、1 つは正常ボランティア対象)では、夜投与の 9.5 時間後及び 12 時間後の認知機能及び記憶に関する 20 種類の評価項目に及ぼすルネスタ 2 mg 及び 3 mg の効果を検討した。その結果、投与 9.5 時間後の評価時に、ごくわずかの項目においてルネスタ 3 mg の成績がプラセボより悪かったが、一貫した異常パターンは認められなかった。</p> <p>ルネスタ 3 mg を毎晩投与する 6 カ月間の並行群間二重盲検比較試験では、ルネスタ 3 mg が投与された被験者 593 例のうち 8 例(1.3%)、及びプラセボが投与された被験者 195 例のうち 0 例(0%)が記憶障害を自発報告した。これらの事象の大部分(8 例中 5 例)は軽度のもので、重度のものはなかった。また、これらのうち 4 件は投与開始後 7 日以内に発現したが、その後は再発しなかった。錯乱の発現頻度は、ルネスタ 3 mg 及びプラセボ群のいずれにおいても 0.5% であった。ルネスタ 2 mg、3 mg 又はプラセボを成人被験者に毎晩投与する 6 週間の試験における錯乱の発現頻度は、それぞれ 0%、3.0% 及び 0% であり、記憶障害の発現頻度はそれぞれ 1%、1% 及び 0% であった。</p> <p>高齢不眠症被験者 264 例を対象としてルネスタ 2 mg 又はプラセボを毎晩投与する 2 週間の試験における錯乱の発現頻度は、ルネスタ 2 mg 及びプラセボにおいてそれぞれ 0% 及び 0.8% であり、記憶障害の発現頻度はそれぞれ 1.5% 及び 0% であった。高齢不眠症被験者 231 例を対象とした別の 2 週間試験では、1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群における錯乱の発現頻度は、それぞれ 0%、2.5% 及び 0% であり、記憶障害の発現頻度はそれぞれ 1.4%、0% 及び 0% であった。</p> <p>健康被験者を対象に 1~7.5 mg のルネスタの单一固定用量を投与する試験において、DSST を用いて投与後定期的(最大 16 時間後まで 1 時間ごと)に鎮静及び精神運動機能の評価をおこなったところ、予想された鎮静及び精神運動機能の抑制が認められた。この作用は 1 時間で最大に達し、最大 4 時間まで持続したが、5 時間までに消失した。</p> <p>別の試験では、不眠症患者に対してルネスタ 2 mg 又は 3 mg を毎晩投与し、DSST を用いて投与開始後 1、15 及び 29 日目の朝に評価を行った。プラセボ群及びルネスタ 3 mg 群は、ともに DSST スコアについて、ベースラインに比べ翌朝に改善(恐らくは学習効果による)を示した。1 日目の夜におけるプラセボ群の改善は大きく統計的にも有意となったものの、15 日目及び 29 日日の夜は有意ではなかった。ルネスタ 2 mg 群の DSST 変化スコアは、いずれの評価時点においてもプラセボ群と有意差を示さなかつた。</p> <p>中止により発現する不安及び不眠症 他の睡眠薬では、長期間、夜投与することにより、薬力学的な耐性あるいは順応性が観察されている。薬物の消失半減期が短い場合、各夜間の投与間隔のある時点で、薬物又はその活性代謝物の相対的な欠乏(レセプター部位との関連で)が生じている可能性があると考えられる。これは、速やかに排泄される他の睡眠薬を数週間夜間投与した後に生じると報告されている 2 つの臨床的知見(夜間の後半 4 分の 1 での覚醒状態の延長及び日中の不安の増加徴候の出現)と関連していると考えられている。</p> <p>ルネスタ 3 mg を 6 カ月間夜投与したプラセボ対照二重盲検比較試験で、有害事象として報告された不安の発現率は、プラセボ群で 2.1%、ルネスタ群で 3.7% であった。成人被験者を対象とした 6 週間の夜投与試験で、有害事象として報告された不安の発現率は、プラセボ群、2 mg 群及び 3 mg 群でそれぞれ 0%、2.9% 及び 1.0% であった。この 6 週間試験では、試験薬中止の 1 日目及び 2 日目となる 45 日目及び 46 日目の夜に単盲検でプラセボを投与した。45 日目から始まる 14 日間の離脱期間で、新たな有害事象が収集された。この離脱期間中、ルネスタ 3 mg を 44 日間夜投与していた被験者 105 例で、不安(1%)、異常な夢(1.9%)、知覚過敏(1%)及び神経症(1%)が報告されたが、プラセボを服用していた 99 例では同期間にこれらのが有害事象の報告はなかった。</p> <p>反跳性不眠は、治療中止後に生じるベースライン値と比較した睡眠パラメータ(睡眠潜時、睡眠効率及び覚醒回数)の用量依存的な一過性の悪化と定義され、短時間作用型及び中時間作用型の睡眠薬で観察されている。プラセボ及びベースライン値と比較した投与中止後に生じるルネスタの反跳性不眠</p> |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 | | | | | | | | | | |
|------------------|--|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|
| 【臨床成績】 (続き) | は、成人を対象とした 6 週間の試験で、2 mg 又は 3 mg を 44 日間夜投与した後の最初の 2 夜（45 日目、46 日目）で客観的に評価した。ルネスタ 2 mg 群では、ベースライン値と比較して有意な中途覚醒時間の増加及び睡眠効率の減少が認められ、これらはいずれも離脱 1 夜目のみで認められた。ルネスタ 3 mg 群では、離脱 1 夜目にベースライン値と差が認められず、離脱 2 夜目で、ベースライン値と比べて有意な客観的睡眠潜時及び睡眠効率の改善が認められた。ルネスタ群とプラセボ群の間で、ベースライン値からの変化量も比較した。ルネスタ 2 mg の離脱 1 夜目で、プラセボ群と比較して有意な客観的睡眠潜時及び中途覚醒時間の増加、並びに睡眠効率の減少が認められたが、離脱 2 夜目では有意な差は認められなかった。ルネスタ 3 mg の離脱 1 夜目では睡眠効率が有意に減少した。これらの以外の睡眠パラメータや離脱夜では、プラセボとの違いは認められなかった。いずれの投与量でも、中止により発現する効果はわずかだが、慢性不眠の症状が再発するという特徴があり、それは投与終了後 2 夜目の夜までに回復するようであった。 | | | | | | | | | | |
| 【包装】 | <p>ルネスタ 3 mg 錠は円形の濃青色フィルムコート錠であり、一方の面に識別コード S193 が刻印され、以下のように供給される：</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">NDC 63402-193-10</td> <td style="width: 50%;">100錠入りボトル</td> </tr> <tr> <td>NDC 63402-193-09</td> <td>90錠入りカートン</td> </tr> </table> <p>ルネスタ 2 mg 錠は円形の白色フィルムコート錠であり、一方の面に識別コード S191 が印字され、以下のように供給される：</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">NDC 63402-191-10</td> <td style="width: 50%;">100錠入りボトル</td> </tr> <tr> <td>NDC 63402-191-09</td> <td>90錠入りカートン</td> </tr> </table> <p>ルネスタ 1 mg 錠は円形の淡青色フィルムコート錠であり、一方の面に識別コード S190 が印字され、以下のように供給される：</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">NDC 63402-190-10</td> <td style="width: 50%;">100錠入りボトル</td> </tr> </table> <p>25°C (華氏 77 度)で保管すること。ただし、15~30°C (華氏 59~86 度)は許容範囲とする（「USP 管理室温」参照）。</p> | NDC 63402-193-10 | 100錠入りボトル | NDC 63402-193-09 | 90錠入りカートン | NDC 63402-191-10 | 100錠入りボトル | NDC 63402-191-09 | 90錠入りカートン | NDC 63402-190-10 | 100錠入りボトル |
| NDC 63402-193-10 | 100錠入りボトル | | | | | | | | | | |
| NDC 63402-193-09 | 90錠入りカートン | | | | | | | | | | |
| NDC 63402-191-10 | 100錠入りボトル | | | | | | | | | | |
| NDC 63402-191-09 | 90錠入りカートン | | | | | | | | | | |
| NDC 63402-190-10 | 100錠入りボトル | | | | | | | | | | |
| 【乱用、依存及び耐性】 | <p>規制物質クラス</p> <p>ルネスタは、米国規制薬物法のスケジュール IV 薬物として規制される薬剤である。同様にスケジュール IV 薬物には、ベンゾジアゼピン及び非ベンゾジアゼピン系催眠薬のザレプロン並びにゾルピデムがある。エスゾピクロンはベンゾジアゼピンとは関連しない化学構造を有する睡眠薬であるが、ベンゾジアゼピンと一部同様の薬理学的特性を有する。</p> <p>乱用、依存及び耐性</p> <p>乱用及び依存</p> <p>乱用及び嗜癖は身体依存及び耐性とは別のものであり、区別されている。乱用は、治療を目的としない薬物の誤った使用を特徴とし、他の精神賦活物質と併用される場合が多い。身体依存は、薬物の突然の中止、急激な投与量の減量、薬物血中濃度低下及び/又は拮抗薬投与によって引き起こされる特定の離脱症候群として認められる順応状態である。耐性とは、薬物投与によって、1 種類以上の薬物の作用が現弱したことによって生じる変化に対する順応状態である。耐性は、薬物の期待する作用あるいは期待しない作用の両方で生じ得るものであり、異なる作用に対して異なる割合で発現する可能性がある。</p> <p>嗜癖は、その発症及び症状に影響を及ぼす遺伝的、精神社会的及び環境的な因子を伴う原発性、慢性及び神経生物学的な疾患である。嗜癖は、次の 1 つ以上を含む行動を特徴とする：薬物使用に対する制御障害、強迫的使用、有害であるにもかかわらず継続的に使用すること及び渴望。薬物嗜癖は、多角的アプローチを用いて治療することが可能な疾患であるが、再発する場合が多い。</p> <p>ベンゾジアゼピン乱用の既往歴を有する被験者を対象として実施された乱用傾向に関する試験では、エスゾピクロン 6 mg 及び 12 mg を投与した際に、ジアゼパム 20 mg の陶酔作用と類似の多幸化作用が引き起こされた。この試験では、最大推奨用量の 2 倍以上の投与量を用いた際に、ルネスタ及びジアゼパムのいずれにおいても健忘及び幻覚が用量依存的に増加した。</p> <p>ルネスタの治験においては、重篤な離脱症候群は明らかにされなかった。しかしながら、治験中にプラセボに切り替えられた際に、ルネスタが最後に投与されてから 48 時間以内に、DSM-IV により複雑化されない鎮静性/催眠性の症状に分類される有害事象（不安、異常な夢、恶心及び胃不調）が報告された。これらの有害事象の発現頻度は 2% 以下であった。ベンゾジアゼピン系薬剤及び類似薬の使用により、身体的及び精神的な依存が生じる可能性がある。乱用及び依存のリスクは、薬物の投与量、投与期間及び他の精神賦活薬の併用によって増加する。また、アルコール中毒、薬物乱用あるいは精神疾患の既往を有する患者のリスクも増加する。これらの患者にルネスタ又は他の睡眠薬を投与する場</p> | | | | | | | | | | |

1.6.2 外国における添付文書

| 国名 | 米国 |
|---------------------|---|
| 【乱用、依存及び耐性】 (続き) | <p>合は、慎重な観察が欠かせない。</p> <p>耐性</p> <p>ベンゾジアゼピン系薬剤及びベンゾジアゼピン様薬物を数週間反復投与した際には、これらの薬物の睡眠効果が一部損なわれる場合がある。</p> <p>睡眠に関する各評価項目に対する耐性の発現は6ヵ月間観察されなかった。ルネスタ3mgの効果に対する耐性は、44日間のプラセボ比較対照試験では、4週間の他覚的評価（睡眠潜時）及び6週間の自覚的評価（睡眠維持）によって評価され、6ヵ月間のプラセボ比較対照試験では、自覚的評価項目として睡眠潜時及びWASOを用いて評価された。</p> |

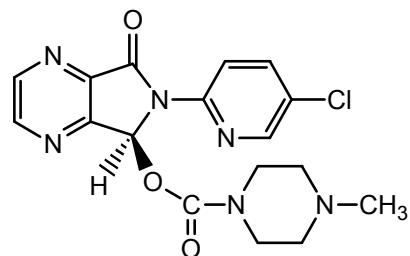
R_x only**C-IV**

LUNESTA® (eszopiclone) TABLETS
1 mg, 2 mg, 3 mg

PRESCRIBING INFORMATION

DESCRIPTION:

LUNESTA (eszopiclone) is a nonbenzodiazepine hypnotic agent that is a pyrrolopyrazine derivative of the cyclopyrrolone class. The chemical name of eszopiclone is (+)-(5S)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b] pyrazin-5-yl 4-methylpiperazine-1-carboxylate. Its molecular weight is 388.81, and its empirical formula is C₁₇H₁₇ClN₆O₃. Eszopiclone has a single chiral center with an (S)-configuration. It has the following chemical structure:



Eszopiclone is a white to light-yellow crystalline solid. Eszopiclone is very slightly soluble in water, slightly soluble in ethanol, and soluble in phosphate buffer (pH 3.2).

Eszopiclone is formulated as film-coated tablets for oral administration. LUNESTA tablets contain 1 mg, 2 mg, or 3 mg eszopiclone and the following inactive ingredients: calcium phosphate, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, titanium dioxide, and triacetin. In addition, both the 1 mg and 3 mg tablets contain FD&C Blue #2.

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Pharmacodynamics

The precise mechanism of action of eszopiclone as a hypnotic is unknown, but its effect is believed to result from its interaction with GABA-receptor complexes at binding domains located close to or allosterically coupled to benzodiazepine receptors. Eszopiclone is a nonbenzodiazepine hypnotic that is a pyrrolopyrazine derivative of the cyclopyrrolone class with a chemical structure unrelated to pyrazolopyrimidines, imidazopyridines, benzodiazepines, barbiturates, or other drugs with known hypnotic properties.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of eszopiclone have been investigated in healthy subjects (adult and elderly) and in patients with hepatic disease or renal disease. In healthy subjects, the pharmacokinetic profile was examined after single doses of up to 7.5 mg and after once-daily administration of 1, 3, and 6 mg for 7 days. E szopiclone is rapidly absorbed, with a time to peak concentration (t_{max}) of approximately 1 hour and a terminal-phase elimination half-life ($t_{1/2}$) of approximately 6 hours. In healthy adults, LUNESTA does not accumulate with once-daily administration, and its exposure is dose-proportional over the range of 1 to 6 mg.

Absorption And Distribution

Eszopiclone is rapidly absorbed following oral administration. Peak plasma concentrations are achieved within approximately 1 hour after oral administration. Eszopiclone is weakly bound to plasma protein (52-59%). The large free fraction suggests that eszopiclone disposition should not be affected by drug-drug interactions caused by protein binding. The blood-to-plasma ratio for eszopiclone is less than one, indicating no selective uptake by red blood cells.

Metabolism

Following oral administration, eszopiclone is extensively metabolized by oxidation and demethylation. The primary plasma metabolites are (S)-zopiclone-N-oxide and (S)-N-desmethyl zopiclone; the latter compound binds to GABA receptors with substantially lower potency than eszopiclone, and the former compound shows no significant binding to this receptor. *In vitro* studies have shown that CYP3A4 and CYP2E1 enzymes are involved in the metabolism of eszopiclone. E szopiclone did not show any inhibitory potential on CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4 in cryopreserved human hepatocytes.

Elimination

After oral administration, eszopiclone is eliminated with a mean $t_{1/2}$ of approximately 6 hours. Up to 75% of an oral dose of racemic zopiclone is excreted in the urine, primarily as metabolites. A similar excretion profile would be expected for eszopiclone, the S-isomer of racemic zopiclone. Less than 10% of the orally administered eszopiclone dose is excreted in the urine as parent drug.

Effect Of Food

In healthy adults, administration of a 3 mg dose of eszopiclone after a high-fat meal resulted in no change in AUC, a reduction in mean C_{max} of 21%, and delayed t_{max} by approximately 1 hour. The half-life remained unchanged, approximately 6 hours. The effects of LUNESTA on sleep onset may be reduced if it is taken with or immediately after a high-fat/heavy meal.

Special Populations

Age

Compared with non-elderly adults, subjects 65 years and older had an increase of 41% in total exposure (AUC) and a slightly prolonged elimination of eszopiclone ($t_{1/2}$ approximately 9 hours). C_{max} was unchanged. Therefore, in elderly patients the starting dose of LUNESTA should be decreased to 1 mg and the dose should not exceed 2 mg.

Gender

The pharmacokinetics of eszopiclone in men and women are similar.

Race

In an analysis of data on all subjects participating in Phase 1 studies of eszopiclone, the pharmacokinetics for all races studied appeared similar.

Hepatic Impairment

Pharmacokinetics of a 2 mg eszopiclone dose were assessed in 16 healthy volunteers and in 8 subjects with mild, moderate, and severe liver disease. Exposure was increased 2-fold in severely impaired patients compared with the healthy volunteers. C_{max} and t_{max} were unchanged. The dose of LUNESTA should not be increased above 2 mg in patients with severe hepatic impairment. No dose adjustment is necessary for patients with mild-to-moderate hepatic impairment. LUNESTA should be used with caution in patients with hepatic impairment. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION.**)

Renal Impairment

The pharmacokinetics of eszopiclone were studied in 24 patients with mild, moderate, or severe renal impairment. AUC and C_{max} were similar in the patients compared with demographically matched healthy control subjects. No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment, since less than 10% of the orally administered eszopiclone dose is excreted in the urine as parent drug.

Drug Interactions

Eszopiclone is metabolized by CYP3A4 and CYP2E1 via demethylation and oxidation. There were no pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions between eszopiclone and paroxetine, digoxin, or warfarin. When eszopiclone was coadministered with olanzapine, no pharmacokinetic interaction was detected in levels of eszopiclone or olanzapine, but a pharmacodynamic interaction was seen on a measure of psychomotor function. Eszopiclone and lorazepam decreased each other's C_{max} by 22%. Coadministration of eszopiclone 3 mg to subjects receiving ketoconazole 400 mg, a potent inhibitor of CYP3A4, resulted in a 2.2-fold

increase in exposure to eszopiclone. LUNESTA would not be expected to alter the clearance of drugs metabolized by common CYP450 enzymes. (See **PRECAUTIONS.**)

CLINICAL TRIALS:

The effect of LUNESTA on reducing sleep latency and improving sleep maintenance was established in studies with 2100 subjects (ages 18-86) with chronic and transient insomnia in six placebo-controlled trials of up to 6 months' duration. Two of these trials were in elderly patients (n=523). Overall, at the recommended adult dose (2-3 mg) and elderly dose (1-2 mg), LUNESTA significantly decreased sleep latency and improved measures of sleep maintenance (objectively measured as wake time after sleep onset [WASO] and subjectively measured as total sleep time).

Transient Insomnia

Healthy adults were evaluated in a model of transient insomnia (n=436) in a sleep laboratory in a double-blind, parallel-group, single-night trial comparing two doses of eszopiclone and placebo. LUNESTA 3 mg was superior to placebo on measures of sleep latency and sleep maintenance, including polysomnographic (PSG) parameters of latency to persistent sleep (LPS) and WASO.

Chronic Insomnia (Adults And Elderly)

The effectiveness of LUNESTA was established in five controlled studies in chronic insomnia. Three controlled studies were in adult subjects, and two controlled studies were in elderly subjects with chronic insomnia.

Adults

In the first study, adults with chronic insomnia (n=308) were evaluated in a double-blind, parallel-group trial of 6 weeks' duration comparing LUNESTA 2 mg and 3 mg with placebo. Objective endpoints were measured for 4 weeks. Both 2 mg and 3 mg were superior to placebo on LPS at 4 weeks. The 3 mg dose was superior to placebo on WASO.

In the second study, adults with chronic insomnia (n=788) were evaluated using subjective measures in a double-blind, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of LUNESTA 3 mg with placebo administered nightly for 6 months. LUNESTA was superior to placebo on subjective measures of sleep latency, total sleep time, and WASO.

In addition, a 6-period cross-over PSG study evaluating eszopiclone doses of 1 to 3 mg, each given over a 2-day period, demonstrated effectiveness of all doses on LPS, and of 3 mg on WASO. In this trial, the response was dose-related.

Elderly

Elderly subjects (ages 65-86) with chronic insomnia were evaluated in two double-blind, parallel-group trials of 2 weeks' duration. One study (n=231) compared the effects of LUNESTA with placebo on subjective outcome measures, and the other (n=292) on objective and subjective outcome measures. The first study compared 1 mg and 2 mg of LUNESTA with placebo, while the second study compared 2 mg of LUNESTA with placebo. All doses were superior to placebo on measures of sleep latency. In both studies, 2 mg of LUNESTA was superior to placebo on measures of sleep maintenance.

Studies Pertinent To Safety Concerns For Sedative/Hypnotic Drugs

Cognitive, Memory, Sedative, and Psychomotor Effects

In two double-blind, placebo-controlled, single-dose cross-over studies of 12 patients each (one study in patients with insomnia; one in normal volunteers), the effects of LUNESTA 2 and 3 mg were assessed on 20 measures of cognitive function and memory at 9.5 and 12 hours after a nighttime dose. Although results suggested that patients receiving LUNESTA 3 mg performed more poorly than patients receiving placebo on a very small number of these measures at 9.5 hours post-dose, no consistent pattern of abnormalities was seen.

In a 6-month double-blind, placebo-controlled trial of nightly administered LUNESTA 3 mg, 8/593 subjects treated with LUNESTA 3 mg (1.3%) and 0/195 subjects treated with placebo (0%) spontaneously reported memory impairment. The majority of these events were mild in nature (5/8), and none were reported as severe. Four of these events occurred within the first 7 days of treatment and did not recur. The incidence of spontaneously reported confusion in this 6-month study was 0.5% in both treatment arms. In a 6-week adult study of nightly administered LUNESTA 2 mg or 3 mg or placebo, the spontaneous reporting rates for confusion were 0%, 3.0%, and 0%, respectively, and for memory impairment were 1%, 1%, and 0%, respectively.

In a 2-week study of 264 elderly insomniacs randomized to either nightly LUNESTA 2 mg or placebo, spontaneous reporting rates of confusion and memory impairment were 0% vs. 0.8% and 1.5% vs. 0%, respectively. In another 2-week study of 231 elderly insomniacs, the spontaneous reporting rates for the 1 mg, 2 mg, and placebo groups for confusion were 0%, 2.5%, and 0%, respectively, and for memory impairment were 1.4%, 0%, and 0%, respectively.

A study of normal subjects exposed to single fixed doses of LUNESTA from 1 to 7.5 mg using the DSST to assess sedation and psychomotor function at fixed times after dosing (hourly up to 16 hours) found the expected sedation and reduction in psychomotor function. This was maximal at 1 hour and present up to 4 hours, but was no longer present by 5 hours.

In another study, patients with insomnia were given 2 or 3 mg doses of LUNESTA nightly, with DSST assessed on the mornings following days 1, 15, and 29 of treatment. While both the placebo and LUNESTA 3 mg groups showed an improvement in DSST scores relative to baseline the following morning (presumably due to a learning effect), the improvement in the

placebo group was greater and reached statistical significance on night 1, although not on nights 15 and 29. For the LUNESTA 2 mg group, DSST change scores were not significantly different from placebo at any time point.

Withdrawal-Emergent Anxiety And Insomnia

During nightly use for an extended period, pharmacodynamic tolerance or adaptation has been observed with other hypnotics. If a drug has a short elimination half-life, it is possible that a relative deficiency of the drug or its active metabolites (i.e., in relationship to the receptor site) may occur at some point in the interval between each night's use. This is believed to be responsible for two clinical findings reported to occur after several weeks of nightly use of other rapidly eliminated hypnotics: increased wakefulness during the last quarter of the night and the appearance of increased signs of daytime anxiety.

In a 6-month double-blind, placebo-controlled study of nightly administration of LUNESTA 3 mg, rates of anxiety reported as an adverse event were 2.1% in the placebo arm and 3.7% in the LUNESTA arm. In a 6-week adult study of nightly administration, anxiety was reported as an adverse event in 0%, 2.9%, and 1.0% of the placebo, 2 mg, and 3 mg treatment arms, respectively. In this study, single-blind placebo was administered on nights 45 and 46, the first and second days of withdrawal from study drug. New adverse events were recorded during the withdrawal period, beginning with day 45, up to 14 days after discontinuation. During this withdrawal period, 105 subjects previously taking nightly LUNESTA 3 mg for 44 nights spontaneously reported anxiety (1%), abnormal dreams (1.9%), hyperesthesia (1%), and neurosis (1%), while none of 99 subjects previously taking placebo reported any of these adverse events during the withdrawal period.

Rebound insomnia, defined as a dose-dependent temporary worsening in sleep parameters (latency, sleep efficiency, and number of awakenings) compared with baseline following discontinuation of treatment, is observed with short- and intermediate-acting hypnotics. Rebound insomnia following discontinuation of LUNESTA relative to placebo and baseline was examined objectively in a 6-week adult study on the first 2 nights of discontinuation (nights 45 and 46) following 44 nights of active treatment with 2 mg or 3 mg. In the LUNESTA 2 mg group, compared with baseline, there was a significant increase in WASO and a decrease in sleep efficiency, both occurring only on the first night after discontinuation of treatment. No changes from baseline were noted in the LUNESTA 3 mg group on the first night after discontinuation, and there was a significant improvement in LPS and sleep efficiency compared with baseline following the second night of discontinuation. Comparisons of changes from baseline between LUNESTA and placebo were also performed. On the first night after discontinuation of LUNESTA 2 mg, LPS and WASO were significantly increased and sleep efficiency was reduced; there were no significant differences on the second night. On the first night following discontinuation of LUNESTA 3 mg, sleep efficiency was significantly reduced. No other differences from placebo were noted in any other sleep parameter on either the first or second night following discontinuation. For both doses, the discontinuation-emergent effect was mild, had the characteristics of the return of the symptoms of chronic insomnia, and appeared to resolve by the second night after LUNESTA discontinuation.

INDICATIONS AND USAGE:

LUNESTA 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.

The clinical trials performed in support of efficacy were up to 6 months in duration. The final formal assessments of sleep latency and maintenance were performed at 4 weeks in the 6-week study (adults only), at the end of both 2-week studies (elderly only) and at the end of the 6-month study (adults only).

CONTRAINDICATIONS:

None known.

WARNINGS:

Because sleep disturbances may be the presenting manifestation of a physical and/or psychiatric disorder, symptomatic treatment of insomnia should be initiated only after a careful evaluation of the patient. **The failure of insomnia to remit after 7 to 10 days of treatment may indicate the presence of a primary psychiatric and/or medical illness that should be evaluated.**

Worsening of insomnia or the emergence of new thinking or behavior abnormalities may be the consequence of an unrecognized psychiatric or physical disorder. Such findings have emerged during the course of treatment with sedative/hypnotic drugs, including LUNESTA. Because some of the important adverse effects of LUNESTA appear to be dose-related, it is important to use the lowest possible effective dose, especially in the elderly (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

A variety of abnormal thinking and behavior changes have been reported to occur in association with the use of sedative/hypnotics. Some of these changes may be characterized by decreased inhibition (e.g., aggressiveness and extroversion that seem out of character), similar to effects produced by alcohol and other CNS depressants. Other reported behavioral changes have included bizarre behavior, agitation, hallucinations, and depersonalization. Complex behaviors such as “sleep-driving” (i.e., driving while not fully awake after ingestion of a sedative-hypnotic, with amnesia for the event) have been reported. These events can occur in sedative-hypnotic-naïve as well as in sedative-hypnotic-experienced persons. Although behaviors such as sleep-driving may occur with LUNESTA alone at therapeutic doses, the use of alcohol and other CNS depressants with LUNESTA appears to increase the risk of such behaviors, as does the use of LUNESTA at doses exceeding the maximum recommended dose. Due to the risk to the patient and the community, discontinuation of LUNESTA should be strongly considered for patients who report a “sleep-driving” episode. Other complex behaviors (e.g., preparing and eating food, making phone calls, or having sex) have been reported in patients who are not fully awake after taking a sedative-hypnotic. As with sleep-driving, patients usually do not remember these events. Amnesia and other neuropsychiatric symptoms may occur unpredictably. In primarily depressed

patients, worsening of depression, including suicidal thoughts and actions (including completed suicides), have been reported in association with the use of sedative/hypnotics.

It can rarely be determined with certainty whether a particular instance of the abnormal behaviors listed above are drug-induced, spontaneous in origin, or a result of an underlying psychiatric or physical disorder. Nonetheless, the emergence of any new behavioral sign or symptom of concern requires careful and immediate evaluation.

Following rapid dose decrease or abrupt discontinuation of the use of sedative/hypnotics, there have been reports of signs and symptoms similar to those associated with withdrawal from other CNS-depressant drugs (see **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**).

LUNESTA, like other hypnotics, has CNS-depressant effects. Because of the rapid onset of action, LUNESTA should only be ingested immediately prior to going to bed or after the patient has gone to bed and has experienced difficulty falling asleep. Patients receiving LUNESTA should be cautioned against engaging in hazardous occupations requiring complete mental alertness or motor coordination (e.g., operating machinery or driving a motor vehicle) after ingesting the drug, and be cautioned about potential impairment of the performance of such activities on the day following ingestion of LUNESTA. LUNESTA, like other hypnotics, may produce additive CNS-depressant effects when coadministered with other psychotropic medications, anticonvulsants, antihistamines, ethanol, and other drugs that themselves produce CNS depression. LUNESTA should not be taken with alcohol. Dose adjustment may be necessary when LUNESTA is administered with other CNS-depressant agents, because of the potentially additive effects.

Severe anaphylactic and anaphylactoid reactions

Rare cases of angioedema involving the tongue, glottis or larynx have been reported in patients after taking the first or subsequent doses of sedative-hypnotics, including LUNESTA. Some patients have had additional symptoms such as dyspnea, throat closing, or nausea and vomiting that suggest anaphylaxis. Some patients have required medical therapy in the emergency department. If angioedema involves the tongue, glottis or larynx, airway obstruction may occur and be fatal. Patients who develop angioedema after treatment with LUNESTA should not be rechallenged with the drug.

PRECAUTIONS:

General

Timing Of Drug Administration

LUNESTA should be taken immediately before bedtime. Taking a sedative/hypnotic while still up and about may result in short-term memory impairment, hallucinations, impaired coordination, dizziness, and lightheadedness.

Use In The Elderly And/Or Debilitated Patients

Impaired motor and/or cognitive performance after repeated exposure or unusual sensitivity to sedative/hypnotic drugs is a concern in the treatment of elderly and/or debilitated patients. The recommended starting dose of LUNESTA for these patients is 1 mg. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION.**)

Use In Patients With Concomitant Illness

Clinical experience with eszopiclone in patients with concomitant illness is limited. Eszopiclone should be used with caution in patients with diseases or conditions that could affect metabolism or hemodynamic responses.

A study in healthy volunteers did not reveal respiratory-depressant effects at doses 2.5-fold higher (7 mg) than the recommended dose of eszopiclone. Caution is advised, however, if LUNESTA is prescribed to patients with compromised respiratory function.

The dose of LUNESTA should be reduced to 1 mg in patients with severe hepatic impairment, because systemic exposure is doubled in such subjects. No dose adjustment appears necessary for subjects with mild or moderate hepatic impairment. No dose adjustment appears necessary in subjects with any degree of renal impairment, since less than 10% of eszopiclone is excreted unchanged in the urine.

The dose of LUNESTA should be reduced in patients who are administered potent inhibitors of CYP3A4, such as ketoconazole, while taking LUNESTA. Downward dose adjustment is also recommended when LUNESTA is administered with agents having known CNS-depressant effects.

Use In Patients With Depression

Sedative/hypnotic drugs should be administered with caution to patients exhibiting signs and symptoms of depression. Suicidal tendencies may be present in such patients, and protective measures may be required. Intentional overdose is more common in this group of patients; therefore, the least amount of drug that is feasible should be prescribed for the patient at any one time.

Information For Patients

Patients should be instructed to read the accompanying Medication Guide with each new prescription and refill. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document. Patients should be given the following information:

1. Patients should be instructed to take LUNESTA immediately prior to going to bed, and only if they can dedicate 8 hours to sleep.
2. Patients should be instructed not to take LUNESTA with alcohol or with other sedating medications.

3. Patients should be advised to consult with their physician if they have a history of depression, mental illness, or suicidal thoughts, have a history of drug or alcohol abuse, or have liver disease.
4. Women should be advised to contact their physician if they become pregnant, plan to become pregnant, or if they are nursing.

SPECIAL CONCERNS “Sleep-Driving” and other complex behaviors

There have been reports of people getting out of bed after taking a sedative-hypnotic and driving their cars while not fully awake, often with no memory of the event. If a patient experiences such an episode, it should be reported to his or her doctor immediately, since “sleep-driving” can be dangerous. This behavior is more likely to occur when LUNESTA is taken with alcohol or other central nervous system depressants (see WARNINGS). Other complex behaviors (e.g., preparing and eating food, making phone calls, or having sex) have been reported in patients who are not fully awake after taking a sedative-hypnotic. As with sleep-driving, patients usually do not remember these events.

Laboratory Tests

There are no specific laboratory tests recommended.

Drug Interactions

CNS-Active Drugs

Ethanol: An additive effect on psychomotor performance was seen with coadministration of eszopiclone and ethanol 0.70 g/kg for up to 4 hours after ethanol administration.

Paroxetine: Coadministration of single doses of eszopiclone 3 mg and paroxetine 20 mg daily for 7 days produced no pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction.

Lorazepam: Coadministration of single doses of eszopiclone 3 mg and lorazepam 2 mg did not have clinically relevant effects on the pharmacodynamics or pharmacokinetics of either drug.

Olanzapine: Coadministration of eszopiclone 3 mg and olanzapine 10 mg produced a decrease in DSST scores. The interaction was pharmacodynamic; there was no alteration in the pharmacokinetics of either drug.

Drugs That Inhibit CYP3A4 (Ketoconazole)

CYP3A4 is a major metabolic pathway for elimination of eszopiclone. The AUC of eszopiclone was increased 2.2-fold by coadministration of ketoconazole, a potent inhibitor of CYP3A4, 400 mg daily for 5 days. C_{max} and $t_{1/2}$ were increased 1.4-fold and 1.3-fold, respectively. Other

strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., itraconazole, clarithromycin, nefazodone, troleandomycin, ritonavir, nelfinavir) would be expected to behave similarly.

Drugs That Induce CYP3A4 (Rifampicin)

Racemic zopiclone exposure was decreased 80% by concomitant use of rifampicin, a potent inducer of CYP3A4. A similar effect would be expected with eszopiclone.

Drugs Highly Bound To Plasma Protein

Eszopiclone is not highly bound to plasma proteins (52-59% bound); therefore, the disposition of eszopiclone is not expected to be sensitive to alterations in protein binding. Administration of eszopiclone 3 mg to a patient taking another drug that is highly protein-bound would not be expected to cause an alteration in the free concentration of either drug.

Drugs With A Narrow Therapeutic Index

Digoxin: A single dose of eszopiclone 3 mg did not affect the pharmacokinetics of digoxin measured at steady state following dosing of 0.5 mg twice daily for one day and 0.25 mg daily for the next 6 days.

Warfarin: Eszopiclone 3 mg administered daily for 5 days did not affect the pharmacokinetics of (R)- or (S)-warfarin, nor were there any changes in the pharmacodynamic profile (prothrombin time) following a single 25 mg oral dose of warfarin.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment Of Fertility

Carcinogenesis

In a carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats in which eszopiclone was given by oral gavage, no increases in tumors were seen; plasma levels (AUC) of eszopiclone at the highest dose used in this study (16 mg/kg/day) are estimated to be 80 (females) and 20 (males) times those in humans receiving the maximum recommended human dose (MRHD). However, in a carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats in which racemic zopiclone was given in the diet, and in which plasma levels of eszopiclone were reached that were greater than those reached in the above study of eszopiclone, an increase in mammary gland adenocarcinomas in females and an increase in thyroid gland follicular cell adenomas and carcinomas in males were seen at the highest dose of 100 mg/kg/day. Plasma levels of eszopiclone at this dose are estimated to be 150 (females) and 70 (males) times those in humans receiving the MRHD. The mechanism for the increase in mammary adenocarcinomas is unknown. The increase in thyroid tumors is thought to be due to increased levels of TSH secondary to increased metabolism of circulating thyroid hormones, a mechanism that is not considered to be relevant to humans.

In a carcinogenicity study in B6C3F1 mice in which racemic zopiclone was given in the diet, an increase in pulmonary carcinomas and carcinomas plus adenomas in females and an increase in

skin fibromas and sarcomas in males were seen at the highest dose of 100 mg/kg/day. Plasma levels of eszopiclone at this dose are estimated to be 8 (females) and 20 (males) times those in humans receiving the MRHD. The skin tumors were due to skin lesions induced by aggressive behavior, a mechanism that is not relevant to humans. A carcinogenicity study was also performed in which CD-1 mice were given eszopiclone at doses up to 100 mg/kg/day by oral gavage; although this study did not reach a maximum tolerated dose, and was thus inadequate for overall assessment of carcinogenic potential, no increases in either pulmonary or skin tumors were seen at doses producing plasma levels of eszopiclone estimated to be 90 times those in humans receiving the MRHD — i.e., 12 times the exposure in the racemate study.

Eszopiclone did not increase tumors in a p53 transgenic mouse bioassay at oral doses up to 300 mg/kg/day.

Mutagenesis

Eszopiclone was positive in the mouse lymphoma chromosomal aberration assay and produced an equivocal response in the Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay. It was not mutagenic or clastogenic in the bacterial Ames gene mutation assay, in an unscheduled DNA synthesis assay, or in an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay.

(S)-N-desmethyl zopiclone, a metabolite of eszopiclone, was positive in the Chinese hamster ovary cell and human lymphocyte chromosomal aberration assays. It was negative in the bacterial Ames mutation assay, in an *in vitro* ^{32}P -postlabeling DNA adduct assay, and in an *in vivo* mouse bone marrow chromosomal aberration and micronucleus assay.

Impairment Of Fertility

Eszopiclone was given by oral gavage to male rats at doses up to 45 mg/kg/day from 4 weeks pre mating through mating and to female rats at doses up to 180 mg/kg/day from 2 weeks pre mating through day 7 of pregnancy. An additional study was performed in which only females were treated, up to 180 mg/kg/day. Eszopiclone decreased fertility, probably because of effects in both males and females, with no females becoming pregnant when both males and females were treated with the highest dose; the no-effect dose in both sexes was 5 mg/kg (16 times the MRHD on a mg/m^2 basis). Other effects included increased pre-implantation loss (no-effect dose 25 mg/kg), abnormal estrus cycles (no-effect dose 25 mg/kg), and decreases in sperm number and motility and increases in morphologically abnormal sperm (no-effect dose 5 mg/kg).

Pregnancy

Pregnancy Category C

Eszopiclone administered by oral gavage to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis showed no evidence of teratogenicity up to the highest doses tested (250 and 16 mg/kg/day in rats and rabbits, respectively; these doses are 800 and 100 times, respectively, the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m^2 basis). In the rat, slight reductions in

fetal weight and evidence of developmental delay were seen at maternally toxic doses of 125 and 150 mg/kg/day, but not at 62.5 mg/kg/day (200 times the MRHD on a mg/m² basis).

Eszopiclone was also administered by oral gavage to pregnant rats throughout the pregnancy and lactation periods at doses of up to 180 mg/kg/day. Increased post-implantation loss, decreased postnatal pup weights and survival, and increased pup startle response were seen at all doses; the lowest dose tested, 60 mg/kg/day, is 200 times the MRHD on a mg/m² basis. These doses did not produce significant maternal toxicity. Eszopiclone had no effects on other behavioral measures or reproductive function in the offspring.

There are no adequate and well-controlled studies of eszopiclone in pregnant women. Eszopiclone should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Labor And Delivery

LUNESTA has no established use in labor and delivery.

Nursing Mothers

It is not known whether LUNESTA is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when LUNESTA is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of eszopiclone in children below the age of 18 have not been established.

Geriatric Use

A total of 287 subjects in double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trials who received eszopiclone were 65 to 86 years of age. The overall pattern of adverse events for elderly subjects (median age = 71 years) in 2-week studies with nighttime dosing of 2 mg eszopiclone was not different from that seen in younger adults (see **ADVERSE REACTIONS**, Table 2). LUNESTA 2 mg exhibited significant reduction in sleep latency and improvement in sleep maintenance in the elderly population.

ADVERSE REACTIONS:

The premarketing development program for LUNESTA included eszopiclone exposures in patients and/or normal subjects from two different groups of studies: approximately 400 normal subjects in clinical pharmacology/pharmacokinetic studies, and approximately 1550 patients in placebo-controlled clinical effectiveness studies, corresponding to approximately 263 patient-exposure years. The conditions and duration of treatment with LUNESTA varied greatly and included (in overlapping categories) open-label and double-blind phases of studies, inpatients

and outpatients, and short-term and longer-term exposure. Adverse reactions were assessed by collecting adverse events, results of physical examinations, vital signs, weights, laboratory analyses, and ECGs.

Adverse events during exposure were obtained primarily by general inquiry and recorded by clinical investigators using terminology of their own choosing. Consequently, it is not possible to provide a meaningful estimate of the proportion of individuals experiencing adverse events without first grouping similar types of events into a smaller number of standardized event categories. In the tables and tabulations that follow, COSTART terminology has been used to classify reported adverse events.

The stated frequencies of adverse events represent the proportion of individuals who experienced, at least once, a treatment-emergent adverse event of the type listed. An event was considered treatment-emergent if it occurred for the first time or worsened while the patient was receiving therapy following baseline evaluation.

Adverse Findings Observed In Placebo-Controlled Trials

Adverse Events Resulting In Discontinuation Of Treatment

In placebo-controlled, parallel-group clinical trials in the elderly, 3.8% of 208 patients who received placebo, 2.3% of 215 patients who received 2 mg LUNESTA, and 1.4% of 72 patients who received 1 mg LUNESTA discontinued treatment due to an adverse event. In the 6-week parallel-group study in adults, no patients in the 3 mg arm discontinued because of an adverse event. In the long-term 6-month study in adult insomnia patients, 7.2% of 195 patients who received placebo and 12.8% of 593 patients who received 3 mg LUNESTA discontinued due to an adverse event. No event that resulted in discontinuation occurred at a rate of greater than 2%.

Adverse Events Observed At An Incidence Of ≥2% In Controlled Trials

Table 1 shows the incidence of treatment-emergent adverse events from a Phase 3 placebo-controlled study of LUNESTA at doses of 2 or 3 mg in non-elderly adults. Treatment duration in this trial was 44 days. The table includes only events that occurred in 2% or more of patients treated with LUNESTA 2 mg or 3 mg in which the incidence in patients treated with LUNESTA was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Table 1: Incidence (%) of Treatment-Emergent Adverse Events in a 6-Week Placebo-Controlled Study in Non-Elderly Adults with LUNESTA¹

| Adverse Event | Placebo (n=99) | LUNESTA 2 mg (n=104) | LUNESTA 3 mg (n=105) |
|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| Body as a Whole | | | |
| Headache | 13 | 21 | 17 |
| Viral Infection | 1 | 3 | 3 |
| Digestive System | | | |
| Dry Mouth | 3 | 5 | 7 |
| Dyspepsia | 4 | 4 | 5 |
| Nausea | 4 | 5 | 4 |
| Vomiting | 1 | 3 | 0 |
| Nervous System | | | |
| Anxiety | 0 | 3 | 1 |
| Confusion | 0 | 0 | 3 |
| Depression | 0 | 4 | 1 |
| Dizziness | 4 | 5 | 7 |
| Hallucinations | 0 | 1 | 3 |
| Libido Decreased | 0 | 0 | 3 |
| Nervousness | 3 | 5 | 0 |
| Somnolence | 3 | 10 | 8 |
| Respiratory System | | | |
| Infection | 3 | 5 | 10 |
| Skin and Appendages | | | |
| Rash | 1 | 3 | 4 |
| Special Senses | | | |
| Unpleasant Taste | 3 | 17 | 34 |
| Urogenital System | | | |
| Dysmenorrhea * | 0 | 3 | 0 |
| Gynecomastia ** | 0 | 3 | 0 |

¹ Events for which the LUNESTA incidence was equal to or less than placebo are not listed on the table, but included the following: abnormal dreams, accidental injury, back pain, diarrhea, flu syndrome, myalgia, pain, pharyngitis, and rhinitis.

* Gender-specific adverse event in females

** Gender-specific adverse event in males

Adverse events from Table 1 that suggest a dose-response relationship in adults include viral infection, dry mouth, dizziness, hallucinations, infection, rash, and unpleasant taste, with this relationship clearest for unpleasant taste.

Table 2 shows the incidence of treatment-emergent adverse events from combined Phase 3 placebo-controlled studies of LUNESTA at doses of 1 or 2 mg in elderly adults (ages 65-86). Treatment duration in these trials was 14 days. The table includes only events that occurred in 2% or more of patients treated with LUNESTA 1 mg or 2 mg in which the incidence in patients treated with LUNESTA was greater than the incidence in placebo-treated patients.

Table 2: Incidence (%) of Treatment-Emergent Adverse Events in Elderly Adults (Ages 65-86) in 2-Week Placebo-Controlled Trials with LUNESTA¹

| Adverse Event | Placebo (n=208) | LUNESTA 1 mg (n=72) | LUNESTA 2 mg (n=215) |
|-------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|
| Body as a Whole | | | |
| Accidental Injury | 1 | 0 | 3 |
| Headache | 14 | 15 | 13 |
| Pain | 2 | 4 | 5 |
| Digestive System | | | |
| Diarrhea | 2 | 4 | 2 |
| Dry Mouth | 2 | 3 | 7 |
| Dyspepsia | 2 | 6 | 2 |
| Nervous System | | | |
| Abnormal Dreams | 0 | 3 | 1 |
| Dizziness | 2 | 1 | 6 |
| Nervousness | 1 | 0 | 2 |
| Neuralgia | 0 | 3 | 0 |
| Skin and Appendages | | | |
| Pruritus | 1 | 4 | 1 |
| Special Senses | | | |
| Unpleasant Taste | 0 | 8 | 12 |
| Urogenital System | | | |
| Urinary Tract Infection | 0 | 3 | 0 |

¹ Events for which the LUNESTA incidence was equal to or less than placebo are not listed on the table, but included the following: abdominal pain, asthenia, nausea, rash, and somnolence.

Adverse events from Table 2 that suggest a dose-response relationship in elderly adults include pain, dry mouth, and unpleasant taste, with this relationship again clearest for unpleasant taste.

These figures cannot be used to predict the incidence of adverse events in the course of usual medical practice because patient characteristics and other factors may differ from those that prevailed in the clinical trials. Similarly, the cited frequencies cannot be compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatments, uses, and investigators. The cited figures, however, do provide the prescribing physician with some basis for estimating the relative contributions of drug and non-drug factors to the adverse event incidence rate in the population studied.

Other Events Observed During The Premarketing Evaluation Of LUNESTA

Following is a list of modified COSTART terms that reflect treatment-emergent adverse events as defined in the introduction to the **ADVERSE REACTIONS** section and reported by approximately 1550 subjects treated with LUNESTA at doses in the range of 1 to 3.5 mg/day during Phase 2 and 3 clinical trials throughout the United States and Canada. All reported events are included except those already listed in Tables 1 and 2 or elsewhere in labeling, minor events common in the general population, and events unlikely to be drug-related. Although the events reported occurred during treatment with LUNESTA, they were not necessarily caused by it.

Events are further categorized by body system and listed in order of decreasing frequency according to the following definitions: **frequent** adverse events are those that occurred on one or more occasions in at least 1/100 patients; **infrequent** adverse events are those that occurred in fewer than 1/100 patients but in at least 1/1,000 patients; **rare** adverse events are those that occurred in fewer than 1/1,000 patients. Gender-specific events are categorized based on their incidence for the appropriate gender.

Body as a Whole: **Frequent**: chest pain; **Infrequent**: allergic reaction, cellulitis, face edema, fever, halitosis, heat stroke, hernia, malaise, neck rigidity, photosensitivity.

Cardiovascular System: **Frequent**: migraine; **Infrequent**: hypertension; **Rare**: thrombophlebitis.

Digestive System: **Infrequent**: anorexia, cholelithiasis, increased appetite, melena, mouth ulceration, thirst, ulcerative stomatitis; **Rare**: colitis, dysphagia, gastritis, hepatitis, hepatomegaly, liver damage, stomach ulcer, stomatitis, tongue edema, rectal hemorrhage.

Hemic and Lymphatic System: **Infrequent**: anemia, lymphadenopathy.

Metabolic and Nutritional: **Frequent**: peripheral edema; **Infrequent**: hypercholesterolemia, weight gain, weight loss; **Rare**: dehydration, gout, hyperlipemia, hypokalemia.

Musculoskeletal System: **Infrequent**: arthritis, bursitis, joint disorder (mainly swelling, stiffness, and pain), leg cramps, myasthenia, twitching; **Rare**: arthrosis, myopathy, ptosis.

Nervous System: **Infrequent**: agitation, apathy, ataxia, emotional lability, hostility, hypertonia, hypesthesia, incoordination, insomnia, memory impairment, neurosis, nystagmus, paresthesia, reflexes decreased, thinking abnormal (mainly difficulty concentrating), vertigo; **Rare**: abnormal gait, euphoria, hyperesthesia, hypokinesia, neuritis, neuropathy, stupor, tremor.

Respiratory System: **Infrequent**: asthma, bronchitis, dyspnea, epistaxis, hiccup, laryngitis.

Skin and Appendages: **Infrequent**: acne, alopecia, contact dermatitis, dry skin, eczema, skin discoloration, sweating, urticaria; **Rare**: erythema multiforme, furunculosis, herpes zoster, hirsutism, maculopapular rash, vesiculobullous rash.

Special Senses: **Infrequent**: conjunctivitis, dry eyes, ear pain, otitis externa, otitis media, tinnitus, vestibular disorder; **Rare**: hyperacusis, iritis, mydriasis, photophobia.

Urogenital System: **Infrequent**: amenorrhea, breast engorgement, breast enlargement, breast neoplasm, breast pain, cystitis, dysuria, female lactation, hematuria, kidney calculus, kidney pain, mastitis, menorrhagia, metrorrhagia, urinary frequency, urinary incontinence, uterine hemorrhage, vaginal hemorrhage, vaginitis; **Rare**: oliguria, pyelonephritis, urethritis.

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE:**Controlled Substance Class**

LUNESTA is a Schedule IV controlled substance under the Controlled Substances Act. Other substances under the same classification are benzodiazepines and the nonbenzodiazepine hypnotics zaleplon and zolpidem. While eszopiclone is a hypnotic agent with a chemical structure unrelated to benzodiazepines, it shares some of the pharmacologic properties of the benzodiazepines.

Abuse, Dependence, And Tolerance*Abuse And Dependence*

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. Abuse is characterized by misuse of the drug for non-medical purposes, often in combination with other psychoactive substances. Physical dependence is a state of adaptation that is manifested by a specific withdrawal syndrome that can be produced by abrupt cessation, rapid dose reduction, decreasing blood level of the drug and/or administration of an antagonist. Tolerance is a state of adaptation in which exposure to a drug induces changes that result in a diminution of one or more of the drug's effects over time. Tolerance may occur to both the desired and undesired effects of drugs and may develop at different rates for different effects.

Addiction is a primary, chronic, neurobiological disease with genetic, psychosocial, and environmental factors influencing its development and manifestations. It is characterized by behaviors that include one or more of the following: impaired control over drug use, compulsive use, continued use despite harm, and craving. Drug addiction is a treatable disease, utilizing a multidisciplinary approach, but relapse is common.

In a study of abuse liability conducted in individuals with known histories of benzodiazepine abuse, eszopiclone at doses of 6 and 12 mg produced euphoric effects similar to those of diazepam 20 mg. In this study, at doses 2-fold or greater than the maximum recommended doses, a dose-related increase in reports of amnesia and hallucinations was observed for both LUNESTA and diazepam.

The clinical trial experience with LUNESTA revealed no evidence of a serious withdrawal syndrome. Nevertheless, the following adverse events included in DSM-IV criteria for uncomplicated sedative/hypnotic withdrawal were reported during clinical trials following placebo substitution occurring within 48 hours following the last LUNESTA treatment: anxiety, abnormal dreams, nausea, and upset stomach. These reported adverse events occurred at an incidence of 2% or less. Use of benzodiazepines and similar agents may lead to physical and psychological dependence. The risk of abuse and dependence increases with the dose and duration of treatment and concomitant use of other psychoactive drugs. The risk is also greater for patients who have a history of alcohol or drug abuse or history of psychiatric disorders. These patients should be under careful surveillance when receiving LUNESTA or any other hypnotic.

Tolerance

Some loss of efficacy to the hypnotic effect of benzodiazepines and benzodiazepine-like agents may develop after repeated use of these drugs for a few weeks.

No development of tolerance to any parameter of sleep measurement was observed over six months. Tolerance to the efficacy of LUNESTA 3 mg was assessed by 4-week objective and 6-week subjective measurements of time to sleep onset and sleep maintenance for LUNESTA in a placebo-controlled 44-day study, and by subjective assessments of time to sleep onset and WASO in a placebo-controlled study for 6 months.

OVERDOSAGE:

There is limited premarketing clinical experience with the effects of an overdosage of LUNESTA. In clinical trials with eszopiclone, one case of overdose with up to 36 mg of eszopiclone was reported in which the subject fully recovered. Individuals have fully recovered from racemic zopiclone overdoses up to 340 mg (56 times the maximum recommended dose of eszopiclone).

Signs And Symptoms

Signs and symptoms of overdose effects of CNS depressants can be expected to present as exaggerations of the pharmacological effects noted in preclinical testing. Impairment of consciousness ranging from somnolence to coma has been described. Rare individual instances of fatal outcomes following overdose with racemic zopiclone have been reported in European postmarketing reports, most often associated with overdose with other CNS-depressant agents.

Recommended Treatment

General symptomatic and supportive measures should be used along with immediate gastric lavage where appropriate. Intravenous fluids should be administered as needed. Flumazenil may be useful. As in all cases of drug overdose, respiration, pulse, blood pressure, and other appropriate signs should be monitored and general supportive measures employed. Hypotension and CNS depression should be monitored and treated by appropriate medical intervention. The value of dialysis in the treatment of overdosage has not been determined.

Poison Control Center

As with the management of all overdosage, the possibility of multiple drug ingestion should be considered. The physician may wish to consider contacting a poison control center for up-to-date information on the management of hypnotic drug product overdosage.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

The dose of LUNESTA should be individualized. The recommended starting dose for LUNESTA for most non-elderly adults is 2 mg immediately before bedtime. Dosing can be initiated at or raised to 3 mg if clinically indicated, since 3 mg is more effective for sleep maintenance (see **PRECAUTIONS**).

The recommended starting dose of LUNESTA for elderly patients whose primary complaint is difficulty falling asleep is 1 mg immediately before bedtime. In these patients, the dose may be increased to 2 mg if clinically indicated. For elderly patients whose primary complaint is difficulty staying asleep, the recommended dose is 2 mg immediately before bedtime (see **PRECAUTIONS**).

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 (see **Pharmacokinetics** under **CLINICAL PHARMACOLOGY**).

Special Populations

Hepatic

The starting dose of LUNESTA should be 1 mg in patients with severe hepatic impairment. LUNESTA should be used with caution in these patients.

Coadministration With CYP3A4 Inhibitors

The starting dose of LUNESTA should not exceed 1 mg in patients coadministered LUNESTA with potent CYP3A4 inhibitors. If needed, the dose can be raised to 2 mg.

HOW SUPPLIED:

LUNESTA 3 mg tablets are round, dark blue, film-coated, and identified with debossed markings of S193 on one side, and are supplied as:

NDC 63402-193-10

bottle of 100 tablets

LUNESTA 2 mg tablets are round, white, film-coated, and identified with debossed markings of S191 on one side, and are supplied as:

NDC 63402-191-10

bottle of 100 tablets

LUNESTA 1 mg tablets are round, light blue, film-coated, and identified with debossed markings of S190 on one side, and are supplied as:

NDC 63402-190-30

bottle of 30 tablets

NDC 63402-190-10

bottle of 100 tablets

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].



Manufactured for:
Sepracor Inc.
Marlborough, MA 01752 USA

For customer service, call 1-888-394-7377.
To report adverse events, call 1-877-737-7226.
For medical information, call 1-800-739-0565.

MEDICATION GUIDE
LUNESTA® (lū'-nes"-tă) Tablets, Coated C-IV
(eszopiclone)

Read the Medication Guide that comes with LUNESTA before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about LUNESTA?

After taking LUNESTA, you may get up out of bed while not being fully awake and do an activity that you do not know you are doing. The next morning, you may not remember that you did anything during the night. You have a higher chance for doing these activities if you drink alcohol or take other medicines that make you sleepy with LUNESTA. Reported activities include:

- driving a car ("sleep-driving")
- making and eating food
- talking on the phone
- having sex
- sleep-walking

Call your doctor right away if you find out that you have done any of the above activities after taking LUNESTA.

Important:

1. Take LUNESTA exactly as prescribed

- Do not take more LUNESTA than prescribed.
- Take LUNESTA right before you get in bed, not sooner.

2. Do not take LUNESTA if you:

- drink alcohol
- take other medicines that can make you sleepy. Talk to your doctor about all of your medicines. Your doctor will tell you if you can take LUNESTA with your other medicines
- cannot get a full night's sleep

What is LUNESTA?

LUNESTA is a sedative-hypnotic (sleep) medicine. LUNESTA is used in adults for the treatment of a sleep problem called insomnia. Symptoms of insomnia include:

- trouble falling asleep
- waking up often during the night

LUNESTA is not for children.

LUNESTA is a federally controlled substance (C-IV) because it can be abused or lead to dependence. Keep LUNESTA in a safe place to prevent misuse and abuse. Selling or giving away LUNESTA may harm others, and is against the law. Tell your doctor if you have ever abused or been dependent on alcohol, prescription medicines or street drugs.

Who should not take LUNESTA?

Do not take LUNESTA if you are allergic to anything in it.

See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in LUNESTA.

LUNESTA may not be right for you. Before starting LUNESTA, tell your doctor about all of your health conditions, including if you:

- have a history of depression, mental illness, or suicidal thoughts
- have a history of drug or alcohol abuse or addiction
- have liver disease
- are pregnant, planning to become pregnant, or breastfeeding

Tell your doctor about all of the medicines you take including prescription and nonprescription medicines, vitamins and herbal supplements. Medicines can interact with each other, sometimes causing serious side effects. **Do not take LUNESTA with other medicines that can make you sleepy.**

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your doctor and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take LUNESTA?

- Take LUNESTA exactly as prescribed. Do not take more LUNESTA than prescribed for you.
- **Take LUNESTA right before you get into bed.**
- Do not take LUNESTA with or right after a meal.
- **Do not take LUNESTA unless you are able to get a full night's sleep before you must be active again.**
- **Call your doctor if your insomnia worsens or is not better within 7 to 10 days.** This may mean that there is another condition causing your sleep problems.
- If you take too much LUNESTA or overdose, call your doctor or poison control center right away, or get emergency treatment.

What are the possible side effects of LUNESTA?

Possible serious side effects of LUNESTA include:

- **getting out of bed while not being fully awake and do an activity that you do not know you are doing.** (See "What is the most important information I should know about LUNESTA?)
- **abnormal thoughts and behavior.** Symptoms include more outgoing or aggressive behavior than normal, confusion, agitation, hallucinations, worsening of depression, and suicidal thoughts or actions.
- **memory loss**
- **anxiety**
- **severe allergic reactions.** Symptoms include swelling of the tongue or throat, trouble breathing, and nausea and vomiting. Get emergency medical help if you get these symptoms after taking LUNESTA.

Call your doctor right away if you have any of the above side effects or any other side effects that worry you while using LUNESTA.

The most common side effects of LUNESTA are:

- unpleasant taste in mouth, dry mouth
- drowsiness
- dizziness
- headache
- symptoms of the common cold
- You may still feel drowsy the next day after taking LUNESTA. **Do not drive or do other dangerous activities after taking LUNESTA until you feel fully awake.**

These are not all the side effects of LUNESTA. Ask your doctor or pharmacist for more information. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I Store LUNESTA?

- Store LUNESTA at room temperature, between 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Do not use LUNESTA after the expiration date.
- **Keep LUNESTA and all medicines out of reach of children.**

General Information about LUNESTA

- Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.
- Do not use LUNESTA for a condition for which it was not prescribed.
- Do not share LUNESTA with other people, even if you think they have the same symptoms that you have. It may harm them and is against the law.

This Medication Guide summarizes the most important information about LUNESTA. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about LUNESTA that is written for healthcare professionals.

- For customer service, call 1-888-394-7377.
- To report side effects, call 1-877-737-7226.
- For medical information, call 1-800-739-0565.

What are the ingredients in LUNESTA?

Active Ingredient: eszopiclone.

Inactive Ingredients: calcium phosphate, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, titanium dioxide, and triacetin.

Rx Only

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.



Manufactured for:

Sepracor Inc.

Marlborough, MA 01752 USA

January 2009
901031R05

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

| | | |
|------------------|--|--|
| 一般的の名称 | エスゾビクロン | ゾルピデム酒石酸塩 |
| 販売名 | ルネスタ | マイスリー |
| 会社名 | エーザイ株式会社 | アステラス製薬株式会社 |
| 承認年月日 | 未定 | 2000年9月22日 |
| 再評価年月日 再審査年月日 | — — | — — |
| 規制区分 | | 向精神薬、習慣性医薬：注意－習慣性あり 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること |
| 化学構造式 | | |
| 剤型・含量 | 錠 1mg 錠 2mg 錠 3mg | 錠 5mg 錠 10mg |
| 添付文書の 作成年月 | (今回申請) | 2011年9月改訂(第19版、日局第16改正対応版) |
| 効能・効果 | 不眠症 | 不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く） 〈効能・効果に関する使用上の注意〉 本剤の投与は、不眠症の原疾患を確定してから行うこと。なお、統合失調症あるいは躁うつ病に伴う不眠症には本剤の有効性は期待できない。 |
| 用法・用量 | 通常、成人にはエスゾビクロンとして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。 〈用法・用量に関する使用上の注意〉 (1)通常用量を超えて增量する場合には、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。 (2)本剤は就寝直前に服用されること。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。 (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。〔「慎重投与」「薬物動態」の項参照〕 (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（「薬物動態」の項参照）。〕 | 通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。 〈用法・用量に関する使用上の注意〉 (1)本剤に対する反応には個人差があり、また、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症等）は用量依存的にあらわれる所以、本剤を投与する場合には少量（1回5mg）から投与を開始すること。やむを得ず增量する場合は観察を十分に行なながら慎重に投与すること。ただし、10mgを超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。 (2)本剤を投与する場合、就寝の直前に服用されること。また、服用して就寝した後、患者が起床して活動を開始するまでに十分な睡眠時間がとれなかつた場合、又は睡眠途中において一時的に起床して仕事等を行つた場合などにおいて健忘があらわれたとの報告があるので、薬効が消失する前に活動を開始する可能性があるときは服用させないこと。 |

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | エスピクロン | ゾルピデム酒石酸塩 | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|-----------|---------|--|--|---------------------------------|--|------|-----------|---------|-----|---------------------------|---------------------|---------|-------------|-------------|
| 警告 | 本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症候等）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。 | 本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症候等）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。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 禁忌 | (1)本剤の成分又はスピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者 (2)重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕 (3)急性狭角角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕 | (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)重篤な肝障害のある患者〔代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3)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。〕 (4)急性狭角角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 原則禁忌 | 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕 | 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している場合〔呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)衰弱者〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。〕 (2)高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕 (3)心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。〕 (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。〕 (5)肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔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（「用法・用量に関する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与する場合には、定期的に患者の状態、症状などの異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。 (2)本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>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</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> | 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) | 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 | 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。 | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)衰弱患者〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。〕 (2)高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕 (3)心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕 (4)肝障害のある患者〔「禁忌」及び「薬物動態」の項参照〕 (5)腎障害のある患者〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (6)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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状などの異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。 (2)本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力など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。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C9、CYP1A2で代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>麻酔剤</td> <td>呼吸抑制があらわれるおるので、慎重に投与すること。</td> <td>相加的に呼吸が抑制される可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤</td> <td>相互に中枢神経抑制作用</td> <td>本剤及びこれらの薬剤は</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 麻酔剤 | 呼吸抑制があらわれるおるので、慎重に投与すること。 | 相加的に呼吸が抑制される可能性がある。 | 中枢神経抑制剤 | 相互に中枢神経抑制作用 | 本剤及びこれらの薬剤は |
| 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) | 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 | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 麻酔剤 | 呼吸抑制があらわれるおるので、慎重に投与すること。 | 相加的に呼吸が抑制される可能性がある。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中枢神経抑制剤 | 相互に中枢神経抑制作用 | 本剤及びこれらの薬剤は | | | | | | | | | | | | | | | |

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | エスゾピクロン | | | ゾルピデム酒石酸塩 | | |
|-------|--|-------------------------------|---|---------------------------|--|---|
| | 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) | を得ず投与する場合には慎重に投与すること。 | | フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 | が増強することがあるので, 慎重に投与すること。 | 中枢神経抑制作用を有する。 |
| | アルコール (飲酒) | 相互に作用を増強することがある。 | 飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。 | アルコール (飲酒) | 精神機能・知覚・運動機能等の低下が増強することがあるので, できるだけ飲酒を控えさせること。 | アルコールは GABA _A 受容体に作用すること等により中枢神経抑制作用を示すため, 併用により相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 |
| | 麻酔時 (チアミラールナトリウム, チオペンタールナトリウム等) | 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。 | リファンビシン | 本剤の血中濃度が低下し, 作用が減弱するおそれがある。 | 薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され, 本剤の代謝が促進される。 |
| | CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 (リファンビシン等) | 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) | 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。 | | | |

4.副作用

承認時までに国内並行群間比較試験でエスゾピクロンとして 1mg, 2mg 又は 3mg を投与された不眠症患者 325 例中, 副作用が報告されたのは 156 例 (48.0%) であり, 主な副作用は, 味覚異常 (36.3%), 傾眠 (3.7%) であった。また, 外国並行群間比較試験でエスゾピクロンとして 1mg, 2mg 又は 3mg を投与された原発性不眠症患者 1637 例中, 副作用が報告されたのは 819 例 (50.0%) であり, 主な副作用は, 味覚異常 (21.0%), 頭痛 (10.7%), 傾眠 (7.8%), 浮動性めまい (5.1%) であった。なお, 以下の副作用において「頻度不明」は外国試験又は自発報告で認められたものである。

(1)重大な副作用

1) ショック, アナフィラキシー様症状 (頻度不明)

ショック, アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 莖痙攣, 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。

2) 依存性 (頻度不明) 連用により薬物依存を生じがあるので, 観察を

4.副作用

総症例1,102例（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む）中, 副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は190例 (17.2%) に348件報告され, 主な副作用は, ふらつき44件 (4.0%), 眠気38件 (3.4%), 頭痛31件 (2.8%), 倦怠感31件 (2.8%), 残眠感29件 (2.6%), 悪心23件 (2.1%) 等であった。

臨床検査値の異常変動は, ALT (GPT) 上昇1.5% (12 / 778), γ-GTP上昇1.1% (8 / 702), AST (GOT) 上昇1.0% (8 / 777), LDH上昇1.0% (7 / 700) 等であった。(承認時 : 2000年9月)

(1)重大な副作用

1) 依存性, 離脱症状：連用により薬物依存（頻度不明）を生じることがあるので, 観察を十分に行い, 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, 反跳性不眠, いらいら感等の離脱症状 (0.1~5%未満) があらわれることがあるので, 投与を中止する場合には, 徐々に減量するなど慎重に行うこと。

2) 精神症状, 意識障害：せん妄 (頻度不明), 錯乱 (0.1~5%未満), 夢遊症状 (頻度不明), 幻覚, 興奮, 脱抑制 (各0.1%未満), 意識レベルの低下 (頻度不明) 等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので, 患者の状態を十分観察し, 異常が認められた場合には投与を中止すること。

3) 一過性前向性健忘, もうろう状態：一過性前向性健忘 (服薬後入眠までの出来事を覚えていない, 途中覚醒時の出来事を覚えていない) (0.1~5%未満), もうろう状態 (頻度不明) があらわれることがあるので, 服薬後は直ぐ就寝させ, 睡眠中に起こさないように注意すること。なお, 十分に覚醒しないまま, 車の運転, 食事等を行い, その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | エスピクリン | | | | | ゾルピデム酒石酸塩 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|-----------|---|------------------------------|--|-----------|------|--------|------|------|-------|----|-----------|-------------------|------------------------------|--------------------|--|--|--|---------|-----|------|----|----------------------|---------|----|--|--|---|--|--|--|----------|--------|------|-------|-----------------------------------|----|--|----|-------------|--|--|----|--|--|--|----|-----|--|--|-----|---------------|----|--|-----|----|--|--|--------------------|---------|--|--|-----|--------------|--|--|-----|-----------|--|------|
| | <p>十分に行い、慎重に投与すること。また、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。</p> <p>3) 呼吸抑制（頻度不明） 呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝機能障害 AST (GOT), ALT (GPT), 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。</p> <p>5) 精神症状、意識障害 悪夢（異常な夢）、意識レベルの低下（1%未満）、興奮（激越）、錯乱（錯乱状態）、幻覚、夢遊症狀、攻撃性、せん妄、異常行動（頻度不明）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>6) 一過性前向性健忘、もうろう状態（頻度不明） 一過性前向性健忘（中途覚醒時の出来事をおぼえていない等）、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、ゾピクリン製剤において、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>3%以上</th><th>1-3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>不安、注意力障害、異常な夢、うつ病</td><td>神経過敏、記憶障害、錯覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態</td></tr> <tr> <td>過敏症^(注)</td><td></td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒症</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>味覚異常</td><td>口渴</td><td>口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、悪心</td><td>消化不良、嘔吐</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST(GOT), ALT(GPT), Al-P, γ-GTP, ビリルビンの上昇</td><td></td></tr> </tbody> </table> | | | | | | 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 ^(注) | | | | 発疹、そう痒症 | 消化器 | 味覚異常 | 口渴 | 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(GOT), ALT(GPT), Al-P, γ -GTP, ビリルビンの上昇 | | <p>4) 呼吸抑制：呼吸抑制（頻度不明）があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, Al - Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td><td>ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚</td><td>錯視</td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td>白血球增多、白血球減少</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>ALT (GPT) 上昇, γ-GTP 上昇, AST (GOT) 上昇, LDH 上昇</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td>蛋白尿</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛</td><td>下痢</td><td></td></tr> <tr> <td>循環器</td><td>動悸</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>過敏症^(注)</td><td>発疹、そう痒症</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>骨格筋</td><td>倦怠感、疲労、下肢脱力感</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td>口渴、複視、不快感</td><td></td><td>味覚異常</td></tr> </tbody> </table> <p>注) 発現した場合には、投与を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への投与 運動失調が起こりやすい。また、副作用が発現しやすいので、少量（1回5mg）から投与を開始し、1回10mgを超えないこと。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。】 (2)授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。【母乳中へ移行することが報告されており、新生児に嗜睡を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）】</p> <p>7. 小児等への投与</p> | | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 | 精神神経系 | ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚 | 錯視 | | 血液 | 白血球增多、白血球減少 | | | 肝臓 | ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, AST (GOT) 上昇, LDH 上昇 | | | 腎臓 | 蛋白尿 | | | 消化器 | 悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛 | 下痢 | | 循環器 | 動悸 | | | 過敏症 ^(注) | 発疹、そう痒症 | | | 骨格筋 | 倦怠感、疲労、下肢脱力感 | | | その他 | 口渴、複視、不快感 | | 味覚異常 |
| | 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 ^(注) | | | | 発疹、そう痒症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 味覚異常 | 口渴 | 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(GOT), ALT(GPT), Al-P, γ -GTP, ビリルビンの上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚 | 錯視 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | 白血球增多、白血球減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, AST (GOT) 上昇, LDH 上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 蛋白尿 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛 | 下痢 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | 動悸 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 ^(注) | 発疹、そう痒症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 骨格筋 | 倦怠感、疲労、下肢脱力感 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | 口渴、複視、不快感 | | 味覚異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

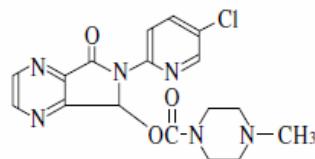
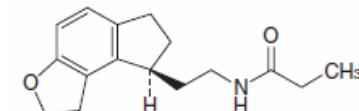
1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | エスゾピクロン | | | | ゾルピデム酒石酸塩 |
|-------|---------|--|--------------------------|-----------------------------------|---|
| | その他 | | 倦怠感, 濡疹, 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, 高血压, 末梢性浮腫 | <p>低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)</p> <p>8.過量投与</p> <p>症状：本剤単独の過量投与では、傾眠から昏睡までの意識障害が報告されているが、さらに中枢神経抑制症状、血压低下、呼吸抑制、無呼吸等の重度な症状があらわれるおそれがある。</p> <p>処置：呼吸、脈拍、血压の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。なお、本剤は血液透析では除去されない。</p> <p>9.適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10.その他の注意</p> <p>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。</p> |

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | エスピクロン | ゾルピデム酒石酸塩 |
|-------|--|-----------|
| | <p>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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10.その他の注意</p> <p>(1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静、抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。</p> <p>(2)本剤は、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー（(S)-エナンチオマー）である。ゾピクロンでは臨床用量の約 800 倍（100 mg/kg/日）をマウス、ラットに 2 年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。</p> | |

1.7 同種同効品一覧表

| | | |
|-----------|--|---|
| 一般的な名称 | ゾピクロン | ラメルテオン |
| 販売名 | アモバン | ロゼレム |
| 会社名 | サノフィ・アベンティス株式会社 | 武田薬品工業株式会社 |
| 承認年月日 | 1989年3月31日 | 2010年4月16日 |
| 再評価年月日 | — | — |
| 再審査年月日 | 1998年3月 | — |
| 規制区分 | 習慣性医薬品：注意—習慣性あり 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること | 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること |
| 化学構造式 |  |  |
| 剤型・含量 | 錠 7.5 mg 錠 10 mg | 錠 8 mg |
| 添付文書の作成年月 | 2010年9月改訂（第15版） | 2011年7月改訂（第5版） |
| 効能・効果 | ○不眠症 ○麻酔前投薬 | 不眠症における入眠困難の改善 （効能・効果に関する使用上の注意） ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患（統合失調症、うつ病等）の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。（「臨床成績」の項参照） |
| 用法・用量 | <p>1. 不眠症 通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10 mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、10 mg を超えないこと。</p> <p>2. 麻酔前投薬 通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10 mgを就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患により適宜増減するが、10 mg を超えないこと。</p> <p>（用法・用量に関する使用上の注意） (1)本剤を投与する場合、反応に個人差があるため少量（高齢者では1回3.75 mg）から投与を開始すること。また、肝障害のある患者では3.75 mgから投与を開始することが望ましい。やむを得ず增量する場合は観察を十分に行いながら慎重に投与すること。ただし、10 mg を超えないこととし、症状の改善</p> | 通常、成人にはラメルテオンとして1回8 mg を就寝前に経口投与する。 （用法・用量に関する使用上の注意） (1)本剤の投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。（「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照） (2)本剤は、就寝の直前に服用されること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。 (3)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。「薬物動態」の項参照] |

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | ゾピクロン | ラメルテオン | | | | | | |
|---|---|---|-----------|---------|---|---|---------------------------------|---|
| | に伴って減量に努めること。 (2)不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。 | | | | | | | |
| 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。 | — | | | | | | |
| 禁忌 | 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 急性狭角角膜内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕 | (1)本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 (2)高度な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照） (3)フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照） | | | | | | |
| 原則禁忌 | 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕 | — | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)衰弱者〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。] (2)高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕 (3)心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕 (4)肝障害、腎障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (5)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状等の異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。 (2)本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>3. 相互作用 本剤は主に薬物代謝酵素CYP3A4、一部CYP2C8で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> | 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) | 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。 | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)軽度から中等度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「禁忌」及び「薬物動態」の項参照） (2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (3)高度の睡眠時無呼吸症候群患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照） (4)脳に器質的障害のある患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転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。 (2)本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の要否を検討すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「臨床成績」の項参照） (3)本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等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。</p> <p>相互作用（「薬物動態」の項参照） CYP1A2が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2Cサブファミリー</p> |
| 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) | 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。 | | | | | | |

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | ゾピクロン | | | ラメルテオൺ | | |
|--|--------------------------------------|---|--|--|--|---|
| | 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) | | | 及びCYP3A4もわずかに関与している。 (1)併用禁忌（併用しないこと） | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| アルコール（飲酒） | 相互に作用を増強することがある。 | 飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。 | | 薬剤名等 フルボキサミン マレイン酸塩 (ルボックス, デプロメール) | 本剤の最高血中濃度, AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。 | 本剤の主な肝薬物代謝酵素である CYP1A2を強く阻害する。また、CYP2C9, CYP2C19及びCYP3A4に対する阻害作用の影響も考えられる。 |
| 麻酔時 | 呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。 | 本剤により呼吸抑制があらわれることがあり、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性がある。 | | | | |
| 薬物代謝酵素 CYP3A4を誘導する薬剤（リファンピシン等） | 本剤の作用を減弱させることがある。 | これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、効果の減弱を来すことがある。 | | 薬剤名等 CYP1A2阻害剤 キノロン系抗菌薬等 | 本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 | フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、他のCYP1A2阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| 薬物代謝酵素 CYP3A4を阻害する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール等） | 本剤の作用を増強させることがある。 | これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。 | | CYP2C9阻害剤 フルコナゾール (アズール系抗真菌薬) 等 | 本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 フルコナゾールとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。 | これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。 |
| | | | | CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗菌薬等 ケトコナゾール (アズール系抗真菌薬) 等 | 本剤の作用が強くあらわれる可能性がある。 ケトコナゾール（経口：国内未発売）との併用により本剤の最高血中濃度、AUCが上昇したとの報告がある。 | |
| | | | | CYP誘導剤 リファンピシン (結核治療薬) 等 | 本剤の作用が減弱する可能性がある。リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUCが低下したとの報告がある。 | CYP3A4等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。 |

4. 副作用

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

(1)重大な副作用

1)依存性（0.1%未満）…連用により薬物依存を感じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、投与の中止により、振戦、痙攣発作、不眠等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

2)呼吸抑制（0.1%未満）…呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行うこと。

3)肝機能障害（頻度不明）…黄疸、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、Al-

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | ゾピクロン | | | | | ラメルテオン | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------|--|---------------------|--|--------|---------------|-------------------------------|--|------|------|----------|--------|--|--|--|--|-------|--|--|------------------------|--|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|----|--|--|-----|---------|--|--|--|--|----|--|--|------------------------|-------|--|--|--|--|-----|------|--------|--------|---------------------|--|--|--|--|--------------------|------|--|--|----|--|--|--|--|-----|--|--|-----|--------------|--|--|--|--|
| | P 上昇, γ -GTP 上昇があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。 4)精神症状、意識障害(頻度不明)…幻覚、せん妄、錯乱、夢遊症状、悪夢、易刺激性、攻撃性、異常行動等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。 5)一過性前向性健忘、もうろう状態(0.1%未満)…一過性前向性健忘(中途覚醒時の出来事をおぼえていない等)、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。 6)アナフィラキシー様症状(頻度不明)…アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 | | | | | | アルコール (飲酒) | 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. 副作用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ラメルテオンとして4 mg, 8 mg, 16 mg 又は32 mg が投与された1,864例中の194例(10.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた(承認用量は8 mgである)。主な副作用は傾眠(3.4%), 頭痛(1.0%), 倦怠感(0.5%), 浮動性めまい(0.5%)であった。以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での市販後データ等に基づくものである。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (1)重大な副作用 アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、血管浮腫等)(頻度不明 ^{注2)})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し、適切な処置を行うこと。 注2) 外国での市販後の報告による | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (2)その他の副作用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>頻度不明</th><th>1%以上</th><th>0.1~1%未満</th><th>0.1%未満</th><th></th><th></th><th></th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST (GOT) の上昇, ALT (GPT) の上昇, AL - P の上昇</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td></td><td></td><td>蛋白尿</td><td>BUN の上昇</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td></td><td>白血球減少, ヘモグロビン減少, 赤血球減少</td><td>血小板減少</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>消化不良</td><td>口中のにがみ</td><td>口渴, 嘔気</td><td>食欲不振, 口内不快感, 胃部不快感等</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>過敏症^{注3)}</td><td>そう痒症</td><td></td><td></td><td>発疹</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>骨格筋</td><td></td><td></td><td>倦怠感</td><td>脱力感等の筋緊張低下症状</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> | | | | | | | | | | 頻度不明 | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | | | | | 精神神経系 | | | ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等 | | | | | | 肝臓 | | | AST (GOT) の上昇, ALT (GPT) の上昇, AL - P の上昇 | | | | | | 腎臓 | | | 蛋白尿 | BUN の上昇 | | | | | 血液 | | | 白血球減少, ヘモグロビン減少, 赤血球減少 | 血小板減少 | | | | | 消化器 | 消化不良 | 口中のにがみ | 口渴, 嘔気 | 食欲不振, 口内不快感, 胃部不快感等 | | | | | 過敏症 ^{注3)} | そう痒症 | | | 発疹 | | | | | 骨格筋 | | | 倦怠感 | 脱力感等の筋緊張低下症状 | | | | |
| | 頻度不明 | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | | ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | AST (GOT) の上昇, ALT (GPT) の上昇, AL - P の上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | | | 蛋白尿 | BUN の上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | | 白血球減少, ヘモグロビン減少, 赤血球減少 | 血小板減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 消化不良 | 口中のにがみ | 口渴, 嘔気 | 食欲不振, 口内不快感, 胃部不快感等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 ^{注3)} | そう痒症 | | | 発疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 骨格筋 | | | 倦怠感 | 脱力感等の筋緊張低下症状 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 注) 発現した場合には、投与を中止すること。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. 高齢者への投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | ゾピクロン | ラメルテオン |
|-------|--|--|
| | <p>5. 高齢者への投与 運動失調が起こりやすい。また、副作用が発現しやすいので、少量（1回3.75 mg）から投与を開始すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳婦への投与は避けすることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こす可能性がある。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 過量投与 症状： 本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化する可能性があり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。 処置： 呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。なお、血液透析による除去は有効ではない。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意 (1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。</p> | <p>まわると判断される場合にのみ投与すること。[ラットによる生殖試験（150 mg/kg /日以上）において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の奇形性がみられている。] (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットでは乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与 (1)徴候・症状 薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を 160 mgまで単回投与した外国臨床試験において、眼気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。 (2)処置 呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意 マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100 mg/kg /日以上及び雌マウスの300 mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250 mg/kg/日以上の群で肝腫瘍及び良性の精巣間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60 mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。</p> |

1.7 同種同効品一覧表

| 一般的名称 | ゾピクロン | ラメルテオン |
|-------|---|--------|
| | (2)臨床用量の約800倍（100 mg/kg/日）をマウス、ラットに2年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。 | |

最新の添付文書を参照すること

2011年10月作成



日本標準商品分類番号

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

不眠症治療薬

ルネスタ[®]錠 1mgルネスタ[®]錠 2mgルネスタ[®]錠 3mgLunesta[®] (案)

<エスピクリン製剤>

〔貯 法〕室温保存
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。

〔使用期限〕

〔注意〕

【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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又はジビクリンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 急性狭隔角緑内障の患者[眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。]

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

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

【組成・性状】

1. 組成

錠 1mg：本剤は、1錠中にエスピクリン 1mg を含有する白色のフィルムコート錠である。

添加物として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を含有する。

錠 2mg：本剤は、1錠中にエスピクリン 2mg を含有する淡黄色のフィルムコート錠である。

添加物として黄色三二酸化鉄、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を含有する。

錠 3mg：本剤は、1錠中にエスピクリン 3mg を含有する淡赤色のフィルムコート錠である。

添加物として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、三二酸化鉄、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を含有する。

2. 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 識別コード | 外形 | | | 性状 |
|--------------|--------------|--|---|----|-----|
| | | 表 | 裏 | 側面 | |
| ルネスタ錠 1mg | フィルム コート錠 | | | | 白色 |
| | E311 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.45 104.5 3.2 | | | |
| ルネスタ錠 2mg | フィルム コート錠 | | | | 淡黄色 |
| | E312 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.45 104.5 3.2 | | | |
| ルネスタ錠 3mg | フィルム コート錠 | | | | 淡赤色 |
| | E313 | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.45 104.5 3.2 | | | |

【効能・効果】

不眠症

【用法・用量】

通常、成人にはエスピクリンとして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。

-----<用法・用量に関連する使用上の注意>-----

- (1) 通常用量を超えて增量する場合には、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。
- (2) 本剤は就寝直前に服用されること。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。
- (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。「[慎重投与]「薬物動態」の項参照」
- (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（「薬物動態」の項参照）。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 衰弱者 [薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。]

- (2) 高齢者 「[高齢者への投与] 及び「薬物動態」の項参照]
- (3) 心障害のある患者 [血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。]
- (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。]
- (5) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者 [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 (「用法・用量に関する使用上の注意」「薬物動態」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与する場合には、定期的に患者の状態、症状など異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。
- (2) 本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 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。「[薬物動態] の項参照」

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) | 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。 |
| 中枢神經抑制剤 (フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等) | | |
| アルコール (飲酒) | 相互に作用を増強することがある。 | 飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。 |
| 麻酔時 (チアミラールナトリウム、チオペンタールナトリウム等) | 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) | 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。 |

4. 副作用

承認時までに国内並行群間比較試験でエスピクロンとして 1mg、2mg 又は 3mg を投与された不眠症患者 325 例中、副作用が報告されたのは 156 例 (48.0%)

であり、主な副作用は、味覚異常(36.3%)、傾眠(3.7%)であった。また、外国並行群間比較試験でエスピクロンとして 1mg、2mg 又は 3mg を投与された原発性不眠症患者 1637 例中、副作用が報告されたのは 819 例(50.0%)であり、主な副作用は、味覚異常(21.0%)、頭痛(10.7%)、傾眠(7.8%)、浮動性めまい(5.1%)であった。なお、以下の副作用において「頻度不明」は外国試験又は自発報告で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)**
ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **依存性 (頻度不明)** 運用により薬物依存を感じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、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。
- 3) **呼吸抑制 (頻度不明)** 呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがあるので、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。
- 4) **肝機能障害** AST (GOT)、ALT (GPT)、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。
- 5) **精神症状、意識障害** 悪夢 (異常な夢)、意識レベルの低下 (1%未満)、興奮 (激越)、錯乱 (錯乱状態)、幻覚、夢遊症状、攻撃性、せん妄、異常行動 (頻度不明) 等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 6) **一過性前向性健忘、もうろう状態 (頻度不明)** 一過性前向性健忘 (中途覚醒時の出来事をおぼえていない等)、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、ジピクロン製剤において、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

(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(注) | | | | 発疹、そう痒症 |
| 消化器 | 味覚異常 | 口渴 | 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(GOT)、ALT(GPT)、A1-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 |

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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ので1回1mgを投与することとし、增量する場合には2mgを超えないこと。[「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠等

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。]

(2)授乳婦

授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜睡を起こすおそれがある。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]

8. 過量投与

(1)徵候、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、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化するおそれがあり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。

(2)処置

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

析による除去は有効ではない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

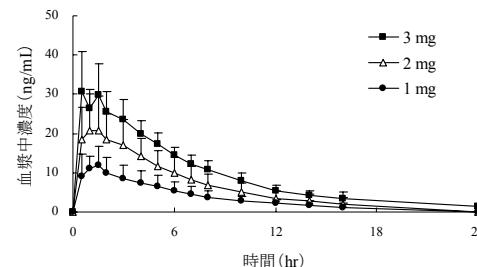
(1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静、抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

(2)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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

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日目の薬物動態パラメータを表に示した。エスピピクロンのC_{max}及びAUC_{0-last}は投与量の増加に伴い増加した。(①)



日本人健康成人男性に反復経口投与したときの初回投与時の平均血漿中濃度推移

(Mean±SD、1mg及び3mg: n=8、2mg: n=9)

反復投与時の薬物動態パラメータ

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

Mean±SD、ただし t_{max} は中央値(最小値-最大値)

AUC_{0-last} は投与時から定量が可能であった最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を示す。

1mg及び3mg: n=8、2mg: n=9

2. 食事の影響

日本人健康成人男性を対象に、本剤3mgを単回経口

投与したとき、絶食下と比較して摂食下ではエスゾピクロンの C_{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。 (②)

3. 代謝

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

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。

4. 排泄

外国人健康成人男性に ^{14}C 標識-ゾピクロン 7.5mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに、投与した放射能の 74.8% が尿中に排泄され、そのうち約 85% が投与後 24 時間までに排泄された。糞中には、15.8% が排泄された。 (③)

5. 高齢者

日本人高齢者（平均年齢 69 歳）を対象に、本剤 3mg^{注)}を 7 日間反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、健康成人と比べていずれも 32% 増加し、 $t_{1/2}$ は 64% 延長した。 (④)

6. 肝障害患者（外国人データ）

軽度、中等度及び高度の肝障害患者におけるエスゾピクロンの C_{max} は、健康成人と比べてそれぞれ 13%、29% 及び 25% 低下し、 AUC_{0-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。 (⑤)

7. 腎障害患者（外国人データ）

軽度、中等度及び高度の腎障害患者におけるエスゾピクロンの C_{max} は、健康成人と比べてそれぞれ 22%、8% 及び 25% 上昇し、 AUC_{0-inf} は 40%、28% 及び 45% 増加した。また、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 19%、24% 及び 33% 延長した。(S)-脱メチルゾピクロンの AUC_{0-inf} はそれぞれ 40%、88% 及び 127% 増加した。 (⑥)

8. 薬物相互作用（外国人データ）

(1) ケトコナゾール

健康成人に本剤 3 mg とケトコナゾール 400 mg 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本剤の C_{max} は 43% 上昇し、 AUC_{0-t} 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-t} は 12% 減少した。 (⑦)

(2) アルコール

健康成人に本剤 3.5mg^{注)}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。 (⑧)

(3) オランザピン

健康成人に本剤 3 mg とオランザピン 10 mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤の 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。 (⑨)

(4) ロラゼパム

健康成人に本剤 3 mg とロラゼパム 2 mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤の 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。 (⑩)

(5) パロキセチン

健康成人に本剤 3 mg とパロキセチン 20 mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較して本剤の 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。 (⑪)

(6) ジゴキシン

健康成人にジゴキシンを 1 日目に 0.5 mg を 2 回投与し、2~6 日目に 1 日 1 回 0.25 mg を経口投与した後、7 日目に本剤 3 mg とジゴキシン 0.25 mg を併用投与したとき、ジゴキシンの C_{max} は 12.3% 低下したが、 AUC_{0-t} は変化しなかった。 (⑫)

(7) (R,S)-ワルファリン

健康成人に本剤 3 mg 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 25 mg 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。 (⑬)

注) 承認用法・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。

【臨床成績】

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、ゾルビデム製剤 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。 (⑭)

| | プラセボ | 本剤 | | ゾルビデム |
|-------------|--------------------------|---|---|-------------------------|
| | | 2 mg | 3 mg | |
| 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

(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。 (⑮)

| | 成人 | | 高齢者 | |
|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 2 mg 群 | 3 mg 群 | 1 mg 群 | 2 mg 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) | 30.0 (2, 90) |
| 8 週 | 30.0 (5, 90) 79 例 | 20.0 (3, 120) | 22.5 (5, 150) | 30.0 (3, 90) |
| 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）

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、ゾルビデム製剤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。⁽¹⁶⁾

| 評価例数 | プラセボ | 本剤 | | ゾルビデム |
|---------------------|-------------------------|---------------------|---|--|
| | | 2 mg | 3 mg | |
| PSG によ る睡眠潜 時 | 29.0 (1.5, 143.5) | 15.5 (1.8, 99.5) | 13.1 (0.5, 91.3) $p \leq 0.0001^a)$ | 13.1 (1.0, 81.0) $p \leq 0.0001^a)$ |

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。⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

| 成人 | | プラセボ | 2 mg | 3 mg |
|---|------------------------|----------------------|---|---|
| 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 ヶ月 間、4~6 ヶ月の平 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 ヶ月 間、4~6 ヶ月の平 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 | 1 mg | 2 mg |
| 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因子とした分散分析モデル

【薬効薬理】

1. 作用機序

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)であり、ゾピクロンの薬理活性の大部分を有する製剤である。

エスゾピクロンは中枢神経系のGABA_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。⁽²²⁾⁽²³⁾

2. 動物の脳波に対する作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びモルモットにおいて、ノンレム睡眠潜時を短縮させ、ノンレム睡眠時間を延長させた。レム睡眠には明確な影響はみられなかった。⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

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。⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

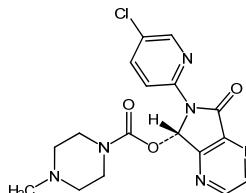
一般名：エスゾピクロン(Eszopiclone)

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： $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$

分 子 量：388.81

構 造 式：



物理化学的性状：エスゾピクロンは白色～淡黄色の

結晶性の粉末である。本品はアセトニトリル、*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。

【包 製】

| | |
|-----------|-----------------|
| ルネスタ錠 1mg | 100錠(PTP・パラ) |
| | 140錠(PTP14T×10) |
| ルネスタ錠 2mg | 100錠(PTP) |
| | 140錠(PTP14T×10) |
| | 500錠(パラ) |
| ルネスタ錠 3mg | 100錠(PTP) |
| | 140錠(PTP14T×10) |
| | 500錠(パラ) |

【主要文献】

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） (LUN-XXX)
- ②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） (LUN-XXX)
- ③社内資料：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） (LUN-XXX)
- ④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） (LUN-XXX)
- ⑤社内資料：肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（国外試験） (LUN-XXX)
- ⑥社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（国外試験） (LUN-XXX)
- ⑦社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験（外国試験） (LUN-XXX)
- ⑧社内資料：アルコールとの薬物相互作用試験（外国試験） (LUN-XXX)
- ⑨社内資料：オランザピンとの薬物間相互作用試験（外国試験） (LUN-XXX)
- ⑩社内資料：ロラゼパムとの薬物間相互作用試験（外国試験） (LUN-XXX)
- ⑪社内資料：パロキセチンとの薬物間相互作用試験（外国試験） (LUN-XXX)
- ⑫社内資料：ジゴキシンとの薬物間相互作用試験（外国試験） (LUN-XXX)
- ⑬社内資料：ワルファリンとの薬物間相互作用試験（外国試験） (LUN-XXX)
- ⑭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） (LUN-XXX)
- ⑮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） (LUN-XXX)
- ⑯社内資料：原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験（国外試験） (LUN-XXX)
- ⑰Zammit, GK. et al. : Curr. Med. Res. Opinion, **20(12)**, 1979 (2004) (LUN-XXX)
- ⑱McCall, WV. et al. : Curr. Med. Res. Opinion, **22(9)**, 1633 (2006) (LUN-XXX)
- ⑲Scharf, M. et al. : Sleep, **28(6)**, 720 (2005) (LUN-XXX)
- ⑳社内資料：原発性不眠症患者を対象とした長期投与試験（国外試験） (LUN-XXX)
- ㉑Walsh, JK. et al. : Sleep,

30(8), 959 (2007) (LUN-XXX)

㉒社内資料：GABA受容体複合体に対する結合親和性 (LUN-XXX)

㉓社内資料：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 (LUN-XXX)

㉔社内資料：マウスの脳波に対する作用 (LUN-XXX)

㉕社内資料：ラットの脳波に対する作用 (LUN-XXX)

㉖Xi, M. and Chase, M. H. : Sleep,

31, 1043 (2008)

㉗社内資料：マウスにおける鎮静作用 (LUN-XXX)

㉘社内資料：マウスにおける抗不安作用（明暗箱試験） (LUN-XXX)

㉙Carlson, J.N. et al. : Eur. J. Pharmacol., **415**, 181 (2001)

㉚社内資料：サルにおける抗不安作用（コンフリクト試験） (LUN-XXX)

㉛社内資料：サルにおける鎮静作用 (LUN-XXX)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 オ客様ホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497

提携 Sunovion Pharmaceuticals Inc.

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川14-6-10

1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

【効能・効果】

不眠症

【効能・効果の設定根拠】

本薬は、中枢神経系のイオンチャネル型 GABA 受容体（GABA_A受容体）のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA 誘発性の塩化物イオンの神経細胞内流入を増加させる。これにより GABA の効果を増強することで、催眠作用及び鎮静作用を発揮すると考えられる。GABA 受容体への結合を介した同様の作用機序を有する薬剤は、ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として広く使用されている（表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-1 既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

| 分類 | | 一般名 | 効能・効果 ^{a)} |
|------------|---------|-----------|--|
| ベンゾジアゼピン系 | 超短時間作用型 | トリアゾラム | 不眠症 |
| | | エチゾラム | 神経症、うつ病、心身症（高血圧症、胃・十二指腸潰瘍）、統合失調症における睡眠障害 |
| | 短時間作用型 | プロチゾラム | 不眠症 |
| | | 塩酸リルマザホン | 不眠症 |
| | | ロルメタゼパム | 不眠症 |
| | | ニメタゼパム | 不眠症 |
| | | フルニトラゼパム | 不眠症 |
| | 中間作用型 | エスタゾラム | 不眠症 |
| | | ニトラゼパム | 不眠症 |
| | | フルラゼパム塩酸塩 | 不眠症 |
| | | ハロキサゾラム | 不眠症 |
| | 長時間作用型 | クアゼパム | 不眠症 |
| | | ゾピクロン | 不眠症 |
| | | ゾルピデム酒石酸塩 | 不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を除く） |
| 非ベンゾジアゼピン系 | 超短時間作用型 | | |

a)睡眠障害に関するものに限る。エチゾラムは一部改変して記載。

不眠症は、DSM-IV や ICSD-2 で原発性の不眠症と二次性の不眠症に分類されている。また、不眠症の症状は、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟睡障害に分類され、入眠障害と中途覚醒を併せて訴える患者が最も多いとされる。

睡眠薬の有効性評価の基礎は睡眠導入効果と睡眠維持効果とされ、質問票や終夜睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography, PSG）を用いて睡眠パラメータを評価し、被験薬の効果を判定する。睡眠パラメータの中で、睡眠潜時は睡眠導入効果の、中途覚醒時間及び総睡眠時間は睡眠維持効果の主な指標である。

本薬は、原発性不眠症及び二次性の不眠症を対象とした外国試験で有効性及び安全性が確認され、2004年12月に米国で、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬として承認された。国内の開発では、外国試験が実施された地域と国内を比較して民族的要因の影響が小さいことから、可能な限り外国試験のデータを利用することとした。不眠症患者を対象とした国内試験として、外国人の

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

データを外挿する妥当性を評価するブリッジング試験としての用量反応試験（国内 190-126 試験）及び長期投与した際の安全性を評価する長期投与試験（国内 190-150 試験）を実施した。国内 190-126 試験の結果、外国人のデータから想定された日本人での臨床用量でプラセボに対する優越性が検証されたこと、及び日本人と外国人で用量一反応関係が類似していたことから、外国人のデータを日本人に外挿することは妥当と考えられた。したがって、外国試験を含めた臨床データパッケージを構築した。

有効性及び安全性を評価した国内及び外国試験では、非高齢者（成人、65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）の種々の不眠症患者を対象とした（表 1.8.2-2）。国内 190-126 試験、外国 190-045 試験等で対象疾患とした DSM-IV の分類の原発性不眠症は、種々の原発性の不眠症の概念を包括したものである。また、外国 190-052 試験、外国 190-054 試験、外国 190-055 試験等で対象疾患とした二次性の不眠症は、いずれも二次性の不眠症として代表的なもの（精神疾患による不眠症や身体疾患による不眠症）である。国内 190-150 試験では、原発性不眠症だけでなく精神疾患によるものを含む不眠症全般を対象とした。

表 1.8.2-2 有効性及び安全性を評価した国内及び外国試験で対象とした不眠症患者

| 不眠症 | | | |
|--|---|---|-----------------------------|
| 原発性不眠症 | | 二次性の不眠症 | |
| 非高齢者 (65 歳未満) | 高齢者 (65 歳以上) | 非高齢者 (65 歳未満) | 高齢者 (65 歳以上) |
| 国内 190-126 試験 国内 190-150 試験 ^{a)} | 国内 190-150 試験 ^{a)} | 国内 190-150 試験 ^{a)} | 国内 190-150 試験 ^{a)} |
| 外国 190-045 試験 外国 190-046 試験 外国 190-049 試験 外国 190-050 試験 | 外国 190-047 試験 外国 190-048 試験 外国 190-904 試験 | 外国 190-052 試験 ^{b)} 外国 190-054 試験 ^{c)} 外国 190-055 試験 ^{d)} 外国 190-062 試験 ^{b)} 外国 190-902 試験 ^{e)} | |

a)原発性不眠症や精神疾患による不眠症を含む不眠症全般

b)大うつ病による不眠症

c)更年期又は閉経期による不眠症

d)関節リウマチによる不眠症

e)全般性不安障害による不眠症

これらの国内及び外国試験で、睡眠導入効果の主な指標である睡眠潜時を評価し、入眠障害に対する有効性を確認した。また、睡眠維持効果の主な指標である中途覚醒時間及び総睡眠時間を評価し、中途覚醒に対する有効性を確認した。有効性を評価したプラセボ対照比較試験で、非高齢者と高齢者、原発性と二次性的いずれの不眠症でも、本薬はプラセボと比較して有意に睡眠潜時及び中途覚醒時間を短縮し、総睡眠時間を延長した。安全性についても、国内試験は非高齢者及び高齢者の不眠症患者全般で、外国試験は非高齢者の原発性及び二次性の不眠症患者並びに高齢者の原発性不眠症患者で、安全性及び忍容性が示された。

以上のように、非高齢者と高齢者の様々な不眠症を対象として、本薬の有効性及び安全性を評価した結果、代表的な症状である入眠障害及び中途覚醒に有効であることが示され、安全性及び忍容性にも問題はなかった。これらの試験結果並びに既存のベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の効能・効果を考慮し、上記の効能・効果を設定した。

1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠**【用法・用量】**

通常, 成人にはエスゾピクロンとして1回2 mgを, 高齢者には1回1 mg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3 mg, 高齢者では1回2 mgを超えないこととする。

【用法・用量の設定根拠】

外国では, 非高齢者(成人)の原発性不眠症を対象とした用量反応試験(外国190-045試験)で, 1~3 mgの範囲で用量反応性が認められ, 入眠障害及び中途覚醒に有効であった2, 3 mgが, 非高齢者での臨床用量と考えられた。また, 高齢者では非高齢者と比べてC_{max}及びAUCが増加し, t_{1/2}が延長することから, 非高齢者より低い投与量を用いることが適切であると考えられた。不眠症は一度発症すると自己増悪的に症状が固着する等, 原発性と二次性で共通した病態生理を有していることから, 外国の検証的試験では, 原発性不眠症及び二次性の不眠症を対象とし, 非高齢者には2 mg又は3 mg, 高齢者には1 mg又は2 mgの投与量で有効性及び安全性が検討された。現在, 米国で不眠症に対して承認されている投与量は, 非高齢者は2, 3 mg, 高齢者は1, 2 mgである。

国内では, 国内190-126試験で非高齢者の原発性不眠症を対象として1, 2, 3 mgの用量反応性及び有効性を評価した。また, 外国人と同様, 非高齢者と高齢者で薬物動態が異なるため, 日本人でも高齢者には非高齢者より低い投与量を用いることが適切であると考えられた。そのため, 国内190-126試験と並行して実施した国内190-150試験では, 非高齢者は2, 3 mg, 高齢者は1, 2 mgの投与量で, 不眠症全般での有効性及び安全性を評価した。

有効性を評価した国内及び外国試験での非高齢者, 高齢者の睡眠潜時の結果を, それぞれ表1.8.2-3, 表1.8.2-4に示した。また, 非高齢者, 高齢者の中途覚醒時間及び総睡眠時間の結果を, それぞれ表1.8.2-5, 表1.8.2-6に示した。

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

表 1.8.2-3 非高齢者の睡眠潜時の結果

| 試験名 | 評価期間 | 非高齢者 | | | |
|---------------|--|------|-------|--------|--------|
| | | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
| 国内 190-126 試験 | 2 日 主観的 ^{a)} | 45.0 | 32.5* | 25.0* | 20.0* |
| | 2 日 客観的 ^{b)} | 22.8 | 17.9* | 11.3* | 10.4* |
| 国内 190-150 試験 | (投与前) | | | (60.0) | (60.0) |
| | 4 週 | | | 20.0* | 20.0* |
| 外国 190-045 試験 | 2 日 主観的 ^{a)} | 47.5 | 27.5* | 25.0* | 25.0* |
| | 2 日 客観的 ^{b)} | 29.0 | 16.8* | 15.5* | 13.1* |
| 外国 190-046 試験 | 6 週 ^{c)} 主観的 ^{a)} | 46.0 | | | 25.0* |
| | 6 週 ^{c)} 客観的 ^{b)} | 29.0 | | | 13.1* |
| 外国 190-049 試験 | 4 週 ^{d)} | 52.5 | | | 31.3* |
| 外国 190-050 試験 | 4 週 ^{d)} | 52.5 | | | 28.8* |
| 外国 190-052 試験 | 1 週 | 86.6 | | | 54.6* |
| 外国 190-054 試験 | 1 週 | 44.0 | | | 28.0* |
| 外国 190-055 試験 | 1 週 | 43.8 | | | 27.0* |

中央値(分) (表 2.7.3-86 を再掲)

*: p<0.05 (vs. Placebo, 国内 190-150 試験は投与前との比較), 外国 190-055 試験は片側検定。

a)自覚的な評価によるもの

b)終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) によるもの

c)44 日間, 客観的評価は 29 日間。

d)1 カ月

表 1.8.2-4 高齢者の睡眠潜時の結果

| 試験名 | 評価期間 | 高齢者 | | |
|---------------|--------------------------|------|-------|--------|
| | | プラセボ | 1 mg | 2 mg |
| 国内 190-150 試験 | (投与前) | | | (60.0) |
| | 4 週 | | | 20.0* |
| 外国 190-047 試験 | 2 週 主観的 ^{a)} | 55.0 | | |
| | 2 週 客観的 ^{b)} | 30.4 | | |
| 外国 190-048 試験 | 2 週 | 52.0 | 35.9* | 36.2* |

中央値(分) (表 2.7.3-87 を再掲)

*: p<0.05 (vs. Placebo, 国内 190-150 試験は投与前との比較)

a)自覚的な評価によるもの

b)終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) によるもの

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

表 1.8.2-5 非高齢者の中途覚醒時間及び総睡眠時間の結果

| | 試験名 | 評価期間 | 非高齢者 | | | |
|---------------|--|--------------------------|--------|--------|---------|---------|
| | | | プラセボ | 1 mg | 2 mg | 3 mg |
| 中途覚醒時間 | 国内 190-126 試験 | 2 日 主観的 ^{a)} | 75.0 | 60.0 | 37.5* | 40.0* |
| | | 2 日 客観的 ^{b)} | 26.3 | 22.5 | 17.8* | 18.8* |
| 国内 190-150 試験 | (投与前) | | | | (45.0) | (30.0) |
| | 4 週 | | | | 10.0* | 5.0* |
| 外国 190-045 試験 | 2 日 主観的 ^{a)} | 42.5 | 35.0 | 27.5* | 28.8* | |
| | 2 日 客観的 ^{b)} | 39.0 | 35.5 | 30.5 | 25.3* | |
| 外国 190-046 試験 | 6 週 ^{c)} 主観的 ^{a)} | 45.0 | | 37.1 | 30.2* | |
| | 6 週 ^{c)} 客観的 ^{b)} | 44.1 | | 37.1 | 33.8* | |
| 外国 190-049 試験 | 4 週 ^{d)} | 36.7 | | | | 23.8* |
| 外国 190-050 試験 | 4 週 ^{d)} | 32.5 | | | | 17.5* |
| 外国 190-052 試験 | 1 週 | 48.0 | | | | 30.0* |
| 外国 190-054 試験 | 1 週 | 40.0 | | | | 22.0* |
| 外国 190-055 試験 | 1 週 | 40.0 | | | | 20.0* |
| 総睡眠時間 | 国内 190-126 試験 | 2 日 主観的 ^{a)} | 360.0 | 390.0* | 397.5* | 420.0* |
| | | 2 日 客観的 ^{b)} | 414.0 | 438.3* | 452.5* | 453.4* |
| 国内 190-150 試験 | (投与前) | | | | (300.0) | (305.0) |
| | 4 週 | | | | 360.0* | 380.0* |
| 外国 190-045 試験 | 2 日 | 375.0 | 382.5* | 412.5* | 420.0* | |
| 外国 190-046 試験 | 6 週 ^{c)} | 366.0 | | 399.0* | 406.0* | |
| 外国 190-049 試験 | 4 週 ^{d)} | 337.5 | | | | 375.0* |
| 外国 190-050 試験 | 4 週 ^{d)} | 336.8 | | | | 390.0* |
| 外国 190-052 試験 | 1 週 | 292.5 | | | | 360.0* |
| 外国 190-054 試験 | 1 週 | 355.8 | | | | 412.5* |
| 外国 190-055 試験 | 1 週 | 364.7 | | | | 402.0* |

中央値(分)

(表 2.7.3-88 を再掲)

*: p<0.05 (vs. Placebo, 国内 190-150 試験は投与前との比較), 外国 190-055 試験は片側検定。

a)自覚的な評価によるもの

b)終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) によるもの

c)44 日間, 客観的評価は 29 日間。

d)1 カ月

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

表 1.8.2-6 高齢者の中途覚醒時間及び総睡眠時間の結果

| | 試験名 | 評価期間 | 高齢者 | | |
|--------|---------------|--------------------------|-------|---------|---------|
| | | | プラセボ | 1 mg | 2 mg |
| 中途覚醒時間 | 国内 190-150 試験 | (投与前) | | (60.0) | (40.0) |
| | | 4 週 | | 20.0* | 20.0* |
| | 外国 190-047 試験 | 2 週 主観的 ^{a)} | 90.6 | | 75.0* |
| | | 2 週 客観的 ^{b)} | 91.2 | | 81.7* |
| 総睡眠時間 | 外国 190-048 試験 | 2 週 | 58.1 | 63.5 | 49.5* |
| | 国内 190-150 試験 | (投与前) | | (320.0) | (310.0) |
| | | 4 週 | | 390.0* | 390.0* |
| | 外国 190-047 試験 | 2 週 | 324.4 | | 386.9* |
| | 外国 190-048 試験 | 2 週 | 345.0 | 352.1 | 383.2* |

中央値（分）

(表 2.7.3-89 を再掲)

*: p<0.05 (vs. Placebo, 国内 190-150 試験は投与前との比較)

a)自覚的な評価によるもの

b)終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) によるもの

以上のように、非高齢者は 1, 2, 3 mg、高齢者は 1, 2 mg の投与量で、いずれの場合もプラセボと比較して有意な睡眠潜時の短縮が認められ、これは PSG による客観評価で裏付けられた。同様に、非高齢者は 3 mg、高齢者は 2 mg の投与量で、いずれの場合も中途覚醒時間及び総睡眠時間にプラセボと比較して有意な改善が認められた。一方、非高齢者は 2 mg の投与量で中途覚醒時間に、高齢者は 1 mg の投与量で中途覚醒時間又は総睡眠時間にプラセボと比較して有意な改善が認められない試験もあり、改善効果は一貫していなかった。また、非高齢者は 1 mg の投与量で、中途覚醒時間にプラセボと比較して有意な短縮が認められなかった。したがって、非高齢者は 2, 3 mg、高齢者は 1, 2 mg の投与量で入眠障害及び中途覚醒に有効であり、中途覚醒に対しては、非高齢者は 3 mg、高齢者は 2 mg でより確実な効果が期待できると考えられた。

次に、非高齢者での 2, 3 mg、高齢者での 1, 2 mg の安全性について、これらの投与量を日本人不眠症患者に長期投与した国内 190-150 試験の結果に基づいて検討した。国内 190-150 試験のいずれかの群で 2%以上発現した副作用を表 1.8.2-7、表 1.8.2-8 に示した。なお、国内 190-150 試験でみられた副作用で高度のものはなかった。

表 1.8.2-7 国内 190-150 試験の主な副作用（非高齢者）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 非高齢者 | |
|---------------------------|--------------|--------------|
| | 2 mg n=84 | 3 mg n=77 |
| 合計 | 42 (50.0) | 51 (66.2) |
| 味覚異常 | 36 (42.9) | 44 (57.1) |
| 傾眠 | 1 (1.2) | 6 (7.8) |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 2 (2.6) |
| 口渴 | 1 (1.2) | 2 (2.6) |

(表 2.7.3-90 を再掲)

数値は例数、() は安全性解析対象例数に対する発現率

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

表 1.8.2-8 国内 190-150 試験の主な副作用（高齢者）

| PT (MedDRA) ^{a)} | 高齢者 | |
|---------------------------|--------------|--------------|
| | 1 mg n=81 | 2 mg n=83 |
| 合計 | 32 (39.5) | 31 (37.3) |
| 味覚異常 | 15 (18.5) | 23 (27.7) |
| 頭痛 | 3 (3.7) | 4 (4.8) |
| 浮動性めまい | 1 (1.2) | 3 (3.6) |
| 傾眠 | 3 (3.7) | 2 (2.4) |
| 尿中血陽性 | 0 (0.0) | 2 (2.4) |
| 不眠症 | 2 (2.5) | 1 (1.2) |
| 口渴 | 3 (3.7) | 0 (0.0) |
| 口腔内不快感 | 2 (2.5) | 0 (0.0) |

(表 2.7.3-91 を再掲)

数値は例数、() は安全性解析対象例数に対する発現率

a)症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J ver.13.0 に基づき PT への読み替えを行った。

非高齢者では、副作用全般及び個々の副作用のいずれでも、2 mg 群より 3 mg 群で発現率が高かった。高齢者では、副作用全体の発現率は 1 mg 群と 2 mg 群で同程度であり、個々の副作用の発現率にも明確な違いはなかったが、本薬に特異的な副作用である味覚異常の発現率は、1 mg 群より 2 mg 群で高かった。したがって、副作用はいずれも軽度又は中等度であるものの、安全性の面では、非高齢者では 3 mg より 2 mg が、高齢者では 2 mg より 1 mg が、それぞれ好ましいと考えられた。また、国内 190-150 試験では、効果不十分で增量が必要となる症例の割合を調査するため、投与 4 週後に被験者の主観による睡眠パラメータ及び睡眠症状全般改善度に改善が認められず、增量しても安全性に問題ない場合は增量することとした。その結果、非高齢者で 2 mg から 3 mg に、高齢者で 1 mg から 2 mg に增量した被験者の割合はいずれも低く [それぞれ 8.5% (7/82 例), 5.4% (4/74 例)], 安全性の観点から增量不適とされた被験者はほとんどいなかった [それぞれ 0.0% (0/82 例), 2.7% (2/74 例)]。

以上のように、有効性の観点から、非高齢者は 2, 3 mg, 高齢者は 1, 2 mg の投与量が適切と考えられ、安全性の観点では、投与量の増加に伴って発現率が高くなる副作用もみられることがから、非高齢者は 2 mg, 高齢者は 1 mg がより好ましいと考えられた。したがって、通常、成人には 2 mg, 高齢者には 1 mg を投与することとした。しかし、国内 190-150 試験で効果不十分により增量が必要とされた被験者が少なからず存在したように、一般に患者の反応性には個体差があり、不眠症の症状や基礎疾患も様々である。非高齢者は 3 mg, 高齢者は 2 mg の投与量で、中途覚醒に対する有効性が一貫して示され、国内及び外国の長期投与試験で安全性も確立されていることから、投与量は患者の症状により適宜増減することとした。なお、通常用量を超えて增量する場合でも、有効性及び安全性が確立された投与量、すなわち、成人では 1 回 3 mg, 高齢者では 1 回 2 mg を超えないこととすることとした。

投与時期については、最高血漿中濃度到達時間が短く、薬効発現が速やかであると考えられるため、服薬後の安全性を考慮し、就寝前に投与することとした。

以上のように、上記の用法・用量を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

下表に使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|---|
| 【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。 | 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、睡眠随伴症状の報告がある。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。 |
| 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (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) 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕 (3) 急性狭角角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕 | (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でアナフィラキシー様症状が報告されているため設定した。 (2) 本剤のGABA作用増強による筋弛緩効果により症状が悪化するおそれがあるため設定した。 (3) 本剤のGABA作用増強による眼圧上昇により症状が悪化するおそれがあるため設定した。 |
| 【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕 | 本剤のGABA作用増強による呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすいため設定した。 |
| <用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 通常用量を超えて增量する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、症状の改善に伴つて減量に努めること。 (2) 本剤は就寝直前に服用されること。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。 (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。なお增量する場合には、1 | (1) 患者の症状に応じて非高齢者（成人）は3mg、高齢者は2mgに增量可能としたが、安全性を考慮し、患者の状態を観察して改善がみられる場合には減量に努めることとした。 (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、就寝直前に服用することとした。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。 (3) 外国臨床試験から、高度の肝機能障害患者では健康成人と比較して本剤の $AUC_{0-\infty}$ が80%増加するこ |

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| 回2 mgを超えないこと。「慎重投与」「薬物動態」の項参照 (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（「薬物動態」の項参照）。] | とが確認されているため設定した。また、高度の腎機能障害患者では $AUC_{0-\infty}$ が健康成人より 45% 増加することが確認されているため設定した。 (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。 |
| 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） | |
| (1) 衰弱者 [薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。] (2) 高齢者 「高齢者への投与」 及び 「薬物動態」 の項参照 (3) 心障害のある患者 [血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。] (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。] (5) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者 [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（「用法・用量に関する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）。] | (1) 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ため設定した。 (2) 「5.高齢者への投与」の項参照 (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ため設定した。 (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ため設定した。 (5) 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 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 4% 減少、5% 及び 80% 増加した。また、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 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 40%，28% 及び 45% 増加することが確認されており、作用が強くあらわれるおそれがあるため設定した。 |
| 2. 重要な基本的注意 | |
| (1) 不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与する場合には、定期的に患者の状態、症状など異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。 (2) 本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 | (1) 漫然と継続投与されることを避けるため設定した。 (2) 本剤は投与翌日の持ち越し効果が少なく、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ことがあるため、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 |

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | |
|---|---|---|
| 3. 相互作用 | よう注意することとした。 | |
| 本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） | <p>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)</p> <p>アルコール（飲酒）</p> <p>麻醉時 (チアミラールナトリウム, チオペンタールナトリウム等)</p> <p>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（リファンピシン等）</p> <p>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（イトラコナゾール等）</p> | <p>筋弛緩薬、中枢神経抑制剤</p> <p>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。本剤とその他の筋弛緩薬、中枢神経抑制剤を併用する場合には注意を要する。</p> <p>アルコール</p> <p>本剤をアルコールと併用した場合、単回投与では空間記憶能力、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。本剤とアルコールを併用する場合には注意を要する。</p> <p>麻酔時</p> <p>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物と同様に呼吸抑制作用があらわれる可能性がある。本剤を麻酔時に使用する場合には注意を要する。</p> <p>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤</p> <p>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。本剤とその他の CYP3A4 誘導薬を併用する場合には注意を要する。</p> <p>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</p> <p>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。本剤とその他の CYP3A4 阻害薬を併用する場合には注意を要する。</p> |
| 4. 副作用 | <p>承認時までに国内並行群間比較試験でエスゾピクロンとして 1 mg, 2 mg 又は 3 mg を投与された不眠症患者 325 例中、副作用が報告されたのは 156 例 (48.0%) であり、主な副作用は、味覚異常 (36.3%), 傾眠 (3.7%) であった。また、外国並行群間比較試験でエスゾピクロンとして 1 mg, 2 mg 又は 3 mg を投与された原発性不眠症患者 1637 例中、副作用が報告されたのは 819 例 (50.0%) であり、主な副作用は、味</p> <p>(1) 国内臨床試験成績、及び外国での報告に基づき、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。</p> | |

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | | | | | | | |
|---|------|-----------|-------------------|----------------------|------|-------------------|----|-----------|-------------------|----------------------|---------------------------------------|
| <p>覚異常（21.0%），頭痛（10.7%），傾眠（7.8%），浮動性めまい（5.1%）であった。なお、以下の副作用において「頻度不明」は外国試験又は自発報告で認められたものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明） ショック，アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹，血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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、慎重に投与すること。また、投与の中止により、不安，異常な夢，恶心，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。</p> <p>3) 呼吸抑制（頻度不明） 呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがあるので、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。</p> <p>4) 肝機能障害 AST (GOT), ALT (GPT), 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。</p> <p>5) 精神症状，意識障害 悪夢（異常な夢），意識レベルの低下（1%未満），興奮（激越），錯乱（錯乱状態），幻覚，夢遊症状，攻撃性，せん妄，異常行動（頻度不明）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>6) 一過性前向性健忘，もうろう状態（頻度不明） 一過性前向性健忘（中途覚醒時の出来事をおぼえていない等），もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、ゾピクリン製剤において、十分に覚醒しないまま、車の運転，食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>3%以上</th> <th>1-3%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神 神 經 系</td> <td>傾眠</td> <td>頭痛，浮動性めまい</td> <td>不安，注意力障害，異常な夢，うつ病</td> <td>神経過敏，記憶障害，錯感覚，思考異常，感</td> </tr> </tbody> </table> | | 3%以上 | 1-3%未満 | 1%未満 | 頻度不明 | 精神 神 經 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 | <p>(2) 国内臨床試験成績又は外国での報告に基づいて設定した。</p> |
| | 3%以上 | 1-3%未満 | 1%未満 | 頻度不明 | | | | | | | |
| 精神 神 經 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 | | | | | | | |

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | | | | | 設定根拠 |
|---|------|----|---|------------------------------|--|
| 過敏症 ^(注) | | | | 情不安定、錯乱状態 | |
| 消化器 | 味覚異常 | 口渴 | 口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、恶心 | 発疹、そう痒症 | |
| 肝臓 | | | AST(GOT), ALT(GPT), AL-P, γ-GTP, ビリルビンの上昇 | 消化不良、嘔吐 | |
| 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 | |
| 注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。 | | | | | |
| 5. 高齢者への投与 | | | | | |
| 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ので1回1mgを投与することとし、增量する場合には2mgを超えないこと。「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照] | | | | | 国内及び外国臨床試験から、高齢者は非高齢者と比べ、血漿中消失半減期が延長し、暴露量が増加することが確認されている。また、一般に高齢者では運動失調が起こりやすいこと及び睡眠薬の効果や副作用が発現しやすいことを考慮し、高齢者には慎重に投与することとし、用量を非高齢者より低い1mg又は2mgに設定した。 |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | | | | | |
| (1) 妊婦等 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 [妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。] (2) 授乳婦 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜睡を起こすおそれがある。] | | | | | (1) 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限ることとした。 (2) ラセミ体(ジピクリン)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、新生児に嗜睡を起こすおそれがあるため設定した。 |

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。] | 国内及び外国臨床試験で小児等に対する安全性が確立されていないことから設定した。 |
| 8. 過量投与 (1) 徴候、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、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化するおそれがあり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。 (2) 処置 呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。なお、血液透析による除去は有効ではない。 | (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、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。 (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。 |
| 9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] | 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づいて設定した。 |
| 10. その他の注意 (1) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静、抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。 (2) 本剤は、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー ((S)-エナンチオマー) である。ゾピクロンでは臨床用量の約 800 倍 (100 mg/kg/日) をマウス、ラットに 2 年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。 | 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。 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。 |

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

20■年■月■日に医薬品一般的名称届出書（登録番号[■]）を提出し、2009年12月28日付薬食審査発1228第15号にて、以下のとおり通知された。

一般的名称

英名：Eszopiclone

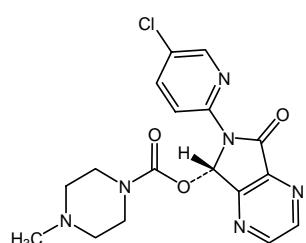
日本名：エスゾピクロン

化学名

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

日本名：4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 (5*S*)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5*H*-ピラジン-5-イルエステル

構造式



1.9.2 WHO drug information

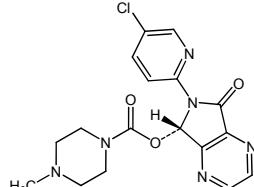
Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN) List 49, Page 115 (WHO Drug Information, Vol. 17, No. 2, 2003) に、以下のとおり収載された。

一般的名称：eszopiclone

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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | | | | | |
|--------------|---|------|-------------------|----------------|--------------------------------------|
| 化学名・別名 | 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 (5S)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル | | | | |
| 構造式 |  | | | | |
| 効能・効果 | 不眠症 | | | | |
| 用法・用量 | 通常、成人にはエスゾピクロンとして1回2mgを、高齢者には1回1mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では1回3mg、高齢者では1回2mgを超えないこととする。 | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：エスゾピクロン 製剤：ルネスタ錠 1 mg (1錠中にエスゾピクロンを1mg含有) ルネスタ錠 2 mg (1錠中にエスゾピクロンを2mg含有) ルネスタ錠 3 mg (1錠中にエスゾピクロンを3mg含有) | | | | |
| 毒性 | 急性 | | | | |
| | 動物種 | 投与経路 | 概略の致死量 (mg/kg) | | |
| | マウス | 経口 | <900 | | |
| | ラット | 静脈内 | 雄：10 雌：<25 | | |
| | イヌ | 経口 | 最大耐量: <30 | | |
| | 亜急性（投与経路：経口） | | | | |
| | 動物種 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主な所見 |
| | | | | 過剰な薬理作用を含む場合 | |
| | マウス | 1カ月 | 50, 100, 200 | <50 | 200mg/kgまで毒性学的に意義のある所見なし |
| | | 3カ月 | 50, 100, 200 | <50 | 200mg/kgまで毒性学的に意義のある所見なし |
| | ラット | 1カ月 | 50, 100, 200, 300 | <50 | 精巣上体に精子肉芽腫、甲状腺肥大、下垂体の肥大・空胞化 |
| | | 3カ月 | 25, 50, 100 | 雄<25 雌 100 | <25 精巣上体の亜急性炎症、精細管変性、精子形成障害 |
| | イヌ | 1カ月 | 2, 5, 10, 20 | 雄 2 雌 20 | <2 精巣上体に精液瘤、間質性肉芽腫性炎症、精子肉芽腫 |
| | | 3カ月 | 2.5, 10, 25 | 雄 2.5 雌 10 | <2.5 10mg/kgの雄、25mg/kgの雌で死亡、その他所見 |

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 副作用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------|-----------|---|------------------------------|------|-------|----|-----------|-------------------|------------------------------|-------------------|--|--|--|---------|-----|------|----|----------------------|---------|----|--|--|---|--|-----|--|--|-----------------------|------------------------------|----|--|--|--|--|
| <p>承認時までに国内並行群間比較試験でエスゾピクロンとして 1mg, 2mg 又は 3mg を投与された不眠症患者 325 例中、副作用が報告されたのは 156 例 (48.0%) であり、主な副作用は、味覚異常 (36.3%), 傾眠 (3.7%) であった。また、外国並行群間比較試験でエスゾピクロンとして 1mg, 2mg 又は 3mg を投与された原発性不眠症患者 1637 例中、副作用が報告されたのは 819 例 (50.0%) であり、主な副作用は、味覚異常 (21.0%), 頭痛 (10.7%), 傾眠 (7.8%), 浮動性めまい (5.1%) であった。なお、以下の副作用において「頻度不明」は外国試験又は自発報告で認められたものである。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明） ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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、慎重に投与すること。また、投与の中止により、不安、異常な夢、恶心、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。 3) 呼吸抑制（頻度不明） 呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがあるので、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。 4) 肝機能障害 AST (GOT), ALT (GPT), 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。 5) 精神症状、意識障害 悪夢（異常な夢）、意識レベルの低下 (1%未満)、興奮（激越）、錯乱（錯乱状態）、幻覚、夢遊症状、攻撃性、せん妄、異常行動（頻度不明）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。 6) 一過性前向性健忘、もうろう状態（頻度不明） 一過性前向性健忘（中途覚醒時の出来事をおぼえていない等）、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、ゾピクロン製剤において、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。 <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>3%以上</th><th>1-3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>不安、注意力障害、異常な夢、うつ病</td><td>神経過敏、記憶障害、錯覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態</td></tr> <tr> <td>過敏症^{注)}</td><td></td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒症</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>味覚異常</td><td>口渴</td><td>口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、恶心</td><td>消化不良、嘔吐</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST(GOT), ALT(GPT), Al-P, γ-GTP, ビリルビンの上昇</td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td></td><td>倦怠感、湿疹、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性</td><td>リビドー減退、筋肉痛、片頭痛、背部痛、高血圧、末梢性浮腫</td></tr> </tbody> </table> <p>注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。</p> | | 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 ^{注)} | | | | 発疹、そう痒症 | 消化器 | 味覚異常 | 口渴 | 口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、恶心 | 消化不良、嘔吐 | 肝臓 | | | AST(GOT), ALT(GPT), 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 | 会社 | | | | |
| | 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 ^{注)} | | | | 発疹、そう痒症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 味覚異常 | 口渴 | 口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、恶心 | 消化不良、嘔吐 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | AST(GOT), ALT(GPT), 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

第3部 品質に関する文書

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|----------|--|---------------------|-----|-----|-----------|
| 1 | 3.2.S.1.1 | Nomenclature 名称 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 2 | 3.2.S.1.2 | Structure 構造 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 3 | 3.2.S.1.3 | General Properties 一般特性 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 4 | 3.2.S.2.1 | Manufacturer(s) 製造業者 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 5 | 3.2.S.2.2 | Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 6 | 3.2.S.2.3 | Control of Materials 原材料の管理 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 7 | 3.2.S.2.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 8 | 3.2.S.2.5 | Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション / プロセス評価 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 9 | 3.2.S.2.6 | Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 10 | 3.2.S.3.1 | Elucidation of Structure and Other Characteristics 構造その他の特性の解明 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 11 | 3.2.S.3.2 | Impurities 不純物 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 12 | 3.2.S.4.1 | Specification 規格及び試験方法 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 13 | 3.2.S.4.2 | Analytical Procedures 試験方法(分析方法) | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 14 | 3.2.S.4.3 | Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーション | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 15 | 3.2.S.4.4 | Batch Analyses ロット分析 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 16 | 3.2.S.4.5 | Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 17 | 3.2.S.5 | Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 18 | 3.2.S.6 | Container Closure System 容器及び施栓系 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 19 | 3.2.S.7.1 | Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論 | エーザイ株式会社 | 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] 20 [REDACTED] -20 [REDACTED] | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|----------|--|--------------------------------|-------|-----|-----------|
| 20 | 3.2.S.7.2 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 21 | 3.2.S.7.3 | Stability Data 安定性データ | エーザイ株式会社 | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 22 | 3.2.P.1 | Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 23 | 3.2.P.2.1 | Components of the Drug Product 製剤成分 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 24 | 3.2.P.2.2 | Drug Product 製剤 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 25 | 3.2.P.2.3 | Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 26 | 3.2.P.2.4 | Container Closure System 容器及び施栓系 | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 27 | 3.2.P.2.5 | Microbiological Attributes 微生物学的観点からみた特徴 | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 28 | 3.2.P.2.6 | Compatibility 溶解液や使用時の容器／用具との適合性 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 29 | 3.2.P.3.1 | Manufacturer(s) 製造者 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) エーザイ株式会社 | 国内/国外 | 社内報 | 評価資料 |
| 30 | 3.2.P.3.2 | Batch Formula 製造処方 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 国内/国外 | 社内報 | 評価資料 |
| 31 | 3.2.P.3.3 | Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造工程及びプロセス・コントロール | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) エーザイ株式会社 | 国内/国外 | 社内報 | 評価資料 |
| 32 | 3.2.P.3.4 | Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 33 | 3.2.P.3.5 | Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) エーザイ株式会社 | 国内/国外 | 社内報 | 評価資料 |
| 34 | 3.2.P.4.1 | Specifications 規格及び試験方法 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 35 | 3.2.P.4.2 | Analytical Procedures 試験方法(分析方法) | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 36 | 3.2.P.4.3 | Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーション | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 37 | 3.2.P.4.4 | Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性 | エーザイ株式会社 | - | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|----------|---------------|-----------------------------|-------|-----|-----------|
| 38 | 3.2.P.4.5 | Excipients of Human or Animal Origin ヒト又は動物起源の添加剤 | エーザイ株式会社 | - | ████████ (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 39 | 3.2.P.4.6 | Novel Excipients 新規添加剤 | エーザイ株式会社 | - | ████████ (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 40 | 3.2.P.5.1 | Specification(s) 規格及び試験方法 | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 41 | 3.2.P.5.2 | Analytical Procedures 試験方法(分析方法) | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 / ████████ (米国) | 国内/国外 | 社内報 | 評価資料 |
| 42 | 3.2.P.5.3 | Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーション | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 / ████████ (米国) | 国内/国外 | 社内報 | 評価資料 |
| 43 | 3.2.P.5.4 | Batch Analyses ロット分析 | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 / ████████ (米国) | 国内/国外 | 社内報 | 評価資料 |
| 44 | 3.2.P.5.5 | Characterization of Impurities 不純物の特性 | エーザイ株式会社 | - | ████████ (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 45 | 3.2.P.5.6 | Justification of Specification(s) 規格及び試験方法の妥当性 | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 46 | 3.2.P.6 | Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質 | エーザイ株式会社 | - | ████████ (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 47 | 3.2.P.7 | Container Closure System 容器及び施栓系 | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 48 | 3.2.P.8.1 | Stability Summary and Conclusion 安定性のまとめ及び結論 | エーザイ株式会社 | 20████-20████ | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 49 | 3.2.P.8.2 | Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | エーザイ株式会社 | - | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 50 | 3.2.P.8.3 | Stability Data 安定性データ | エーザイ株式会社 | 20████-20████ | エーザイ株式会社 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|------------|---------------------------|---------------------------------|-----|--------------------------------|-----------|
| 1 | 4.2.1.1.1 | Study of IN-0254, IN-0256 and IN-0257 in Various Receptor-Binding Assays (190-410) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 2 | 4.2.1.1.2 | Study of IN-0418, IN-0419 and IN-0420 in the Central Benzodiazepine and Non-Selective Muscarinic Receptor Binding Assays (190-411) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 3 | 4.2.1.1.3 | Study of IN-0460, IN-0461 and IN-0462 in the Central Benzodiazepine and Non-Selective Muscarinic Receptor Binding Assays (190-414) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 4 | 4.2.1.1.4 | Study of Three Compounds in the Central Benzodiazepine and Non-Selective Muscarinic Receptor Binding Assays (190-420) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 5 | 4.2.1.1.5 | Study 890282: In Vitro Pharmacology: Cl- Channel-Study of IN-0615, IN-0605, IN-0692, IN-0472 and IN-0458 (190-427) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 6 | 4.2.1.1.6 | Structural Requirements for Eszopiclone and Zolpidem Binding to GABA-A Receptors Are Different (J Med Chem 2008;51(22):7243-52) | Hanson S. | 2008.10 | University of Wisconsin (米国) | 外国 | J Med Chem 2008;51(22):7243-52 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|--|------------|---|-------------------------|-----|-----|-----------|
| 7 | 4.2.1.1.7 | Cell Culture and Expression of Receptors, Radioligand Binding, Photoaffinity Labeling, and Electrophysiological Functional Assays (190-435) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (カナダ) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 8 | 4.2.1.1.8 | Potentiation of GABA Evoked Currents (190-431A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (オーストラリア) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 9 | 4.2.1.1.9 | Effects of High Concentrations of (R)-Zopiclone on GABA-Induced Currents from GABA-A Receptors expressed in <i>Xenopus</i> Oocytes (190-470) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (オーストラリア) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 10 | 4.2.1.1.10 | Molecular Studies of S-Desmethylzopiclone Action (192-400) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 11 | 4.2.1.1.11 | The Modulation of Synaptic GABA _A Receptors in the Thalamus by Eszopiclone and Zolpidem (190-451) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 12 | 4.2.1.1.12 | Potentiating Effect of Eszopiclone on GABAa Responses of Pedunculopontine Neurons (190-442) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 13 | 4.2.1.1.13 | Activity of Eszopiclone on a Rat Model that Examines Receptor Subtype Changes and Function that Shows Tolerance to Traditional GABAergic Sleep Aids (190-445) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|---|------------|---|-----------------------------------|-----|--|-----------|
| 14 | 4.2.1.1.14 | Preclinical Studies of the Effects of Hypnotics on Immune Responses to Influenza Infection (190-466) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 15 | 4.2.1.1.15 | Effects of Eszopiclone on the Activity of Arousal- and Sleep-Regulatory Neurons in the Rat Brain (190-436) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 16 | 4.2.1.1.16 | Effects of Eszopiclone and Zolpidem on Sleep and Waking States in the Adult Guinea Pig (190-469) | Xi M. | 2006.4-2007.11 Report: 2009.2 | WebSciences International (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 17 | 4.2.1.1.17 | Effects of Eszopiclone and Zolpidem on Sleep and Waking States in the Adult Guinea Pig (Sleep 2008;31(7):1043-51) | Xi M. | Published: 2008.7 | WebSciences International (米国) | 外国 | Sleep 2008;31(7) :1043-51 | 参考資料 |
| 18 | 4.2.1.1.18 | The Impact of Age on the Hypnotic Effects of Eszopiclone and Zolpidem in the Guinea Pig (190-437) | Xi M. | 2006.4-2007.11 Report: 2009.2 | WebSciences International (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 19 | 4.2.1.1.19 | The Impact of Age on the Hypnotic Effects of Eszopiclone and Zolpidem in the Guinea Pig (Psychopharmacology 2009;205:107-17) | Xi M. | Published: 2009.7 | WebSciences International (米国) | 外国 | Psychopharmacology 2009;205:1 07-17 | 参考資料 |
| 20 | 4.2.1.2.1 | Study of Zopiclone Receptor Selectivity (190-400) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|------------|---------------------------|----------------------|-----|-----|-----------|
| 21 | 4.2.1.2.2 | Study of the Effects of Zopiclone and Individual Zopiclone Enantiomers on Muscarinic Receptor Binding (190-404) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 22 | 4.2.1.2.3 | Study of IN-0472, IN-0458, IN-0520 and IN-0642 in Various Receptor Binding and Enzyme Assays (190-421) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 23 | 4.2.1.2.4 | In Vitro Pharmacology and ADME-Tox – Study of SEP-174691, SEP-174559, SEP-174692, SEP-225441, SEP-227017 and SEP-195680 (190-430) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 24 | 4.2.1.2.5 | Study of Five Compounds in the Peripheral BZD Receptor Binding Assay (192-401) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 25 | 4.2.1.2.6 | Comparing the Ability of Benzodiazepine and Non-benzodiazepine Hypnotics to Regulate GABAA Receptor Endocytosis (190-446) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 26 | 4.2.1.2.7 | Antagonism to Oxotremorine-Induced Salivation in Mice (190-403) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 27 | 4.2.1.2.8 | Mydriasis (Increased Pupil Size) in Mice (190-406) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|--|------------|---|--------------------|-----|-----|-----------|
| 28 | 4.2.1.2.9 | Mydriasis (Increased Pupil Size) in Mice (190-408) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 29 | 4.2.1.2.10 | Plasticity-Related Gene Expression during Eszopiclone-Induced Sleep (190-455) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 30 | 4.2.1.2.11 | Effect of Eszopiclone on Cortical Oscillations in Normal Rats and in a Rat Model of Schizophrenia-Relevant Cognitive Deficits (190-454) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 31 | 4.2.1.2.12 | Eszopiclone Stimulates the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in the Rat (190-441) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 32 | 4.2.1.2.13 | The Effects of Eszopiclone on Nociceptive Processing in the Adjuvant Model of Arthritis in Rats (190-434) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 33 | 4.2.1.2.14 | The effect of Eszopiclone on Brain Levels of Orexins and Sleep/Wake States in Rat Models of Insomnia (190-457) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 34 | 4.2.1.2.15 | Adult Hippocampal Neurogenesis is Enhanced by Chronic Eszopiclone Treatment in Rats (Draft report 190-444) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|--|------------|---|--------------------------------|-----|--------------------------------|-----------|
| 35 | 4.2.1.2.16 | Eszopiclone Provides Neuroprotection Against Apnea-Induced Neuronal Degeneration in the Forebrain of Adult Guinea Pigs (190-449) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 36 | 4.2.1.2.17 | Neuroprotective Effects of Eszopiclone: Electrophysiological Analysis of Hippocampal Functioning in Conjunction with Apnea-Induced Neurodegeneration (190-456) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 37 | 4.2.1.2.18 | The Sedating Antidepressant Trazodone Impairs Sleep-Dependent Cortical Plasticity (190-450) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 38 | 4.2.1.2.19 | GABA _A Receptor Subtypes, Hypnotics, and Cognition (190-458) | [REDACTED] | Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 39 | 4.2.1.2.20 | Anxiolytic Effects of Zopiclone Isomers (190-409) | [REDACTED] | Report: 19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 40 | 4.2.1.2.21 | Sedative and Anxiolytic Effects of Zopiclone's Enantiomers and Metabolite (Eur J Pharmacol 2001;415:181-9) | Carlson JN | 2001 | Albany Medical College (米国) | 外国 | Eur J Pharmacol 2001;415:181-9 | 参考資料 |
| 41 | 4.2.1.2.22 | Anti-Conflict Effects of Eszopiclone in Rhesus Monkeys (190-432) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|---|------------|---|--------------------|-----|-----|-----------|
| 42 | 4.2.1.2.23 | Sedative Effects of Zopiclone (190-402) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 43 | 4.2.1.2.24 | Behavioral Observation of Eszopiclone in Rhesus Monkeys (190-468) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 44 | 4.2.1.2.25 | Evaluation of R-, S- and R,S-Zopiclone (SEP-0227017, SEP-0225441 and SEP-0195680, respectively) on Drug Discrimination in Chlordiazepoxide- and Zolpidem-Trained Male Rats (190-467) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Sign off: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 45 | 4.2.1.2.26 | Evaluation of the Discriminative Stimulus Effects of Zopiclone and Its Metabolites in Rhesus Monkeys (190-422) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 46 | 4.2.1.3.1 | Effect of (RS)-zopiclone, (S)-zopiclone, (RS)-desmethylzopiclone and (S)-desmethylzopiclone on cloned hERG channels expressed in mammalian cells (190-424) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 47 | 4.2.1.3.2 | Effects of (RS)-Zopiclone, Eszopiclone, (RS)-Desmethylzopiclone and (S)-Desmethylzopiclone on Action Potentials in Isolated Cardiac Purkinje Fibers (190-885A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 48 | 4.2.1.3.3 | Study to Evaluate the Dose-Response Following Intravenous Administration of Zopiclone to Conscious Dogs (190-418) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|------------|---|--------------------|-----|-----|-----------|
| 49 | 4.2.1.3.4 | The Effects of SEP-174559-09 in the Irwin Test in Sprague Dawley Rats (192-407) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 50 | 4.2.1.3.5 | Effect of SEP-174559 on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells (192-406) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 51 | 4.2.1.3.6 | SEP-174559-09: Cardiovascular Effects and Toxicokinetics in Conscious, Telemetered Beagle Dogs (192-409) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 52 | 4.2.1.3.7 | The Effects of SEP-174559-09 on Respiratory Rate and Tidal Volume in Sprague Dawley Rats (192-408) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 53 | 4.2.1.4.1 | Eszopiclone Potentiates Fluoxetine-Increase in Dopamine and Serotonin Efflux in Rat Prefrontal Cortex: A Possible Mechanism for Potentiating Antidepressant Drugs (190-438) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 54 | 4.2.1.4.2 | Influence of Eszopiclone on Neurogenesis and Cell Proliferation in Adult Limbic Brain Structures (190-439) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 55 | 4.2.1.4.3 | Eszopiclone Enhances the Actions of Fluoxetine on the Survival of Newborn Neurons in the Adult Hippocampus and Blockade of Chronic Stress Effects (190-462) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] Report: 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|------------|---------------------------|--------------------|-----|-----|-----------|
| 56 | 4.2.1.4.4 | Effects on Sleep of Eszopiclone (ESZ) Alone or in Combination with Fluoxetine (FLX) in Sleep-Disturbed Rats (190-453) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

4.2.2 薬物動態試験

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|------------|--|--------------------|-----|-----|-----------|
| 1 | 4.2.2.1.1 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of (R)-(-) and (S)-(+) Zopiclone, (R)-(-) and (S)-(+) Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Mouse Plasma (190-505A2) | [REDACTED] | 19[REDACTED] (ammendment 20[REDACTED]) | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 2 | 4.2.2.1.2 | Revalidation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of (S)-(+) and (R)-(-) Zopiclone, (S)-(+) and (R)-(-) Desmethyl Zopiclone in Mouse Plasma (190-562) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 3 | 4.2.2.1.3 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of Zopiclone, Desmethyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Mouse Plasma (190-527A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED] (ammendment 20[REDACTED]) | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 4 | 4.2.2.1.4 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of Zopiclone, Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Mouse Brain Supernatant (190-522) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|---|------------|--|--------------------|-----|-----|-----------|
| 5 | 4.2.2.1.5 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of (R)-(-) and (S)-(+) Zopiclone, (R)-(-) and (S)-(+) Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Rat Plasma (190-500A1) | [REDACTED] | 19[REDACTED] (ammendment 19[REDACTED]) | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 6 | 4.2.2.1.6 | Revalidation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of (S)-(+) and (R)-(-) Zopiclone and (S)-(+) and (R)-(-) Des-Methyl Zopiclone in Rat Plasma (190-558A3) | [REDACTED] | 20[REDACTED] (ammendment 20[REDACTED]) | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 7 | 4.2.2.1.7 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of Zopiclone, Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Rat Plasma (190-560) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 8 | 4.2.2.1.8 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of Zopiclone, Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Rat Brain Homogenate (190-521) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 9 | 4.2.2.1.9 | The Determination of (R)-(-) and (S)-(+) Zopiclone, (R)-(-) and (S)-(+) Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Rabbit Plasma by LC/MS/MS (190-507) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 10 | 4.2.2.1.10 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of (R)-(-) and (S)-(+) Zopiclone, (R)-(-) and (S)-(+) Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Dog Plasma (190-501A1) | [REDACTED] | 19[REDACTED] (ammendment 19[REDACTED]) | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|--|------------|--------------|--|-----|-----|-----------|
| 11 | 4.2.2.1.11 | Re-validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of (R)-(-) and (S)-(+) Zopiclone, (R)-(-) and (S)-(+) Des-Methyl Zopiclone in Dog Plasma (190-541) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 12 | 4.2.2.1.12 | Validation of A Liquid Chromatography Method with MS-MS Detection for The Determination of Zopiclone, Des-Methyl Zopiclone and Zopiclone N-Oxide in Dog Plasma (190-519) | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 13 | 4.2.2.1.13 | Preparation of (S)-Zopiclone, [pyrazine-3,4,5,7- ¹⁴ C]-Lot 427-135-044 for Sepracor, Inc | [REDACTED] | 20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 14 | 4.2.2.2.1 | Pharmacokinetics of R.P. 27,267 Labeled with Carbon-14 in Rats Administered A Dose of 0.2 mg/kg (190-546) | [REDACTED] | 1977.5 | Institute of Biopharmacy (Rhône-Poulenc) (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 15 | 4.2.2.2.2 | Blood Distribution, Excretion and Metabolism of 27267 R.P. in Three Animal Species (Dog, Rabbit and Rat) and in Man after Administraion as a Single Oral Dose (190-555) | [REDACTED] | 1978.11 | Nicolas Grillet Center (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 16 | 4.2.2.2.3 | RP 27267 Blood Distribution, Urinary and Fecal Excretion in the Female Rabbits after the Administration of a Single Oral Dose. Additional Testing of the Teratological Study (190-549) | [REDACTED] | 1978.1 | Nicolas Grillet Center (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|------------|--------------|---|-----|-----|-----------|
| 17 | 4.2.2.2.4 | Quantitative Analysis of 27267 R.P. in Serum and Urine. Application to the Quantitative Analysis of the Product in Dog and Man after its Administration as a Single Oral Dose (190-554) | [REDACTED] | 1975.6 | Nicolas Grillet Center (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 18 | 4.2.2.2.5 | Pharmacokinetics of Carbon-14 Labeled R.P. 27,267 in Dogs Administered A Dose of 0.2 mg/kg (190-550) | [REDACTED] | 1978.2 | Nicolas Grillet Center (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 19 | 4.2.2.3.1 | Determination of the Tissue Distribution of Carbon-14 Labeled R.P. 27,267 by Autoradiography in Gestating Mice Treated with a Dose of 2 mg/kg i.v. (190-545) | [REDACTED] | 1978.7 | Institute of Biopharmacy (Rhône-Poulenc) (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 20 | 4.2.2.3.2 | Zopiclone (27,267 R.P.): The Quantitative Study of the Absorption, Distribution and Excretion of Radiolabelled Drug-derived Products in Male Beagle Dogs, each Having Received a Single Daily Dose (0.2 mg/kg/day, p.o.) of [¹⁴ C]zopiclone for 3 weeks (190-551) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (英國) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 21 | 4.2.2.4.1 | Comparison of the Metabolism of Zopiclone in 3 Animal Species (Rat, Rabbit, Dog) and in Human after Oral Administration (190-556) | [REDACTED] | 1982.4 | Institute of Biopharmacy (Rhône-Poulenc) (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 22 | 4.2.2.4.2 | In Vitro Metabolism Study of RP 27267 Using Isolated and Perfused Rat Liver (190-557) | [REDACTED] | 1983.8 | Institute of Biopharmacy (Rhône-Poulenc) (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|------------|--------|---|-----|-----|-----------|
| 23 | 4.2.2.5.1 | Additional Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-labelled 27,267 R.P. in Male Rats. Absorption, Tissue Distribution and Excretion of ¹⁴ C-27,267 R.P. Following Administration as a Single Oral Dose in Male Rats (190-547) | [REDACTED] | 1981.5 | Institute of Biopharmacy (Rhône-Poulenc) (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 24 | 4.2.2.5.2 | Additional Pharmacokinetic Study of ¹⁴ C-labelled 27,267 R.P. in Male Rats. Study of Absorption, Distribution and Excretion of ¹⁴ C- 27,267 R.P. Following 10 Repeated Daily Oral Doses in Male Rats (190-548) | [REDACTED] | 1981.7 | Institute of Biopharmacy (Rhône-Poulenc) (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

4.2.3 毒性試験

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|------------|-----------------------------|-----------------|-----|-----|-----------|
| 1 | 4.2.3.1.1 | Acute Oral Toxicity in Mice with Zopiclone (190-801) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 2 | 4.2.3.1.2 | Acute Intravenous Toxicity Study of Zopiclone in Albino Rats (190-802) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 3 | 4.2.3.1.3 | Oral Maximum Tolerated Dose (MTD) Study of (S)-Zopiclone in The Beagle Dog (190-803) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|------------|-----------------------------|----------------------|-----|-----|-----------|
| 4 | 4.2.3.2.1 | Oral MTD Determination and 7 Day Repeat Dose Toxicity Study of (S)-Zopiclone in the Mouse (190-805A1) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 5 | 4.2.3.2.2 | (S)-Zopiclone 7-Day Toxicity (Dose Confirmation) Study by Oral Route (Gavage) in C57BL Mice (190-881) | [REDACTED] | 20 [REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 6 | 4.2.3.2.3 | 4 Week Oral Toxicity Study of (S)-zopiclone in the Mouse (190-813) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 7 | 4.2.3.2.4 | A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of (s)-zopiclone in Mice with One-Month Recovery (190-819A1) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 8 | 4.2.3.2.5 | Four Week Oral Toxicity Study of (S)-zopiclone in the Rat (190-804) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (英國) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 9 | 4.2.3.2.6 | A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of (S)-zopiclone in Rats with a One-Month Recovery (190-818A1) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 10 | 4.2.3.2.7 | Eighteen Month Oral Toxicity Study in Rats (190-831F) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-------------|---|------------|---------------------------|--------------------|-----|-----|-----------|
| 11 | 4.2.3.2.8 | Oral (Gavage) Rabbit Maximum Tolerated Dose (MTD) Study of (S)-zopiclone (190-807) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 12 | 4.2.3.2.9 | Oral Maximum Tolerated Dose (MTD) and Repeat Dose Study of (S)-zopiclone in the Beagle Dog (190-806) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 13 | 4.2.3.2.10 | Four Week Oral Toxicity Study of (S)-zopiclone in the Dog (190-810) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 14 | 4.2.3.2.11 | A 3-Month Oral (Capsule) Toxicity Study of (S)-zopiclone in Dogs with 1-Month Recovery (190-817A2) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 15 | 4.2.3.2.12 | One Year Oral Toxicity Study in Dogs (190-832) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 16 | 4.2.3.3.1.1 | Bacterial Reverse Mutation Test of Zopiclone (190-811) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 17 | 4.2.3.3.1.2 | L5178Y TK ^{+/-} Mouse Lymphoma forward Mutation Assay with A Confirmatory Assay with (RS)-zopiclone, (R)-zopiclone and (S)-zopiclone (190-816A1) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-------------|---|------------|---------------------------|----------------------|-----|-----|-----------|
| 18 | 4.2.3.3.1.3 | In Vitro Mammalian Cell Cytogenetic Test of Zopiclone in Chinese Hamster Ovary Cells (190-808) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 19 | 4.2.3.3.1.4 | Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells with (RS)-zopiclone, (R)-zopiclone and (S)-zopiclone (190-815A1) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 20 | 4.2.3.3.2.1 | In vivo Mouse Micronucleus Assay with (RS)-zopiclone, (R)-zopiclone, (S)-zopiclone (190-820A1) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 21 | 4.2.3.3.2.2 | Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with SEP-174559 and (S) Zopiclone Using Mammalian Cells In Vivo (192-816) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 22 | 4.2.3.4.1.1 | A 24-Month Oral (Gavage) Oncogenicity Study of Eszopiclone in Mice (190-830A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 23 | 4.2.3.4.1.2 | A 24-Month Oral (Gavage) Oncogenicity Study of Eszopiclone in Rats (190-823A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 24 | 4.2.3.4.2.1 | Potential Tumorigenic Effects in p53 ^{+/-} Transgenic Mice (190-838) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-------------|--|------------|---------------------------|--------------------|-----|-----|-----------|
| 25 | 4.2.3.4.3.1 | Oncogenicity Study in Mice (2 Year Dietary) (190-834) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 26 | 4.2.3.4.3.2 | Zopiclone: Investigation of Factors Affecting the Development of Tumors of the Subcutis in Male B6C3F1 Mice Receiving Zopiclone in the Diet for Two Years (190-844) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 27 | 4.2.3.4.3.3 | Zopiclone (27 267 R.P.): 105-Week Oncogenicity Study in Dietary Administration to CD Rats (190-833) | [REDACTED] | 19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 28 | 4.2.3.5.1.1 | A Study of The Effects of (S)-zopiclone on Fertility And Early Embryonic Development to Implantation in Rats (190-827) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 29 | 4.2.3.5.1.2 | A Study of The Effects of Eszopiclone on Fertility And Early Embryonic development to Implantation in Female Rats (190-835) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 30 | 4.2.3.5.1.3 | Fertility Study of (S)-Desmethylzopiclone in Male Rats (192-825) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 31 | 4.2.3.5.2.1 | Oral Rat Developmental Toxicity Dose Ranging Study of (S)-zopiclone (190-812) | [REDACTED] | 19[REDACTED]-19[REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-------------|--|------------|-----------------------------|--------------------|-----|-----|-----------|
| 32 | 4.2.3.5.2.2 | A Study of The Effects on (S)-zopiclone on Embryo/fetal Development in Rats (Seg II Rat Study) (190-821) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 33 | 4.2.3.5.2.3 | Oral Rabbit Developmental Toxicity Dose Ranging Study of (S)-zopiclone (190-809) | [REDACTED] | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] (英国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 34 | 4.2.3.5.2.4 | A Study of The Effects of (S)-zopiclone on Embryo/fetal Development in Rabbits (Segment II Rabbit Study) (190-822) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 35 | 4.2.3.5.3.1 | Study of The Effect of (S)-zopiclone on Pre-and Postnatal Development, Including Maternal Function in The Rat (190-828) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 36 | 4.2.3.5.4.1 | An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study of Eszopiclone in Juvenile Rats (190-889) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 37 | 4.2.3.5.4.2 | An Oral (Gavage) Toxicity Study of Eszopiclone in Juvenile Rats (190-890F) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 38 | 4.2.3.5.4.3 | A Dose Range-Finding Oral (Capsule) Toxicity Study of Eszopiclone in Juvenile Beagle Dogs (190-888) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-------------|---|------------|-----------------------------|--------------------|-----|-----|-----------|
| 39 | 4.2.3.5.4.4 | A Five-Month Oral (Capsule) Repeated-Dose Toxicity Study of Eszopiclone in Juvenile Beagle Dogs with a Two-Month Recovery (190-891F) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 40 | 4.2.3.6.1 | Skin Sensitization Study of (S)-Zopiclone (Eszopiclone) in Albino Guinea Pigs (Magnusson and Kligman Maximization Technique) (190-868) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 41 | 4.2.3.7.3.1 | A 28-Day Oral (Gavage) Endocrine Function Study of Eszopiclone and (R,S)-Zopiclone in Male Rats. (190-837A1) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 42 | 4.2.3.7.3.2 | An Endocrine Function Study of (RS)-Zopiclone, Eszopiclone, Zolpidem and Zaleplon following Single-Day and/or Three-Day Oral Exposure in Ovariectomized Female Rats (190-884F) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 43 | 4.2.3.7.3.3 | A Uterotrophic Assay of (RS)-Zopiclone and Eszopiclone Administered Orally in Ovariectomized Rats (190-883) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 44 | 4.2.3.7.3.4 | An Endocrine Function Study of (R)-Zopiclone, (RS)-Zopiclone, Eszopiclone, and (S)-Desmethylzopiclone Following Single-Day Oral Exposure in Ovariectomized Female Rats (190-886) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 45 | 4.2.3.7.3.5 | Evaluation of Reproductive Senescence in Rats Following Chronic Oral Administration of Eszopiclone (190-882F) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-------------|--|-------------------|---------------------------|--|-----|---------------------------------------|-----------|
| 46 | 4.2.3.7.4.1 | Zopiclone (RP 27267), Unlike Benzodiazepines, Does Not Induce Physical Dependence After i.p. Administration in Mice (190-423) | [REDACTED] | 1990.3(報告書作成日) | Rhone-Poulenc Sante (フランス) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 47 | 4.2.3.7.4.2 | A rapid screening method for the assessment of benzodiazepine receptor-related physical dependence in mice. Evaluation of benzodiazepine-related agonists and partial agonists. (J Pharmacol Methods 1991;26:1-5.) | VonVoigtlander PF | Published:1991 | Upjohn Company (米国) | 外国 | J Pharmacol Methods 1991;26:1-5 | 参考資料 |
| 48 | 4.2.3.7.4.3 | Dependence potential of zopiclone studied in monkeys. (Pharmacology 1983;17(Suppl 2):216-27.) | Yanagita T | Published:1983 | Preclinical Research Laboratories, Central Institute for Experimental Animals (日本) | 外国 | Pharmacology 1983;17 (Suppl 2):216-27 | 参考資料 |
| 49 | 4.2.3.7.5.1 | SEP-174559 7-Day Toxicity (Dose Confirmation) Study by Oral Route (Gavage) in C57BL Mice (192-823) | [REDACTED] | 20[REDACTED](報告書作成日) | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 50 | 4.2.3.7.5.2 | A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of (S)-Desmethyl-Zopiclone in Mice (192-802A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 51 | 4.2.3.7.5.3 | 13-Week Toxicity/Toxicokinetic Study by Oral Route (Gavage) Followed by an 8-Week Treatment-Free Period in Mice (192-815F) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 52 | 4.2.3.7.5.4 | A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of (S)-Desmethyl-Zopiclone in Rats (192-803A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|--------------|--|------------|---------------------------|------------------------------------|-----|-----|-----------|
| 53 | 4.2.3.7.5.5 | A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity/Toxicokinetic Study of SEP-174559 in Rats with A 70 Day Recovery (192-804) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 54 | 4.2.3.7.5.6 | A Dose Range-Finding Study of (S)-Desmethylzopiclone in Dogs (192-800A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 55 | 4.2.3.7.5.7 | A 28-Day Oral (Capsule) Toxicity Study of (S)-Desmethylzopiclone in Dogs (192-808) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 56 | 4.2.3.7.5.8 | A Three Month Oral (capsule) Toxicity/Toxicokinetic Study of SEP-174559 in Dogs with an 8-week recovery period (192-809A2) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] (イタリア) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 57 | 4.2.3.7.5.9 | Bacterial Reverse Mutation Assay with An Independent Repeat Assay (192-807) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 58 | 4.2.3.7.5.10 | In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (192-805) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 58 | 4.2.3.7.5.11 | In Vitro Chromosome Aberration Test in Human Peripheral Blood Lymphocytes with (S)-Desmethylzopiclone (192-810) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|--------------|---|------------|---------------------------|----------------------|-----|-----|-----------|
| 60 | 4.2.3.7.5.12 | ³² P-Postlabeling Analysis of DNA Adducts in Calf Thymus DNA Incubated in Vitro with SEP-174559 (192-818A1) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 61 | 4.2.3.7.5.13 | In Vivo Cytogenetics Assay (192-806) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 62 | 4.2.3.7.5.14 | 26-Week Oral (Gavage) Carcinogenicity and Chronic Toxicity Study Of SEP-174559 in p53 ^{+/−} Transgenic Mice (192-821) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 63 | 4.2.3.7.5.15 | The Effects of (S)-Desmethylzopiclone on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats (192-824) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 64 | 4.2.3.7.5.16 | A Dose Range-Finding Study of The Effects of SEP-174559 on Embryo/Fetal Development in Rats (192-811) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 65 | 4.2.3.7.5.17 | A Study of The Effects of SEP-174559 on Embryo/Fetal Development in Rats (192-812) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 66 | 4.2.3.7.5.18 | A Dose Range-Finding Study of The Effects of SEP-174559 on Embryo/Fetal Development in Rabbits (192-813) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|--------------|--|------------|-----------------------------|----------------------|-----|-----|-----------|
| 67 | 4.2.3.7.5.19 | A Study of The Effects of SEP-174559 on Embryo/Fetal Development in Rabbits (192-814) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 68 | 4.2.3.7.5.20 | Skin Sensitization Study of (S)-Desmethylzopiclone-L-TA in Albino Guinea Pigs (Magnusson and Kligman Maximization Technique) (192-820) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 69 | 4.2.3.7.6.1 | Evaluation of A Potential Eszopiclone Impurity with A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats (190-863) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 70 | 4.2.3.7.6.2 | Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with Eszopiclone with Three Product Impurities (190-865A1) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 71 | 4.2.3.7.6.3 | L5178Y TK ^{+/} - Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay with Eszopiclone with Three Product Impurities (190-864A2) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 72 | 4.2.3.7.6.4 | A Qualification Study of The Effects of Potential Eszopiclone Impurities on Embryo/Fetal Development in Rats (190-871) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 73 | 4.2.3.7.7.1 | Toxicokinetic study in C57BL mice after oral administration for 13-weeks (192-525) | [REDACTED] | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] (フランス) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-------------|--|------------|---------------------------|--------------------|-----|-----|-----------|
| 74 | 4.2.3.7.7.2 | A 3-month dietary admix pharmacokinetic study of (R,S)-zopiclone in mice and rats (190-510) | [REDACTED] | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

4.3 参考文献

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル |
|----|------------|---|
| 1 | 4.3.2.4.1 | Ueki S, Watanabe S, Yamamoto T, Kataoka Y, Shibata S, Shibata K, et al. Behavioral and electroencephalographic effects of zopiclone, a cyclopyrrolone derivative. <i>Jpn J Pharmacol</i> 1987;43:309-26. |
| 2 | 4.3.2.4.2 | Ueki S. Behavioral pharmacology of zopiclone. <i>Sleep</i> 1987;10 Suppl 1:1-6. |
| 3 | 4.3.2.4.3 | Liu HJ, Sato K, Shih HC, Shibuya T, Kawamoto H, Kitagawa H. Pharmacologic studies of central action of zopiclone: effects on locomotor activity and brain monoamines in rats. <i>Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol</i> 1985;23:121-8. |
| 4 | 4.3.2.4.4 | Umemura T, Yamaguchi K, Watanabe M, Esaki K, Kawamoto H, Yanagita T. Influence of zopiclone on male reproductivity in rats. <i>Res Comm Chem Pathol Pharmacol</i> 1987;56(2):165-84. |
| 5 | 4.3.2.4.5 | Esaki K, Umemura T, Yamaguchi K, Takada K, Yanagita T. Reproduction studies on zopiclone in rats, IV. Study by drug administration in the peripartum and nursing periods. <i>Preclin Rep Cent Inst Exp Anim</i> , 1983;9(2):145-56. |
| 6 | 4.3.2.4.6 | Esaki K, Umemura T, Yamaguchi K, Takada K, Yanagita T. Reproduction studies on zopiclone in rats, III. Study by drug administration in the organogenesis periods. <i>Preclin Rep Cent Inst Exp Anim</i> , 1983;9(2):127-44 |
| 7 | 4.3.2.4.7 | Smith AJ, Alder L, Silk J, Adkins C, Fletcher AE, Scales T, et al. Effect of a Subunit on Allosteric Modulation of Ion Channel Function in Stably Expressed Human Recombinant gamma-Aminobutyric AcidA Receptors Determined Using ³⁶ Cl Ion Flux. <i>Mol Pharmacol</i> 2001;59:1106-18. |
| 8 | 4.3.2.4.8 | Alexandre C, Dordal A, Aixendri R, Guzman A, Hamon M, Adrien J. Sleep-stabilizing effects of E-6199, compared to zopiclone, zolpidem and THIP in mice. <i>Sleep</i> 2008;31(2):259-70. |
| 9 | 4.3.2.4.9 | Yoshimoto M, Higuchi H, Kamata M, Yoshida K, Shimizu T, Hishikawa Y. The effects of benzodiazepine (triazolam), cyclopyrrolone (zopiclone) and imidazopyridine (zolpidem) hypnotics on the frequency of hippocampal theta activity and sleep structure in rats. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 1999;9:29-35. |
| 10 | 4.3.2.4.10 | Tokunaga T, Morishita H, Kushiki K, Abe M, Matsuki J, Inoue T, et al. Pharmacodynamic effects of the sleep inducer zopiclone. <i>Arzneimittelforschung</i> 1987;37:1340-45. |
| 11 | 4.3.2.4.11 | Gaillot J, Heusse D, Houghton GW, Marc Aurele J, Dreyfus JF. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. <i>Pharmacology</i> 1983;27 Suppl 2:76-91. |
| 12 | 4.3.2.4.12 | Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O, Beaune P, Funck-Brentano C, Jaillon P. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. <i>Drug Metab Dispos</i> 1999;27:1068-73. |
| 13 | 4.3.2.4.13 | Tornio A, Neuvonen PJ, Backman JT. The CYP2C8 inhibitor gemfibrozil does not increase the plasma concentrations of zopiclone. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2006;62:645-51. |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル |
|----|-------------|--|
| 14 | 4.3.2.4.14 | Aranko K, Luurila H, Backman JT, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1994;38:363-7. |
| 15 | 4.3.2.4.15 | Jalava KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1996;51:331-4. |
| 16 | 4.3.2.4.16 | Alderman CP, Gebauer MG, Gilbert AL, Condon JT. Possible Interaction of Zopiclone and Nefazodone. <i>Annal Pharmacother</i> 2001;35:1378-80. |
| 17 | 4.3.2.4.17 | Villikka K, Kivistö K, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1997;43:471-4. |
| 18 | 4.3.2.4.18 | Fernandez C, Maradeix V, Gimenez F, Thuillier A, Farinotti R. Pharmacokinetics of zopiclone and its enantiomers in caucasian young healthy volunteers. <i>Drug Metab Dispos</i> 1993;21:1125-8. |
| 19 | 4.3.2.6.1.1 | Mohler H. GABA _A receptor diversity and pharmacology. <i>Cell Tissue Res</i> 2006;326:505-16. |
| 20 | 4.3.2.6.1.2 | Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. <i>Trends Neurosci</i> 2001;24:726-31. |
| 21 | 4.3.2.6.1.3 | Winsky-Sommerer R. Role of GABA _A receptors in the physiology and pharmacology of sleep. <i>Eur J Neurosci</i> 2009;29:1779-94. |
| 22 | 4.3.2.6.2.1 | Blanchard JC, Boireau A, Julou L. Brain receptors and zopiclone. <i>Pharmacol</i> 1983;27(suppl 2):59-69 |
| 23 | 4.3.2.6.2.2 | Trifiletti RR, Snyder SH. Anxiolytic cyclopyrrolones zopiclone and suriclone bind to a novel site linked allosterically to benzodiazepine receptors. <i>Mol Pharmacol</i> 1984;26:458-69. |
| 24 | 4.3.2.6.2.3 | Julou L, Bardone MC, Blanchard JC, Garret C, Stutzmann JM. Pharmacological Studies on Zopiclone. <i>Pharmacology</i> 1983;27:46-58. |
| 25 | 4.3.2.6.2.4 | Gauthier P, Arnaud C, Stutzmann JM, Gottesmann C. Influence of zopiclone, a new generation hypnotic, on the intermediate stage and paradoxical sleep in the rat. <i>Psychopharmacol</i> 1997;130:139-43. |
| 26 | 4.3.2.6.2.5 | Stutzmann JM, Piot O, Rebaud M, Doble A, Blanchard JC. Pharmacological properties and mechanism of action of the cyclopyrrolones. <i>L'Encephale</i> 1992;XVIII:393-400. |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル |
|----|-------------|--|
| 27 | 4.3.2.6.2.6 | Candenas ML, Devillier P, Naline E, Advenier C. Influence of diazepam, alpidem, zolpidem and zopiclone, on the response to adenosine of the guinea pig isolated trachea. Fundam Clin Pharmacol 1991;5:1-10. |
| 28 | 4.3.2.6.2.7 | Devillier P, Candenas ML, Naline E, Advenier C. Influence of benzodiazepines on the response of the guinea-pig isolated trachea to the contractile action of adenosine. Eur J Pharmacol 1992;214:67-74. |
| 29 | 4.3.2.6.4.1 | Fernandez C, Alet P, Davrinche C, Adrien J, Thuillier A, Farinotti R et al. Stereoselective distribution and stereoconversion of zopiclone enantiomers in plasma and brain tissues in rats. J Phram Phamacol 2002;54:335-40. |
| 30 | 4.3.2.6.4.2 | Fernandez C, Gimenez F, Thuillier A, Farinotti R. Stereoselective binding of zopiclone to human plasma proteins. Chirality 1999;11:129-32. |
| 31 | 4.3.2.6.4.3 | Kuitunen T, Mattila M J, Seppälä T, Aranko K, Mattila M.E. Actions of zopiclone and carbamazepine, alone and in combination, on human skilled performance in laboratory and clinical tests. Br J Clin Pharmacol. 1990;30:453-61. |
| 32 | 4.3.2.6.4.4 | Caille G, Du Souich P, Spenard J, Lacasse Y, Vezina M. Pharmacokinetic and clinical parameters of zopiclone and trimipramine when administered simultaneously to volunteers. Biopharm Drug Dispos. 1984;5:117-25. |
| 33 | 4.3.2.6.4.5 | Cazali N, Tran A, Treluyer JM, Rey E, d'Athis P, Vincent J, et al. Inhibitory effect of stiripentol on carbamazepine and saquinavir metabolism in human. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:526-36. |

第5部 臨床試験報告書

試験報告書

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|---------------|---------------------------|-----------------------|-----|-----|-----------|
| 1 | 5.3.1.2.1 | Open-label study of the relative bioavailability of two formulations of (s)-zopiclone and imovane in healthy subjects (190-010) | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 2 | 5.3.1.2.2 | Open-label study of the relative bioavailities of 2 mg and 3 mg clinical service and intended for market formulations of (s)-zopiclone (190-011) | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 2 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 3 | 5.3.1.2.3 | Selection of Reference Formulations of Eszopiclone Tablets and Lunesta for Bioequivalence Study | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | エーザイ株式会社及び株式会社サンプラネット | 国内 | 社内報 | 参考資料 |
| 4 | 5.3.1.2.4 | Comparison of Dissolution Profiles among Eszopiclone 1.0 mg Tablet, 2.0 mg Tablet and 3.0 mg Tablet | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | エーザイ株式会社及び株式会社サンプラネット | 国内 | 社内報 | 参考資料 |
| 5 | 5.3.1.2.5 | Comparison of Dissolution Profiles between Lunesta 3 mg and Eszopiclone 3.0 mg Tablet | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | エーザイ株式会社及び株式会社サンプラネット | 国内 | 社内報 | 参考資料 |
| 6 | 5.3.1.2.6 | Validation Study on Dissolution Test Method Used for Bioequivalence Studies | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | エーザイ株式会社及び株式会社サンプラネット | 国内 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|----------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----|-----|-----------|
| 7 | 5.3.1.2.7 | Selection of pH for the Diluted MacIlvaine's Buffer Used for Bioequivalence Study on Eszopiclone Tablets and Lunesta | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | エーザイ株式会社及び株式会社サン・プラネット | 国内 | 社内報 | 参考資料 |
| 8 | 5.3.1.2.8 | SEP-190の日本人健康成人男性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試験(190-102) | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 9 | 5.3.1.4.1 | Validation report: LC/MS/MS analysis of (S)-zopiclone and (S)-desmethylzopiclone in human plasma (190-000-V01) | Sepracor Inc. | 20[REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 10 | 5.3.1.4.2 | Validation of a liquid chromatography method with MS-MS detection for the determination of (R)-(-) and (S)-(+)zopiclone, (R)-(-) and (S)-(+)desmethylzopiclone and zopiclone N-oxide in human plasma (190-000-V02) | Sepracor Inc. | 20[REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 11 | 5.3.1.4.3 | Validation of a liquid chromatography method with MS-MS detection for the determination of zopiclone, and desmethylzopiclone in human plasma (190-000-V03-A1) | Sepracor Inc. | 20[REDACTED] (報告書作成日) 20[REDACTED] 改訂 | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 12 | 5.3.1.4.4 | Validation of a liquid chromatography method with MS-MS detection for the determination of zopiclone, and desmethylzopiclone in human urine (190-000-V04) | Sepracor Inc. | 20[REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 13 | 5.3.1.4.5 | Method validation report: A validation study for the determination of (S)-zopiclone and (S)-desmethylzopiclone in human plasma using a high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry | Toray Research Center Inc. | 20[REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|---|-----------------------------|------------|-----|-----|-----------|
| 14 | 5.3.2.1.1 | [14C]-(S)-zopiclone: in vitro blood-to-plasma partitioning and plasma protein binding in the mouse, rat, dog and human (190-528) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 15 | 5.3.2.2.1 | Evaluation of the effects of CYP450 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4 inhibitors on (S)-zopiclone metabolism in human liver microsomes (190-516) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 16 | 5.3.2.2.2 | Determination of the inhibitory potential of (S)-zopiclone on CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4 in cryopreserved human hepatocytes (190-518) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 17 | 5.3.2.2.3 | In vitro metabolism of (S)-zopiclone in freshly prepared mouse hepatocytes and cryopreserved male Sprague-Dawley rat hepatocytes, dog hepatocytes, and human hepatocytes (190-536) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 18 | 5.3.2.3.1 | Evaluation of permeability classification for (S)-zopiclone using the Caco-2 in vitro model of epithelial monolayers (190-542) | Quintiles, Inc North America Pharmacokinetics eADME | 20 [REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 19 | 5.3.3.1.1 | Study of the metabolism of zopiclone (27.267 R.P.) and the elimination of radiolabelled products in man following a single oral dose (7.5 mg) of 14C-zopiclone (rprzd-0008) | Rhone-Poulenc | 19 [REDACTED] (報告書作成日) | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 20 | 5.3.3.1.2 | A daytime, double-blind, randomized, placebo-controlled, single dose-rising safety and pharmacokinetic study of (S)-zopiclone in healthy volunteers (190-001) | Sepracor Inc. | 19 [REDACTED]-19 [REDACTED] | [REDACTED] | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 21 | 5.3.3.1.3 | A daytime, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multiple daily dose safety and pharmacokinetic study of (S)-zopiclone in healthy volunteers (190-002) | Sepracor Inc. | 19 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 2 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|---------------|---|--------------------------|-----|-----|-----------|
| 22 | 5.3.3.1.4 | Safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of multiple oral doses of eszopiclone in healthy Japanese and Caucasian adults (190-003) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 2 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 23 | 5.3.3.3.1 | A safety, tolerability, and pharmacokinetic evaluation of multiple oral doses of eszopiclone in healthy elderly Japanese subjects (190-101) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 24 | 5.3.3.3.2 | A daytime, double-blind, randomized, placebo-controlled, rising dose, multiple daily dose safety and pharmacokinetic study of (S)-zopiclone in healthy elderly subjects (190-005) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 2 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 25 | 5.3.3.3.3 | Pharmacokinetics of orally administered eszopiclone in subjects with mild-to-moderate and moderate-to-severe hepatic dysfunction (190-013) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 5 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 26 | 5.3.3.3.4 | Pharmacokinetics of orally administered (S)-zopiclone in subjects with mild to severe renal insufficiency (190-014) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 3 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 27 | 5.3.3.4.1 | Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study between (S)-zopiclone and olanzapine in healthy subjects (190-018) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 28 | 5.3.3.4.2 | Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study between (S)-zopiclone and lorazepam (190-019) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 29 | 5.3.3.4.3 | Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study between (S)-zopiclone and paroxetine in healthy subjects (190-020) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|---|---------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----|-----|-----------|
| 30 | 5.3.3.4.4 | Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction study between (S)-zopiclone and (R,S)-warfarin in healthy subjects (190-021) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 31 | 5.3.3.4.5 | Pharmacokinetic interaction study between (S)-zopiclone and digoxin in healthy subjects (190-022) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 32 | 5.3.3.4.6 | Pharmacokinetic interaction study between (S)-zopiclone and ketoconazole (190-023) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 33 | 5.3.3.5.1 | A meta-analysis of the relationship among selected demographic variables and exposure to eszopiclone in healthy subjects (190-000-K01) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED] (報告書作成日) | Sepracor Inc. | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 34 | 5.3.4.1.1 | A double-blind, placebo-controlled, crossover study of the effect of nighttime administration of eszopiclone on next-day performance measures in healthy volunteers (190-024) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 35 | 5.3.4.2.1 | A double-blind, placebo-controlled, crossover study of the effect of night administration of eszopiclone on next-day performance measures in subjects with insomnia (190-025) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 36 | 5.3.5.1.1 | SEP-190 の原発性不眠症を対象とした臨床第II/III相試験(190-126) | エーザイ株式会社 | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] 他, 計21施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 37 | 5.3.5.1.2 | SEP-190 の不眠症を対象とした臨床第III相試験(190-150) | エーザイ株式会社 | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] 他, 計46施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|--|---------------|-----------------------------|-----------|-----|-----|-----------|
| 38 | 5.3.5.1.3 | An efficacy, safety, and tolerability study of (S)-zopiclone in subjects with transient insomnia (first night effect model) (190-026) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 15 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 39 | 5.3.5.1.4 | A double-blind, placebo-controlled randomized six-way crossover study of the efficacy and safety of (S)-zopiclone in the treatment of adult subjects with primary insomnia (190-045) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 7 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 40 | 5.3.5.1.5 | A randomized double-blind, placebo-controlled parallel group study of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of adult subjects with primary insomnia (190-046) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 51 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 41 | 5.3.5.1.6 | A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel, two-week objective efficacy and safety study of eszopiclone in elderly subjects with primary insomnia (190-047) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 49 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 42 | 5.3.5.1.7 | A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel, two-week efficacy and safety of (S)-zopiclone in elderly subjects with primary insomnia (190-048) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 33 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 43 | 5.3.5.1.8 | A randomized, double-blind, placebo-controlled and open-label twelve month study of the safety of (S)-zopiclone in adult subjects with insomnia (190-049) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 70 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 44 | 5.3.5.1.9 | A six month, chronic efficacy and safety study of eszopiclone in adult subjects with primary insomnia: A randomized double-blind, placebo-controlled study (190-050) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 77 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 45 | 5.3.5.1.10 | A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 8-week, safety and efficacy study of eszopiclone 3 mg compared to placebo in subjects with insomnia related to major depressive disorder (190-052) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 74 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|------------|---|---------------|-----------------------------|--------------|-----|-----|-----------|
| 46 | 5.3.5.1.11 | The efficacy of eszopiclone 3 mg compared to placebo in the treatment of insomnia secondary to perimenopause or menopause (190-054) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 58 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 47 | 5.3.5.1.12 | The effect of eszopiclone 3 mg compared to placebo on daytime function in subjects with insomnia related to rheumatoid arthritis (190-055) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 50 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 48 | 5.3.5.1.13 | The efficacy of eszopiclone 3 mg as adjunctive therapy in subjects with insomnia related to generalized anxiety disorder (GAD) (190-902) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 69 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 49 | 5.3.5.1.14 | [Long-term safety and efficacy in elderly subjects with primary chronic insomnia] (190-904) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 89施設（米国） | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 50 | 5.3.5.1.15 | [Antidepressant effect of adjunctive treatment with eszopiclone and venlafaxine and sleep efficacy in subjects with MDD and co-existing insomnia] (190-062) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 67施設（欧州11カ国） | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 51 | 5.3.5.3.1 | Reports of analysis of data from more than one study (safety) | Sepracor Inc. | — | — | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 52 | 5.3.5.4.1 | Effect of (S)-zopiclone on respiratory drive in healthy male adults (190-012) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 53 | 5.3.5.4.2 | Alcohol interaction with (S)-zopiclone in healthy subjects (190-015) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|---------------|-----------------------------|-----------|-----|-----|-----------|
| 54 | 5.3.5.4.3 | Human pharmacology and abuse potential of (S)-zopiclone administered orally (190-016) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 55 | 5.3.5.4.4 | The safety and efficacy of eszopiclone in subjects with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome (190-028) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 2 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 56 | 5.3.5.4.5 | The safety of eszopiclone on sperm motility in healthy male subjects (190-029) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 9 施設 (米国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 57 | 5.3.5.4.6 | The effects of a single evening dose of 3 mg eszopiclone on next day driving ability and psychomotor/memory function in healthy volunteers compared to placebo (190-059) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (英国) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |
| 58 | 5.3.5.4.7 | The effects of a single evening dose of 3 mg eszopiclone on next day driving ability and psychomotor/memory function in patients with primary insomnia compared to placebo (190-060) | Sepracor Inc. | 20 [REDACTED]-20 [REDACTED] | 1 施設 (英國) | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|-----------|--|---------------|---------------------------|-----------|-----|-----|-----------|
| 59 | 5.3.5.4.8 | [Assess patient satisfaction with eszopiclone therapy for the treatment of insomnia] (190-901) | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 348施設（米国） | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

市販後の使用経験に関する報告書

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|---------|--|---------------|--------|--------|-----|-----|-----------|
| 60 | 5.3.6.1 | Periodic Adverse Experience Report (15 April 2010 through 14 April 2011) | Sunovion Inc. | — | — | 外国 | 社内報 | 参考資料 |

患者データ一覧表及び症例記録

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|---------|--------------------|----------|---------------------------|--|-----|-----|-----------|
| 61 | 5.3.7.1 | 症例一覧表（国内190-101試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 62 | 5.3.7.2 | 症例一覧表（国内190-102試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 63 | 5.3.7.3 | 症例一覧表（国内190-126試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|----------|----------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|-----|-----|-----------|
| 64 | 5.3.7.4 | 症例一覧表（国内190-150試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED]他、計46施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 65 | 5.3.7.5 | 症例一覧表（外国190-003試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 2施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 66 | 5.3.7.6 | 症例一覧表（外国190-045試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 7施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 67 | 5.3.7.7 | 症例一覧表（外国190-046試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 51施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 68 | 5.3.7.8 | 症例一覧表（外国190-047試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 49施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 69 | 5.3.7.9 | 症例一覧表（外国190-048試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 33施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 70 | 5.3.7.10 | 症例一覧表（外国190-049試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 70施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 71 | 5.3.7.11 | 症例一覧表（外国190-050試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 77施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 72 | 5.3.7.12 | 症例一覧表（外国190-052試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 73 | 5.3.7.13 | 症例一覧表（外国190-054試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 74 | 5.3.7.14 | 症例一覧表（外国190-055試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 50施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 75 | 5.3.7.15 | 有害事象一覧表（国内190-101試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 76 | 5.3.7.16 | 有害事象一覧表（国内190-102試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----|----------|----------------------|---------------|---------------------------|-----------------------|-----|-----|-----------|
| 77 | 5.3.7.17 | 有害事象一覧表（国内190-126試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計21施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 78 | 5.3.7.18 | 有害事象一覧表（国内190-150試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計46施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 79 | 5.3.7.19 | 有害事象一覧表（外国190-003試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 2 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 80 | 5.3.7.20 | 有害事象一覧表（外国190-045試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 7 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 81 | 5.3.7.21 | 有害事象一覧表（外国190-046試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 51 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 82 | 5.3.7.22 | 有害事象一覧表（外国190-047試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 49 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 83 | 5.3.7.23 | 有害事象一覧表（外国190-048試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 33 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 84 | 5.3.7.24 | 有害事象一覧表（外国190-049試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 70 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 85 | 5.3.7.25 | 有害事象一覧表（外国190-050試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 77 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 86 | 5.3.7.26 | 有害事象一覧表（外国190-052試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 87 | 5.3.7.27 | 有害事象一覧表（外国190-054試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 88 | 5.3.7.28 | 有害事象一覧表（外国190-055試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 50 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-----|----------|---------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|-----|-----|-----------|
| 89 | 5.3.7.29 | 重篤な有害事象一覧表（国内190-126試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計21施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 90 | 5.3.7.30 | 重篤な有害事象一覧表（国内190-150試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計46施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 91 | 5.3.7.31 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-046試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 51 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 92 | 5.3.7.32 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-047試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 49 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 93 | 5.3.7.33 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-048試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 33 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 94 | 5.3.7.34 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-049試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 70 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 95 | 5.3.7.35 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-050試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 77 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 96 | 5.3.7.36 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-052試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 97 | 5.3.7.37 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-054試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 98 | 5.3.7.38 | 重篤な有害事象一覧表（外国190-055試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 50 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 99 | 5.3.7.39 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（国内190-101試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 100 | 5.3.7.40 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（国内190-102試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-----|----------|---------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|-----|-----|-----------|
| 101 | 5.3.7.41 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（国内190-126試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計21施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 102 | 5.3.7.42 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（国内190-150試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計46施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 103 | 5.3.7.43 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-003試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 2 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 104 | 5.3.7.44 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-045試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 7 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 105 | 5.3.7.45 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-046試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 51 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 106 | 5.3.7.46 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-047試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 49 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 107 | 5.3.7.47 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-048試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 33 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 108 | 5.3.7.48 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-049試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 70 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 109 | 5.3.7.49 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-050試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 77 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 110 | 5.3.7.50 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-052試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 111 | 5.3.7.51 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-054試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 74 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 112 | 5.3.7.52 | 被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表（外国190-055試験） | Sepracor Inc. | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | 50 施設（米国） | 外国 | 社内報 | 評価資料 |
| 113 | 5.3.7.53 | 臨床検査値箱ひげ図（国内190-102試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] [REDACTED] | 国内 | 社内報 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-----|----------|------------------------|----------|---------------------------|-----------------------|-----|-----|-----------|
| 114 | 5.3.7.54 | 臨床検査値散布図（国内190-126試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計21施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |
| 115 | 5.3.7.55 | 臨床検査値箱ひげ図（国内190-150試験） | エーザイ株式会社 | 20[REDACTED]-20[REDACTED] | [REDACTED] 他、計46施設 | 国内 | 社内報 | 評価資料 |

参考文献

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル |
|-----|------------|--|
| 116 | 5.4.2.5.1 | 武村尊生, 武村史, 神林崇, 清水徹男. 不眠症の概念, 定義. 日本臨床 2009;67(8):1459-62. |
| 117 | 5.4.2.5.2 | American Psychiatric Association(US). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. 1994. |
| 118 | 5.4.2.5.3 | American Academy of Sleep Medicine(US). The International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition. 2005. |
| 119 | 5.4.2.5.4 | 粥川裕平, 北島剛司, 富田悟江, 岡田保. 不眠症の臨床的分類と概念 原発性不眠症. 日本臨床 2009;67(8):1494-500. |
| 120 | 5.4.2.5.5 | Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep 2000;23(1):41-7. |
| 121 | 5.4.2.5.6 | Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M. Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. J Epidemiol 2000;10(2):79-86. |
| 122 | 5.4.2.5.7 | Kaneita Y, Uchiyama M, Takemura S, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, et al. Use of alcohol and hypnotic medication as aids to sleep among the Japanese general population. Sleep Med 2007;8:723-32. |
| 123 | 5.4.2.5.8 | Ohida T, Osaki Y, Doi Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, et al. An epidemiologic study of self-reported sleep problems among Japanese adolescents. Sleep 2004;27(5):978-85. |
| 124 | 5.4.2.5.9 | Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, et al. Insomnia among Japanese adolescents: a nationwide representative survey. Sleep 2006;29(12):1543-50. |
| 125 | 5.4.2.5.10 | Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, et al. Association between mental health status and sleep status among adolescents in Japan: a nationwide cross-sectional survey. J Clin Psychiatry 2007;68(9):1426-35. |
| 126 | 5.4.2.5.11 | 土井由利子. 我が国における不眠症の疫学. 日本臨床 2009;67(8):1463-7. |
| 127 | 5.4.2.5.12 | 三島和夫, 阿部又一郎. 不眠の病理機構 不眠症の病理・病態生理. 日本臨床2009;67(8):1483-7. |
| 128 | 5.4.2.5.13 | 碓氷章, 北島みよ子. 不眠症群 (Insomnias) 身体疾患による不眠. 日本臨床 2008;66(2):228-32. |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル |
|-----|------------|--|
| 129 | 5.4.2.5.14 | 清水徹男 編集. 睡眠障害治療の新たなストラテジー－生活習慣病からみた不眠症治療の最前線－. 東京:先端医学社;2006. |
| 130 | 5.4.2.5.15 | Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? . JAMA 1989;262:1479-84. |
| 131 | 5.4.2.5.16 | 鈴木正泰, 今野千聖, 降旗隆二, 大崎公一, 内山真. 不眠症の臨床的分類と概念 精神疾患による不眠. 日本臨床2009;67(8):1507-12. |
| 132 | 5.4.2.5.17 | 山寺亘, 伊藤洋, 井上雄一, 神林崇, 田ヶ谷浩邦, 亀井雄一. 不眠症の診断・治療・連携ガイドライン. 睡眠医療 2008;2(3):285-9. |
| 133 | 5.4.2.5.18 | 馬場淳臣. 診断・治療 不眠症の治療法 薬物療法 バルビツール酸系. 日本臨床2009;67(8):1585-9. |
| 134 | 5.4.2.5.19 | 内山真 編集. 睡眠障害の対応と治療ガイドライン. 東京:じほう;2002. |
| 135 | 5.4.2.5.20 | 菅原裕子, 稲田健, 石郷岡純. 薬物療法 ベンゾジアゼピン系睡眠薬, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬. 日本臨床 2008;66(2):147-52. |
| 136 | 5.4.2.5.21 | アステラス製薬株式会社. 添付文書 マイスリー錠5mg・10mg. 2009年12月改訂（第17版）. |
| 137 | 5.4.2.5.22 | 中野和歌子, 吉村玲児. 診断・治療 不眠症の治療法 薬物療法 ベンゾジアゼピン系. 日本臨床 2009;67(8):1581-4. |
| 138 | 5.4.2.5.23 | 内村直尚, 野瀬巖. 離脱症候群：ベンゾジアゼピン系薬物. 臨床精神薬理 2004;7(5):801-8. |
| 139 | 5.4.2.5.24 | 石郷岡純. 睡眠薬とその使い方. Clinical Neuroscience 2004;22:76-9. |
| 140 | 5.4.2.5.25 | Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. J Clin Psychiatry 1994;55(5):192-9. |
| 141 | 5.4.2.5.26 | Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. Sleep 1995;18(4):246-51. |
| 142 | 5.4.2.5.27 | Erman MK, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Wessel T, Amato D, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. J Clin Sleep Med 2008;4(3):229-34. |

1.12 添付資料一覧

| 番号 | 添付資料番号 | タイトル |
|-----|------------|---|
| 143 | 5.4.2.5.28 | 薬食審査発第1124004号. 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18年11月24日）. |
| 144 | 5.4.2.5.29 | 薬審1第18号. 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン（昭和63年7月18日）. |
| 145 | 5.4.2.5.30 | Parrino L, Terzano MG. Polysomnographic effects of hypnotic drugs A review. Psychopharmacology 1996;126:1-16. |
| 146 | 5.4.2.5.31 | Uchimura N, Nakajima T, Hayash K, Nose I, Hashizume Y, Ohyama T, et al. Effect of zolpidem on sleep architecture and its next-morning residual effect in insomniac patients: A randomized crossover comparative study with brotizolam. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2006;30:22-9. |
| 147 | 5.4.2.5.32 | Nakajima T, Sasaki T, Nakagome K, Takazawa S, Ikebuchi E, Ito Y, et al. Comparison of the effects of zolpidem and zopiclone on nocturnal sleep and sleep latency in the morning A cross-over study in healthy young volunteers. Life Sciences 2000;67:81-90. |
| 148 | 5.4.2.5.33 | Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A Meta-analysis of RCTs. J General Internal Medicine 2007;22:1335-50. |
| 149 | 5.4.2.5.34 | アステラス製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム マイスリー錠5mg・10mg. 2010年1月（改訂第17版）. |
| 150 | 5.4.2.5.35 | Bocca ML, Doze FL, Etart O, Pottier M, L'Hoste J, Denise P. Residual effect of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. Psychopharmacology 1999;143:373-9. |
| 151 | 5.4.2.5.36 | Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, et al. Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. Psychopharmacology 2005;181:790-8. |
| 152 | 5.4.2.5.37 | Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. The Lancet 1998;352:1331-6. |
| 153 | 5.4.2.7.1 | National Institutes of Health(US). NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. NIH Consens State Sci Statements 2005;22(2). |

提出すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

| | |
|-------|---------|
| 3.2.A | その他 |
| 3.2.R | 各極の要求資料 |
| 3.3 | 参考文献 |