

## 再審査報告書

令和3年4月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルネスタ錠 1 mg ルネスタ錠 2 mg ルネスタ錠 3 mg
有効成分名	エスゾピクロン
申請者名	エーザイ株式会社
承認の 効能・効果	不眠症
承認の 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。
承認年月日	平成24年1月18日
再審査期間	8年
承認条件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルネスタ錠 1 mg、同錠 2 mg 及び同錠 3 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

不眠症患者に対する安全性及び有効性に関する調査	
目的	不眠症患者に対する本剤の使用実態下における副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因、既存の不眠症治療薬で問題とされている事象 <sup>*1</sup> の発現状況について把握すること
重点調査項目	退薬症候、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用、反跳性不眠
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の条件を満たす患者を対象とする。 (1) 不眠症の患者 (2) 本剤投与開始時に睡眠問診票による調査を実施した患者
実施期間	平成 24 年 10 月～平成 26 年 12 月
目標症例数	3,300 症例
観察期間	本剤の投与開始時から投与開始後 4 週時まで <sup>*2</sup>
実施施設数	908 施設
収集症例数	4,876 症例
安全性解析対象症例数	4,298 症例
有効性解析対象症例数	4,160 症例
備考	<sup>*1</sup> 既存の不眠症治療薬で問題とされている事象：退薬症候、反跳性不眠、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用 <sup>*2</sup> 投与開始後 4 週時までに投与を中止した場合は、本剤の投与中止時から中止後 2 週時までをフォローアップ期間とした。

表 2 特定使用成績調査の概要

不眠症患者に対するルネスタ錠の長期投与に関する調査	
目的	不眠症患者に対して本剤を長期投与した際の副作用の発現状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因、既存の不眠症治療薬で問題とされている事象 <sup>*3</sup> の発現状況について把握すること
重点調査項目	退薬症候、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用、反跳性不眠
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用成績調査を完了した患者のうち、投与開始後 4 週時に本剤の継続投与が必要と判断され、引き続き観察可能な患者
実施期間	平成 24 年 10 月～平成 27 年 5 月
目標症例数	400 症例
観察期間	観察期間は、本剤の投与開始後 4 週時から 6 カ月時まで <sup>*4</sup>
実施施設数	166 施設
収集症例数	602 症例
安全性解析対象症例数	538 症例
有効性解析対象症例数	527 症例
備考	<sup>*3</sup> 既存の不眠症治療薬で問題とされている事象：退薬症候、反跳性不眠、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用 <sup>*4</sup> 投与開始後 6 カ月時までに投与を中止した場合、本剤の投与中止時から中止後 2 週時までをフォローアップ期間とした。

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 使用成績調査

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用<sup>1)</sup>の発現状況は表3のとおりであった。本調査において重篤な副作用の発現はなかった。

本剤投与開始時から時期別の副作用発現割合は、投与開始後4週時以内の発現5.5% (238/4,298例)、投与開始後4週時以降の発現0.1% (6/4,298例)、発現時期不明0.05% (2/4,298例)であった。発現日が投与開始後4週時以内の主な副作用<sup>1)</sup>は、味覚異常146例(3.4%)、傾眠31例(0.7%)、浮動性めまい18例(0.4%)、頭痛5例(0.1%)、悪心及び口渇各4例(0.1%)、倦怠感3例(0.1%)であった。

本調査の副作用発現割合5.7%は、国内臨床試験(190-150試験)の副作用発現割合48.0%(156/325例)を上回らず、国内臨床試験で発現した主な副作用<sup>1)</sup>〔味覚異常109例(33.5%)、傾眠12例(3.7%)、味覚障害9例(2.8%)、頭痛7例(2.2%)、口渇6例(1.8%)、不眠症及び浮動性めまい各4例(1.2%)、口腔内不快感及び倦怠感各3例(0.9%)〕と比較して、発現割合は異なるものの、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。なお、味覚異常<sup>2)</sup>のうち苦味は、本剤の原薬が極めて苦い性質を有することから由来するものと考えられる。

表3 使用成績調査における主な副作用発現状況

安全性解析対象症例数	4,298	
副作用発現症例数	246	
副作用発現件数	263	
副作用発現割合	5.7%	
副作用名	総計	重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
神経系障害	214 (5.0)	0
浮動性めまい	18 (0.4)	0
味覚異常	151 (3.5)	0
頭痛	5 (0.1)	0
傾眠	31 (0.7)	0
胃腸障害	10 (0.2)	0
悪心	4 (0.1)	0
一般・全身障害	12 (0.3)	0
倦怠感	3 (0.1)	0
口渇	4 (0.1)	0

MedDRA/J version 22.0

#### 4.1.2 重点調査項目

##### 4.1.2.1 退薬症候に関連する副作用<sup>3)</sup>

退薬症候に関連する副作用の発現割合は0.1% (1/757例)、退薬症候に関連する有害事象の発現

<sup>1)</sup> PTで3例以上の発現がみられた副作用

<sup>2)</sup> 味覚異常151例の内訳は、苦味150例、味覚異常1例であった。

<sup>3)</sup> 退薬症候に関連する副作用：安全性解析対象症例の投与中止症例から「初回投与後来院なし」と「途中から来院せず」を除いた757例において、投与中止後に発現した副作用又は有害事象のうち、承認申請時に退薬症候に関する有害事象に該当するとして、不安、振戦、譫妄、焦燥、発汗、痙攣等の事象について、胸部絞扼感、冷湿、古典型発作、間代性発作、冷汗、痙攣などの約250のPTの下層語を設定し調査した。

割合は0.3% (2/757例)であった。退薬症候に関する事項は、添付文書に記載しており、引き続き注意喚起に努めることとし、新たな対応の必要はないと考えた。

#### 4.1.2.2 乱用<sup>4)</sup> 及び依存性<sup>5)</sup>

乱用があった症例は1例 [0.02% (1/4,298例)]あり、アルコール併用による記憶障害であるとの担当医師の評価があり、社会的な問題になるような乱用はなかった。本調査における本剤の乱用は1例のみであり、乱用による有害事象発現はなかったことから、添付文書の改訂などの新たな対応の必要はないと考えた。

依存性について、依存性調査表による265例の回答結果は、国内臨床試験(190-150試験)での回答結果に比べて、すべての項目で依存性を示す割合は低かった。明らかな精神依存又は身体依存は示唆されず、添付文書の改訂などの新たな対応の必要はないと考えた。

#### 4.1.2.3 ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用<sup>6)</sup>

ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用の発現割合は0.5% (20/4,298例)、ふらつき等の筋弛緩作用に関連する有害事象の発現割合は0.5% (22/4,298例)であり、内訳は、浮動性めまい16例(0.4%)、倦怠感2例(0.1%)、構音障害及び傾眠各1例(0.02%)であった。承認申請時に、筋弛緩作用に関連する有害事象に該当するとした事象<sup>7)</sup>の発現はなかった。また、転倒として報告された副作用、本剤投与開始以降の経過中に転倒が報告された副作用の発現はなかった。本調査で収集した副作用の発現割合は低く、いずれも非重篤であり、引き続き注意喚起に努めることとし、添付文書の改訂など新たな対応の必要はないと考えた。

#### 4.1.2.4 反跳性不眠の検討<sup>8)</sup>

反跳性不眠の結果は表4のとおりであった。睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間のいずれにおいても、投与中止後1週間の投与開始時からの変化が悪化方向へ推移することはなく、国内臨床試験(190-150試験)の結果と同様であった。

一方、本剤投与中止による反跳性不眠の発現が否定できない症例も認められた〔睡眠潜時の悪化割合：14.0% (16/114例)、中途覚醒時間の悪化割合：11.1% (12/108例)、総睡眠時間の悪化割合：13.9% (16/115例)〕。不眠の悪化が認められた症例の半数は、本剤投与中止時(本剤投与中止前1週間)に既に悪化していた症例、あるいは本剤投与開始時に他の睡眠薬を投与されていたと

<sup>4)</sup> 乱用：本剤の乱用の有無、乱用に関する状況(医薬品を処方された目的以外に使用すること、治療目的以外に使用すること、又は処方された薬剤の量を意図的に超過して使用することによって、身体的又は精神的な有害事象が伴う場合を乱用とした)を調査した。

<sup>5)</sup> 依存性：安全性解析対象症例のうち本剤投与開始後4週時までに投与を中止し、中止後から評価時まで不眠症に対する他の薬剤を投与していない症例704例を依存性解析対象症例とし、このうち、依存性調査表で調査できた265例について検討した。

<sup>6)</sup> ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用：浮動性めまい、倦怠感等について、担当医師がふらつき等の筋弛緩作用に関連するものと判断した事象

<sup>7)</sup> PT：筋緊張低下、脱力発作、無力症、筋力低下に該当する副作用及び有害事象

<sup>8)</sup> 反跳性不眠の検討については、有効性解析対象症例(使用成績調査4,160例)のうち、使用成績調査では本剤投与開始後1週時以降4週時までに本剤の投与を中止し、投与中止日翌日から1週間以内に不眠症に対する他の薬剤を投与していない症例で、投与中止後1週間の臨床効果を問診票(睡眠時間、覚醒回数、起床時刻や就床時刻などの質問票)にて収集した症例を反跳性不眠の解析対象例とした(使用成績調査119例)。本剤投与開始時に測定した本剤投与開始前1週間の睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間と投与中止後1週間の各項目を比較し、投与中止後1週間に症状の悪化がみられることを反跳性不眠とした。

ころ、本剤投与中止後は他の睡眠薬の投与剤数が減った又はなくなった症例であり、本剤投与中止による悪化とは断定できない症例であった。

反跳性不眠に関する事項は、添付文書に記載しており、引き続き注意喚起に努めることとし、新たな対応の必要はないと考えた。

表 4 反跳性不眠の検討結果

反跳性不眠 (各項目の投与前から 投与中止時の変化量)	使用成績 調査	特定使用 成績調査	国内臨床試験 (190-150 試験)			
			非高齢者		高齢者	
			2 mg 投与群	3 mg 投与群	1 mg 投与群	2 mg 投与群
睡眠潜時 症例数	114	27	71	62	74	78
変化量 (中央値)	-10.0	-5.0	-10.0	-15.0	-20.0	-15.0
中途覚醒時間 症例数	108	25	71	62	73	76
変化量 (中央値)	-7.5	-10.0	-30.0	-7.0	-20.0	-17.5
総睡眠時間 症例数	115	30	71	62	74	78
変化量 (中央値)	60.0	45.0	30.0	30.0	30.0	30.0

睡眠潜時、中途覚醒時間及び総睡眠時間の単位：分

## 4.2 特定使用成績調査

### 4.2.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用<sup>9)</sup>の発現状況は表 5 のとおりであった。本調査において重篤な副作用の発現はなかった。

6 カ月の観察期間中、本剤投与開始時から 1 カ月ごとの副作用発現状況を検討した結果、本剤投与開始時から 1 カ月未満の副作用発現割合が 4.8% (26/538 例) と最も高く、長期投与により、副作用発現割合が増加する副作用はなかった。

表 5 特定使用成績調査における主な副作用発現状況

安全性解析対象症例数	538	
副作用発現症例数	32	
副作用発現件数	37	
副作用発現割合	5.9%	
副作用名	総計	重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
神経系障害	27 (5.0)	0
浮動性めまい	5 (0.9)	0
味覚異常	19 (3.5)	0
頭痛	2 (0.4)	0
傾眠	5 (0.9)	0

MedDRA/J version 22.0

### 4.2.2 重点調査項目

#### 4.2.2.1 退薬症候に関連する副作用<sup>10)</sup>

退薬症候に関連する副作用・有害事象の発現はなかった。

<sup>9)</sup> PT で 2 例以上の発現がみられた副作用

<sup>10)</sup> 退薬症候に関連する副作用：安全性解析対象症例の投与中止症例から「初回投与後来院なし」と「途中から来院せず」を除いた 166 例において、投与中止後に発現した副作用又は有害事象のうち、承認申請時に退薬症候に関する有害事象に該当するとした、不安、振戦、譫妄、焦燥、発汗、痙攣等の事象について、胸部絞扼感、冷湿、古典型発作、間代性発作、冷汗、痙攣などの約 250 の PT の下層語を設定し調査した。

#### 4.2.2.2 乱用<sup>6)</sup> 及び依存性<sup>11)</sup>

本調査では、本剤の乱用があった症例はなく、本剤の長期投与による乱用は示唆されなかった。

依存性について、依存性調査表による63例の回答結果は、国内臨床試験（190-150 試験）での回答結果に比べて、すべての項目で依存性を示す割合は低かった。また、使用成績調査における依存性調査結果と傾向に違いはなく、本剤中止後2カ月ごとの依存性調査表の回答状況を確認した結果、本剤の投与期間が長くなるに従って依存性を示す割合が増える傾向はみられなかった。明らかな精神依存又は身体依存は示唆されなかったことから、本剤の長期投与による依存性が問題になる可能性は低く、現時点で新たな対応の必要性はないと判断した。依存性については添付文書に記載しており、引き続き注意喚起に努めることとした。

#### 4.2.2.3 ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用<sup>12)</sup>

ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用は7例7件に発現し、発現割合は1.3%（7/538例）であった。内訳は、浮動性めまい5例（0.9%）、尿失禁及び無力症各1例（0.2%）であった。

本剤投与開始時からの時期別の副作用発現状況は1カ月未満0.9%（5/538例）、5カ月以上6カ月未満0.4%（1/279例）、6カ月以上0.4%（1/268例）であり、その他の時期では副作用の発現はなかった。承認申請時に、筋弛緩作用に関連する有害事象に該当するとした事象の発現は、無力症1例であった。また、転倒として報告された副作用、本剤投与開始以降の経過中に転倒が報告された副作用の発現はなかった。本調査で収集した副作用は発現数は少なく、いずれも非重篤であり、引き続き注意喚起に努めることとし、添付文書の改訂など新たな対応の必要性はないと考えた。

#### 4.2.2.4 反跳性不眠の検討<sup>13)</sup>

反跳性不眠の結果は表4のとおりであった。睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間のいずれにおいても、投与中止後1週間の投与開始時からの変化が全体として悪化方向へ推移することはないと、国内臨床試験（190-150 試験）の結果と同様であった。

一方、本剤投与中止による反跳性不眠の発現が否定できない症例も認められたが〔睡眠潜時の悪化割合：7.4%（2/27例）、中途覚醒時間の悪化割合：20.0%（5/25例）、総睡眠時間の悪化割合：20.0%（6/30例）〕、その割合は使用成績調査での結果と大きく異なることはなく、また、国内臨床試験（190-150 試験：非高齢者・2mg 投与群）における投与終了後の悪化割合（主観的睡眠潜時：23.7%、中途覚醒時間：18.6%、総睡眠時間：18.6%）と比較しても大きな違いはないことから、本

<sup>11)</sup> 依存性：安全性解析対象症例のうち本剤投与開始後6カ月までに投与を中止し、中止後から依存性評価時までに不眠症に対する他の薬剤を投与開始していない症例157例を依存性解析対象症例とした。このうち、依存性調査票で調査できた63例について検討した。

<sup>12)</sup> ふらつき等の筋弛緩作用に関連する副作用：浮動性めまい、倦怠感等について、担当医師がふらつき等の筋弛緩作用に関連するものと判断した事象

<sup>13)</sup> 反跳性不眠の検討については、有効性解析対象症例（特定使用成績調査527例）のうち、特定使用成績調査では本剤投与開始後1週時以降6カ月時までに本剤の投与を中止し、投与中止日翌日から1週間以内に不眠症に対する他の薬剤を投与していない症例で、投与中止後1週間の臨床効果を問診票（睡眠時間、覚醒回数、起床時刻や就床時刻などの質問票）にて収集した症例を反跳性不眠の解析対象例とした（特定使用成績調査32例）。本剤投与開始時に測定した本剤投与開始前1週間の睡眠潜時、中途覚醒時間、総睡眠時間と投与中止後1週間の各項目を比較し、投与中止後1週間に症状の悪化がみられることを反跳性不眠とした。

剤の長期投与による反跳性不眠発現の増加は示唆されなかった。反跳性不眠に関する事項は、添付文書に記載しており、引き続き注意喚起に努めることとし、新たな対応の必要はないと考えた。

### 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知<sup>14)</sup>・重篤22例35件、既知<sup>15)</sup>・重篤44例48件、未知・非重篤256例332件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は274例367件であり、主な副作用<sup>16)</sup>は表6のとおりであった。

転倒35件（重篤6件）のうち、14件ではふらつきや筋力低下等の事象が発現し、7件は転倒による骨折などの重篤な二次的事象も報告されており、本剤による可能性は否定できない。また、35件のうち29件（重篤5件）は高齢者で発生している。本剤は筋弛緩作用を有し、添付文書には浮動性めまいやもうろう状態が生じることを記載し、さらに高齢者については運動失調等の副作用が起りやすくなることを注意喚起しており、新たな安全確保措置は不要と考えるが、今後も引き続き注意喚起に努めることとした。

転倒以外の事象については、いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	274	367	22	35	256	232
代謝および栄養障害	13	13	0	0	13	13
食欲減退	11	11	0	0	11	11
精神障害	46	46	2	2	44	44
不眠症	22	22	0	0	22	22
中期不眠症	10	10	0	0	10	10
神経系障害	58	61	6	6	52	55
下肢静止不能症候群	4	4	0	0	4	4
感覚鈍麻	18	18	0	0	18	18
振戦	8	8	0	0	8	8
構語障害	4	4	1	1	3	3
痙攣発作	2	2	2	2	0	0
睡眠の質の低下	4	4	0	0	4	4
耳および迷路障害	9	9	0	0	9	9
耳鳴	8	8	0	0	8	8
心臓障害	16	17	1	2	15	15
動悸	12	12	0	0	12	12
胃腸障害	32	38	1	2	31	36
上腹部痛	4	4	0	0	4	4
口の感覚鈍麻	6	7	0	0	6	7
腹部不快感	6	6	0	0	6	6
皮膚および皮下組織障害	19	21	1	1	18	20
多汗症	4	4	0	0	4	4
脱毛症	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	16	18	1	1	15	17
筋骨格硬直	6	6	0	0	6	6

<sup>14)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>15)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>16)</sup> 総数で4症例以上の発現があった事象、又は重篤症例で2症例以上の発現があった事象についてまとめた。

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	24	25	4	5	20	20
死亡	2	2	2	2	0	0
疼痛	8	8	0	0	8	8
腹部不快感	5	5	0	0	5	5
傷害、中毒および処置合併症	38	51	6	13	32	38
大腿骨頸部骨折	2	2	2	2	0	0
大腿骨骨折	2	2	2	2	0	0
挫傷	6	6	1	1	5	5
転倒	35	35	6	6	29	29

MedDRA/J version 22.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性の評価は、患者から本剤投与前後の睡眠状態を聴取し、本剤投与前後を比較して調査担当医師が全般改善度（改善、不変、悪化、判定不能）を判定した。全般改善度のうち、改善を有効とし、有効割合（判定不能を除く有効性解析対象症例に対する有効症例の割合）を検討した。なお、本剤投与後の評価は、使用成績調査は本剤投与開始後 4 週時又は投与中止時に、特定使用成績調査は本剤投与開始後 6 カ月時又は投与中止時に行った。

### 5.1 使用成績調査

#### 5.1.1 有効割合

本調査の全般改善度における有効割合は、表 7 のとおりであった。

本調査の有効割合 77.9% (2,968/3,808 例) は、国内臨床試験 (190-150 試験) の有効割合<sup>17)</sup> 89.6% (275/307 例) より低かったが、前治療薬使用の有無別で有効割合に差があり [あり：69.0% (1,144/1,657 例)、なし：85.6% (1,755/2,051 例)]、前治療薬使用なしの有効割合 85.6%は、承認時までの国内臨床試験の有効割合 89.6%と比較して著しく異なることはなかった。本調査の有効割合が低かった理由は、本剤投与開始前に不眠症に対する治療薬を投与し、前治療薬による効果があった症例を含んでいたことから、本剤による睡眠状態の改善が少なかったものと考えた。

以上のことから、本剤の有効性について、新たな対応の必要はないと考えた。

表 7 使用成績調査における全般改善度の有効割合

全般改善度				有効割合 <sup>*4</sup>
改善	不変	悪化	判定不能	
71.4% (2,968/4,160 例)	17.6% (733/4,160 例)	2.6% (107/4,160 例)	1.4% (60/4,160 例)	77.9% (2,968/3,808 例)

<sup>\*4</sup> 全般改善度（改善、不変、悪化、判定不能）のうち、改善を有効とし、「本剤投与開始日 < 評価日 ≤ 投与開始後 4 週時+2 週（28 日+14 日）」の範囲に入るケースの評価を行った。有効割合の分母からは判定不能を除いた。

### 5.2 特定使用成績調査

#### 5.2.1 有効割合

本調査における全般改善度の有効割合は表 8 のとおりであった。

<sup>17)</sup> 被験者の主観的な評価に基づく効果判定の結果（高齢者と非高齢者の合計）

使用成績調査での有効割合 77.9% (2,968/3,808 例) と同様であり、本剤の長期投与による耐性が問題になることはなく、新たな対応の必要性はないと考えた。

表 8 特定使用成績調査における全般改善度の有効割合

全般改善度				有効割合 <sup>※5</sup>
改善	不変	悪化	判定不能	
73.4% (387/527 例)	20.3% (107/527 例)	3.2% (17/527 例)	3.0% (16/527 例)	75.7% (387/511 例)

※5 全般改善（改善、不変、悪化、判定不能）のうち、改善を有効とした。有効割合の分母からは判定不能を除いた。

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中において、機構に報告した外国の措置報告は 3 件、研究報告は 18 件あった（表 9）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>①注意欠陥/多動性障害（以下、「ADHD」）の不眠症小児科患者を対象にした臨床試験で有効性を確認できなかったため、本試験結果（有害事象の発現率を含む）を医師向けの解説書に記載した措置報告（平成 25 年 1 月）</li> <li>②米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は平成 26 年 5 月に Drug Safety Communication を発出し、本剤服用後に活動障害が翌日も起こる恐れがあることから、成人の服用開始用量を 2mg から 1mg に下げるよう勧告した措置報告（平成 26 年 5 月）</li> <li>③FDA は平成 21 年 4 月に安全性ラベル改訂通知書を通知し、睡眠時異常行動に関する米国添付文書の改訂を指示した措置報告（令和元年 5 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>①睡眠薬処方患者における死亡及び癌の発生リスクについて未処方患者と比較した研究報告（平成 24 年 3 月）</li> <li>②小児及び青少年の ADHD 関連不眠症における本剤の有効性と安全性に関する研究報告（平成 24 年 11 月）</li> <li>③睡眠薬（temazepam、ゾピクロン又はゾルピデム）の長期使用後の休薬と認識能力に関する研究報告（平成 26 年 11 月）</li> <li>④ベンゾジアゼピン系薬剤の使用と癌の発現リスクの関連性を検討した研究報告（平成 27 年 5 月）</li> <li>⑤催眠鎮静薬を服用する慢性不眠症患者の精神障害のリスクに関する研究報告（平成 27 年 7 月）</li> <li>⑥喘息患者におけるベンゾジアゼピン系薬剤及びゾピクロンの使用と喘息悪化に関する研究報告（平成 27 年 9 月）</li> <li>⑦ベンゾジアゼピン系薬剤を新規使用開始した患者と非服用患者の 1 年以内の死亡率に関する研究報告（平成 27 年 11 月）</li> <li>⑧ゾピクロン服用患者における急性膵炎発現リスクに関する研究報告（平成 27 年 12 月）</li> <li>⑨アルツハイマー病患者におけるベンゾジアゼピン系薬剤服用者と非服用者の虚血性脳卒中のリスクを比較した研究報告（平成 29 年 5 月）</li> <li>⑩ゾピクロン服用高齢者における骨折リスクに関する研究報告（平成 29 年 5 月）</li> <li>⑪慢性腎炎患者におけるベンゾジアゼピン系薬剤及びゾピクロン等の非ベンゾジアゼピン系薬剤の肺炎リスクに関する研究報告（平成 29 年 8 月）</li> <li>⑫睡眠薬服用と骨折リスクに関する研究報告（平成 29 年 12 月）</li> <li>⑬ベンゾジアゼピン系薬剤等の向精神薬の長期投与と眼瞼けいれん等の発現に関する研究報告（平成 30 年 3 月）</li> <li>⑭ゾルピデムやエスゾピクロン等の非ベンゾジアゼピン系薬剤と骨折リスクに関する</li> </ul>

	研究報告（平成 30 年 4 月） ⑮高齢者のゾルピデム及びゾピクロンの使用と自動車事故のリスクに関する研究報告（平成 30 年 5 月） ⑯ベンゾジアゼピン系及びその関連薬剤の使用とアルツハイマー病のリスクに関する研究報告（平成 30 年 9 月） ⑰飲酒運転の疑いで逮捕された事故関連の運転手において、アルコールと薬物の関係を検討した研究報告（平成 31 年 2 月） ⑱養護施設入居者を対象としたコホートスタディーで、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用と転倒との発現に関する研究報告（令和元年 9 月）
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上