

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

不眠症治療薬
エスゾピクロン製剤

エスゾピクロン錠 1mg 「トーウ」

エスゾピクロン錠 2mg 「トーウ」

エスゾピクロン錠 3mg 「トーウ」

ESZOPICLONE TABLETS 1mg "TOWA" / TABLETS 2mg "TOWA" / TABLETS 3mg "TOWA"

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剂 の 規 制 区 分	習慣性医薬品 ^{注1)} 、処方箋医薬品 ^{注2)} 注1) 注意—習慣性あり 注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	錠 1mg : 1錠中 エスゾピクロン 1mg 含有 錠 2mg : 1錠中 エスゾピクロン 2mg 含有 錠 3mg : 1錠中 エスゾピクロン 3mg 含有
一 般 名	和名：エスゾピクロン (JAN) 洋名：Eszopiclone (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年 2月 15日 薬価基準収載年月日：2021年 6月 18日 販売開始年月日：2021年 6月 18日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東和薬品株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本IFは2023年6月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	30
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	30
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	31
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1		
6. RMP の概要	1		
II. 名称に関する項目	2		
1. 販売名	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
2. 一般名	2	1. 警告内容とその理由	32
3. 構造式又は示性式	2	2. 禁忌内容とその理由	32
4. 分子式及び分子量	2	3. 効能又は効果に関する注意とその理由	32
5. 化学名（命名法）又は本質	2	4. 用法及び用量に関する注意とその理由	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	5. 重要な基本的注意とその理由	32
III. 有効成分に関する項目	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
1. 物理化学的性質	3	7. 相互作用	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8. 副作用	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
IV. 製剤に関する項目	4	10. 過量投与	35
1. 剤形	4	11. 適用上の注意	35
2. 製剤の組成	4	12. その他の注意	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
6. 製剤の各種条件下における安定性	5		
7. 調製法及び溶解後の安定性	14		
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15		
9. 溶出性	15		
10. 容器・包装	21		
11. 別途提供される資材類	21		
12. その他	21		
V. 治療に関する項目	22		
1. 効能又は効果	22	X. 管理的事項に関する項目	38
2. 効能又は効果に関する注意	22	1. 規制区分	38
3. 用法及び用量	22	2. 有効期間	38
4. 用法及び用量に関する注意	22	3. 包装状態での貯法	38
5. 臨床成績	22	4. 取扱い上の注意	38
VI. 薬効薬理に関する項目	26	5. 患者向け資料	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	6. 同一成分・同効薬	38
2. 薬理作用	26	7. 国際誕生年月日	38
VII. 薬物動態に関する項目	27	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	38
1. 血中濃度の推移	27	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	38
2. 薬物速度論的パラメータ	29	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29	11. 再審査期間	38
4. 吸収	29	12. 投薬期間制限に関する情報	38
5. 分布	29	13. 各種コード	39
6. 代謝	30	14. 保険給付上の注意	39
7. 排泄	30		
8. トランスポーターに関する情報	30		
X I . 文献	40		
1. 引用文献	40		
2. その他の参考文献	41		
X II . 参考資料	41		
1. 主な外国での発売状況	41		
2. 海外における臨床支援情報	41		
X III . 備考	42		
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	42		
2. その他の関連資料	44		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エスゾピクロンは不眠症治療薬であり、本邦では 2012 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、エスゾピクロン錠 1mg/2mg/3mg 「トーワ」 の開発を企画し、薬食発第 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 2 月に承認を取得、2021 年 6 月に発売した。なお、本剤は後発医薬品として、第一三共エスファ株式会社、日医工株式会社、東和薬品株式会社、株式会社陽進堂、Meiji Seika ファルマ株式会社、日新製薬株式会社との合計 6 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、エスゾピクロンを有効成分とする不眠症治療薬であり「不眠症」の効能又は効果を有する。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、依存性、呼吸抑制、肝機能障害、精神症状、意識障害、一過性前向性健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・錠 2mg に割線を付与。分割後の錠剤に「エスゾビ 2」の表示が残る
(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
- ・PTP シートに服用時の注意点「就寝前服用」(両面) と薬効(不眠症治療薬十月のマーク)を表示
- ・PTP シートに 1 錠ごとに GS1 コードを表示(裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　名

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」

エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」

エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」

(2) 洋　名

ESZOPICLONE TABLETS 1mg "TOWA"

ESZOPICLONE TABLETS 2mg "TOWA"

ESZOPICLONE TABLETS 3mg "TOWA"

(3) 名称の由来

一般名 + 剤形 + 規格（含量）+ 「屋号」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和　名（命名法）

エスゾピクロン (JAN)

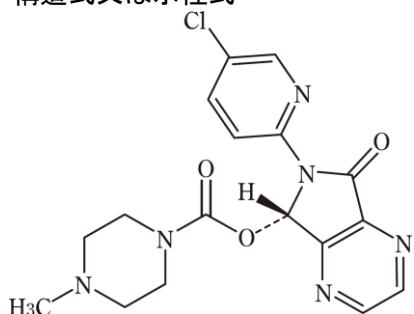
(2) 洋　名（命名法）

Eszopiclone (JAN)

(3) ステム

催眠鎮静剤 : -clone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇H₁₇ClN₆O₃

分子量 : 388.81

5. 化学名（命名法）又は本質

(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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の區別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」	エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」	エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」
性状・剤形		白色の フィルムコーティング錠	割線入りの淡黄色の フィルムコーティング錠	淡赤色の フィルムコーティング錠
本体 表示	表	1 エスゾピクロン トーワ	エスゾビ® 2	3 エスゾピクロン トーワ
	裏		2 エスゾピクロン トーワ	
外形	表			
	裏			
	側面			
直径(mm)		6.1		
厚さ(mm)		2.8		
質量(mg)		104.5		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」	エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」	エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」
1錠中の 有効成分	エスゾピクロン…1mg	エスゾピクロン…2mg	エスゾピクロン…3mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン	乳糖水和物、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁴¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品*

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	白色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	89.0～106.5	89.5～106.5
含量(%)	99.0～101.8	98.2～101.0

* : 溶出率のみ乾燥剤入りの製品で実施

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3*)

試験項目	開始時	6箇月
性状	白色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	89.0～106.5	88.9～107.3
含量(%)	99.0～101.8	97.7～100.4

* : 製剤均一性（6箇月）のみ n=1 で実施

(2) 長期保存試験⁴²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25°C、60%RH、3 ロット(n=3*)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	89.0～106.5	87.0～108.1
含量(%)	99.0～101.8	96.2～102.8

* : 確認試験及び製剤均一性 (3 年) のみ n=1 で実施

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25°C、60%RH、3 ロット(n=3*)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	89.0～106.5	90.6～107.1
含量(%)	99.0～101.8	97.4～100.5

* : 確認試験及び製剤均一性 (3 年) のみ n=1 で実施

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度 60%、3 年)の結果、エスゾビクロン錠 1mg

「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性⁴³⁾

《試験条件》

温度：40°C、遮光、気密容器

湿度：30°C、75%RH、褐色ガラス瓶（開栓）

光：室温保存、1000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3箇月	3箇月	120万lx・hr
外観	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	99.9%	99.4%	98.4%	99.5%
硬度	規格内	変化なし	変化あり ^{*1} (規格内)	変化あり ^{*2} (規格内)
規格（参考値）： 20N以上	93N	103N	57N	58N
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

*1 : 93N（開始時）→53N（規格内、1箇月）→57N（規格内、3箇月）

*2 : 93N（開始時）→63N（規格内、60万lx・hr）→58N（規格内、120万lx・hr）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が3%未満の場合	硬度変化が30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題となる程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf (20N) 以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf (20N) 未満の場合	規格値外の場合

* : 硬度 2.0kgf (20N) を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁴⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品*

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	割線入りの淡黄色の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	88.9～103.9	88.4～105.0
含量(%)	100.0～101.8	98.3～101.6

* : 溶出率のみ乾燥剤入りの製品で実施

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	割線入りの淡黄色の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	88.9～103.9	87.1～102.7
含量(%)	100.0～101.8	99.8～102.1

(2) 長期保存試験⁴⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25°C、60%RH、3 ロット(n=3*)

試験項目	開始時	3年
性状	割線入りの淡黄色の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	88.9～103.9	88.7～105.6
含量(%)	100.0～101.8	98.7～101.8

* : 確認試験及び製剤均一性(3年)のみ n=1 で実施

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25°C、60%RH、3ロット(n=3*)

試験項目	開始時	3年
性状	割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	88.9～103.9	90.6～106.0
含量(%)	100.0～101.8	97.7～101.4

* : 確認試験及び製剤均一性(3年)のみn=1で実施

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度60%、3年)の結果、エスゾビクロン錠2mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性⁴⁶⁾

《試験条件》

温度：40°C、遮光、気密容器

湿度：30°C、75%RH、褐色ガラス瓶(開栓)

光：室温保存、1000lx、シャーレ(ラップで覆う)

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3箇月	3箇月	120万lx・hr
外観	割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化あり ^{*1} (規格内)
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	99.7%	99.0%	98.5%	99.3%
硬度	規格内	変化なし	変化あり ^{*2} (規格内)	変化あり ^{*3} (規格内)
規格(参考値)：20N以上	85N	83N	40N	55N
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

*1：淡黄色(開始時、60万lx・hr)→ごくわずかに退色(規格内、120万lx・hr)

*2：85N(開始時)→37N(規格内、1箇月)→40N(規格内、3箇月)

*3：85N(開始時)→53N(規格内、60万lx・hr)→55N(規格内、120万lx・hr)

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題となる程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	規格値外の場合

* : 硬度 2.0kgf (20N) を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

(4) PTP 包装における安定性⁴⁷⁾

《試験条件》

光：室温保存、1000lx、PTP 包装

試験項目	開始時	光
		120 万 lx・hr
外観	割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠	変化なし
含量	規格内	変化なし
規格：95.0～105.0%	99.7%	99.9%
硬度	規格内	変化なし
規格(参考値)： 20N 以上	85N	72N
溶出性	規格内	変化なし
純度試験	規格内	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題となる程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	規格値外の場合

* : 硬度 2.0kgf (20N) を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

(5) 分割後の安定性⁴⁸⁾

保存形態：褐色ガラス瓶（密栓）

試験条件：40°C、遮光保存、1ロット(n=1*)

試験項目		開始時	3箇月
性状	表面	淡黄色のフィルム コーティング錠	同左
	分割面	白色	同左
純度試験		規格内	同左
溶出率(%)		97.3～102.3	91.0～103.3
含量(%)		100.0～100.8	98.4～99.6

* : 含量のみ n=3 で実施

保存形態：褐色ガラス瓶（開栓）

試験条件：30°C、75%RH、遮光保存、1ロット(n=1*)

試験項目		開始時	3箇月
性状	表面	淡黄色のフィルム コーティング錠	同左
	分割面	白色	同左
純度試験		規格内	同左
溶出率(%)		97.3～102.3	89.1～101.7
含量(%)		100.0～100.8	96.5～99.2

* : 含量のみ n=3 で実施

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

試験条件：室温保存、1000lx、1ロット(n=1*)

試験項目		開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	表面	淡黄色のフィルム コーティング錠	同左	若干の退色が認められたが、淡黄色の範疇であった
	分割面	白色	同左	黄色味を呈した
純度試験		規格内	同左	規格外
溶出率(%)		97.3～102.3	95.9～103.8	99.9～104.3
含量(%)		100.0～100.8	98.0～100.7	97.1～99.5

* : 含量のみ n=3 で実施

分割後の安定性試験(40°C、遮光保存(3箇月)及び30°C、相対湿度75%、遮光保存(3箇月))の結果、エスゾビクロン錠2mg「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

分割後の安定性試験(室温保存、1000lx)において、60万lx・hr 時点までそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかつたが、120万lx・hr 時点で分割面の着色（黄色味を呈した）、類縁物質の増加が認められた。なお、未分割品は光に対してほとんど変化を認めなかつた（無包装状態における安定性試験の項参照）。

エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」

(1) 加速試験⁴⁹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品*

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	3 年
性状	淡赤色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	87.8～104.7	90.6～103.8
含量(%)	100.0～101.6	99.3～101.6

* : 溶出率のみ乾燥剤入りの製品で実施

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡赤色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	87.8～104.7	88.7～103.3
含量(%)	100.0～101.6	99.9～101.1

(2) 長期保存試験⁵⁰⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：25°C、60%RH、3 ロット(n=3*)

試験項目	開始時	3 年
性状	淡赤色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	87.8～104.7	87.6～105.9
含量(%)	100.0～101.6	98.9～101.6

* : 確認試験及び製剤均一性（3 年）のみ n=1 で実施

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25°C、60%RH、3ロット(n=3*)

試験項目	開始時	3年
性状	淡赤色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	87.8～104.7	90.4～106.6
含量(%)	100.0～101.6	98.8～101.4

* : 確認試験及び製剤均一性(3年)のみn=1で実施

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度60%、3年)の結果、エスゾビクロン錠3mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性⁵¹⁾

《試験条件》

温度：40°C、遮光、気密容器

湿度：30°C、75%RH、褐色ガラス瓶(開栓)

光：室温保存、1000lx、シャーレ(ラップで覆う)

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3箇月	3箇月	120万lx・hr
外観	淡赤色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化あり ^{*1} (規格内)
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	99.8%	98.8%	98.4%	99.4%
硬度	規格内	変化なし	変化あり ^{*2} (規格内)	変化あり ^{*3} (規格内)
規格(参考値)： 20N以上	91N	97N	58N	59N
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

*1：淡赤色(開始時、60万lx・hr)→ごくわずかに退色(規格内、120万lx・hr)

*2：91N(開始時)→53N(規格内、1箇月)→58N(規格内、3箇月)

*3：91N(開始時)→61N(規格内、60万lx・hr)→59N(規格内、120万lx・hr)

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題となる程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	規格値外の場合

* : 硬度 2.0kgf (20N) を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

(4) PTP 包装における安定性⁵²⁾

《試験条件》

光：室温保存、1000lx、PTP 包装

試験項目	開始時	光
		120 万 lx・hr
外観	淡赤色のフィルムコーティング錠	変化なし
含量	規格内	変化なし
規格：95.0～105.0%	99.8%	100.1%
硬度	規格内	変化なし
規格(参考値)： 20N 以上	91 N	94N
溶出性	規格内	変化なし
純度試験	規格内	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 純度試験
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題となる程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 未満の場合	規格値外の場合

* : 硬度 2.0kgf (20N) を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化⁵³⁾

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」

■方法

(1) 配合方法

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」（1錠）と服薬補助ゼリー（大さじ1（およそ 15mL））を配合した。

(2) 保存条件

条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存形態：無色ガラス製容器（密栓）

■結果

服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	配合前	配合直後	3時間後
らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色のフィルムコー ディング錠	微黄白色のゼリーに 錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに 膨潤した錠剤が包ま れていた
	におい	—	レモン様のにおい	同左
	含量 (%)	試験製剤：100.5	100.8	99.9

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

エスゾピクロン錠 1mg/2mg/3mg 「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：0.2mol/L 塩酸試液 50mL に塩化カリウム溶液(3→20)150mL 及び水を加えて
1000mL とし、5mol/L 塩酸試液を加えて pH2.0 に調整した液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。（錠 1mg）

45 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。（錠 2mg/3mg）

(2) 生物学的同等性試験

16.8 その他

〈エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」、エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」〉

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」 及びエスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」 は、エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」 を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。^{17),18)}

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」¹⁷⁾

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」 について、「含量が異なる経口固体製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたエスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」 を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

<測定条件>

試験液 : pH1.2, pH5.0, pH6.8、水

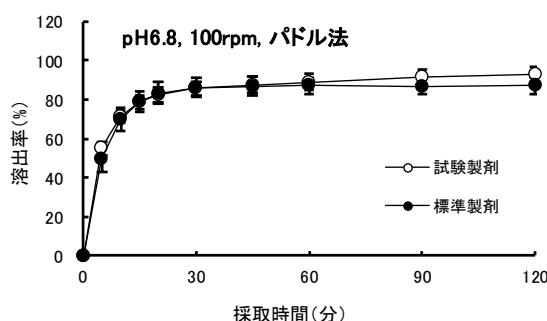
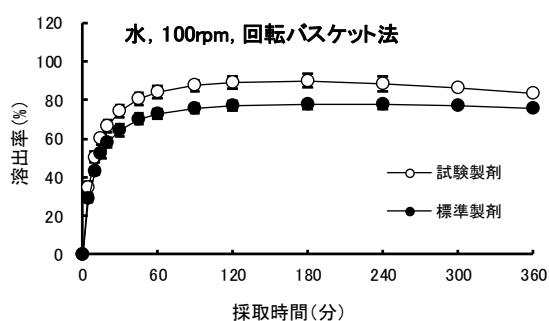
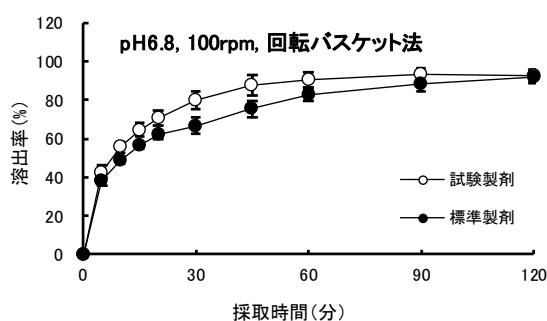
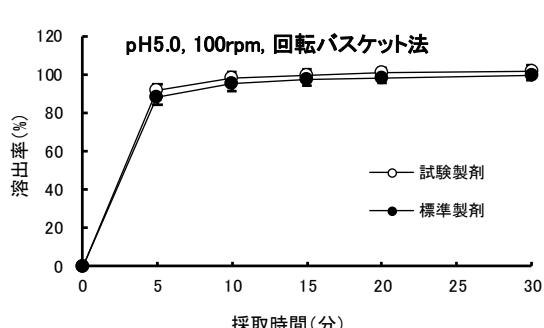
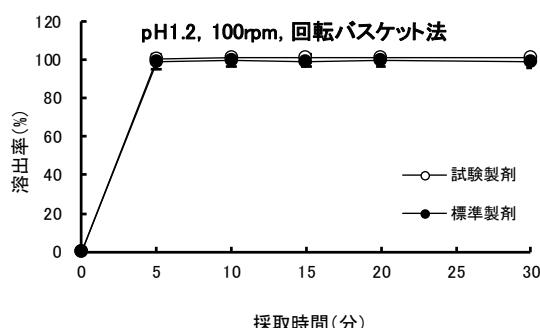
回転数 : 100rpm

試験製剤 : エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」

検体数 : n=12

試験法 : 回転バスケット法、パドル法

標準製剤 : エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
		試験製剤	標準製剤			
回転バスケット法 100rpm	pH1.2	15	100.9	99.2	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH5.0	15	99.9	97.2		適
	pH6.8	5	42.6	37.9	4.7	標準製剤の平均溶出率の±10%以内
		60	90.2	83.0	7.2	
	水	10	50.5	43.2	7.3	標準製剤の平均溶出率の±8%以内
		360	83.7	75.9	7.8	
パドル法 100rpm	pH6.8	10	71.2	69.5	1.7	標準製剤の平均溶出率の±10%以内
		30	85.6	86.2	-0.6	

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転バスケット法 100rpm	pH1.2	15	96.5～103.3	85.9～115.9	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH5.0	15	92.4～103.3	84.9～114.9	0		適
パドル法 100rpm	pH6.8	30	81.2～92.3	70.6～100.6	0		適

試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±12%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転バスケット法 100rpm	pH6.8	60	80.3～95.3	78.2～102.2	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適
	水	360	79.0～89.2	71.7～95.7	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。

従って、エスゾピクリン錠1mg「トーワ」と、標準製剤（エスゾピクリン錠3mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

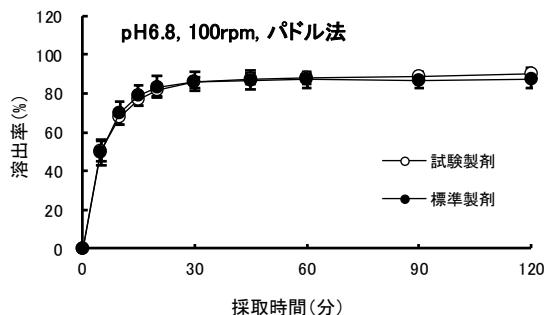
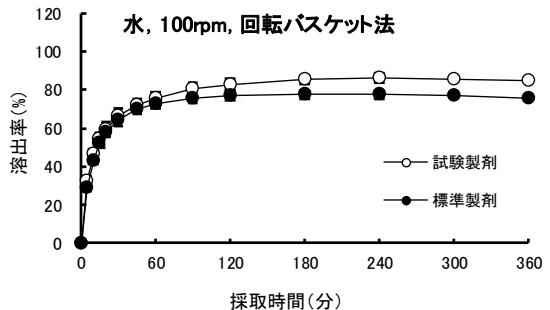
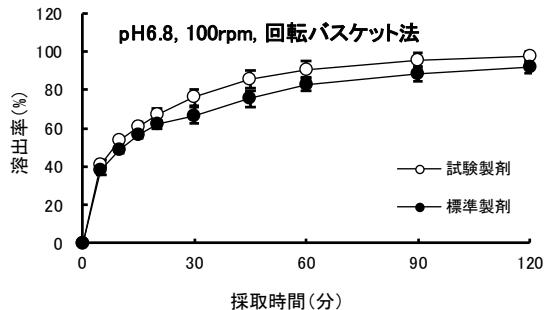
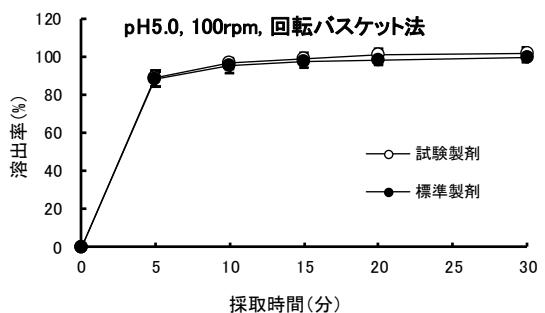
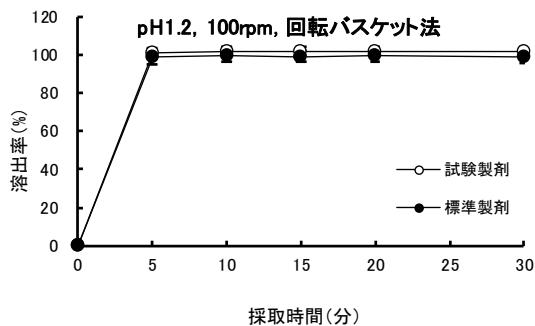
エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」¹⁸⁾

エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたエスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
回転数 : 100rpm
試験製剤 : エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」

検体数 : n=12
試験法 : 回転バスケット法、パドル法
標準製剤 : エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

①同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	f ₂ 値	同等性の判定基準	判定
		試験製剤	標準製剤				
回転バスケット法 100rpm	pH1.2	15	102.0	99.2			15分以内に平均85%以上溶出
	pH5.0	15	99.0	97.2			
	pH6.8	5	41.3	37.9	3.4		標準製剤の平均溶出率の±10%以内
		60	90.6	83.0	7.6		
	水	10	46.3	43.2	78.5	f ₂ 値が55以上	適
		15	54.6	52.0			
		20	59.7	57.9			
		30	66.7	64.4			
パドル法 100rpm	pH6.8	10	67.6	69.5	-1.9		標準製剤の平均溶出率の±10%以内
		30	85.6	86.2	-0.6		

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件	判定時間(分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定	
回転バスケット法 100rpm	pH1.2	15	98.4～105.0	87.0～117.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH5.0	15	94.4～105.2	84.0～114.0	0		適
パドル法 100rpm	pH6.8	30	81.8～93.2	70.6～100.6	0		適

試験条件	判定時間(分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±12%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定	
回転バスケット法 100rpm	pH6.8	60	80.3～97.1	78.6～102.6	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない	適
	水	360	79.5～89.2	72.9～96.9	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。

従って、エスゾピクリン錠 2mg 「トーワ」と、標準製剤（エスゾピクリン錠 3mg 「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

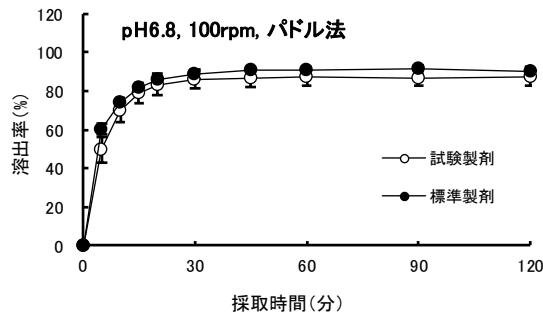
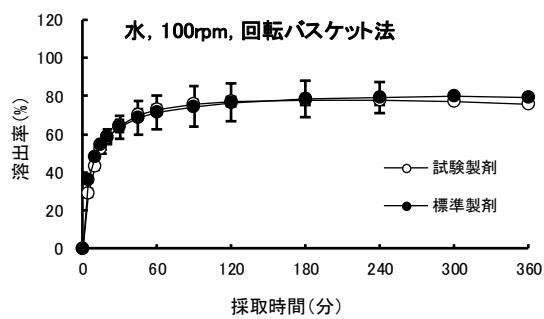
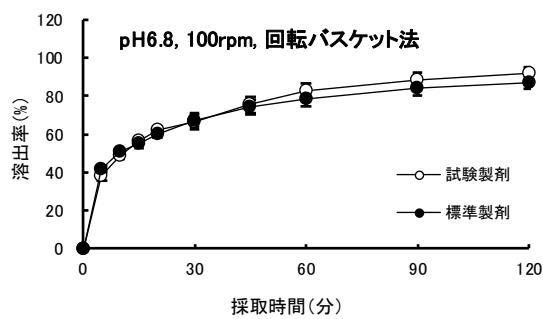
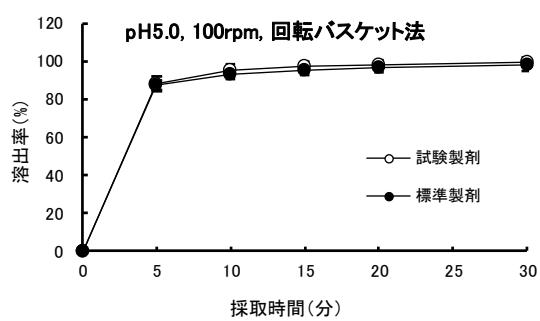
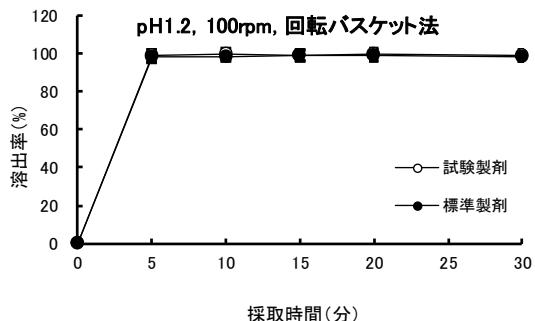
エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」⁵⁴⁾

エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
回転数 : 100rpm
試験製剤 : エスゾピクロン錠3mg「トーワ」

検体数 : n=12
試験法 : 回転バスケット法、パドル法
標準製剤 : ルネスタ錠3mg



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
		試験製剤	標準製剤			
回転バスケット法 100rpm	pH1.2	15	99.2	98.7	15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH5.0	15	97.2	95.3		適
	pH6.8	5	37.9	41.8	-3.9	標準製剤の平均溶出率の±15%以内
		90	88.6	84.3	4.3	
	水	5	29.1	36.1	-7.0	標準製剤の平均溶出率の±12%以内
		360	75.9	79.0	-3.1	
パドル法 100rpm	pH6.8	5	49.7	60.4	-10.7	標準製剤の平均溶出率の±15%以内
		20	83.4	85.7	-2.3	

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、エスゾピクロン錠 3mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、エスゾピクロン錠 3mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

- 〈エスゾピクロン錠 1mg「トーワ」〉
100錠 [10錠×10:PTP、乾燥剤入り]
100錠 [バラ、乾燥剤入り]
〈エスゾピクロン錠 2mg「トーワ」〉
100錠 [10錠×10:PTP、乾燥剤入り]
100錠 [バラ、乾燥剤入り]
〈エスゾピクロン錠 3mg「トーワ」〉
100錠 [10錠×10:PTP、乾燥剤入り]
100錠 [バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン、アルミ箔
	ピロー : ポリエチレンラミネートアルミニウム
バラ包装	瓶 : ポリエチレン
	蓋 : ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
不眠症

2. 効能又は効果に関する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤は就寝直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。
- 7.3 高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者では、1回1mgを投与することとし、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお増量する場合には、1回2mgを超えないこと。[9.2、9.3、16.6.1、16.6.2 参照]
- 7.4 本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。
食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。[16.2.1 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 原発性不眠症患者（成人）を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験

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

	プラセボ	エスゾビクロン		ゾルピデム
		2mg	3mg	
評価例数	71	69	68	70
PSGによる 睡眠潜時	22.8 (0.8, 194.5)	11.3 (0.3, 132.3) $p < 0.001^a)$	10.4 (0.0, 59.3) $p < 0.001^a)$	7.0 (0.0, 146.5)
主観的 睡眠潜時	45.0 (12.5, 210.0)	25.0 (3.0, 120.0) $p < 0.001^a)$	20.0 (3.0, 142.5) $p < 0.001^a)$	22.5 (0.0, 150.0)

中央値（分）（最小値、最大値）

a) 測定値を対数変換した後の各期の平均値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果＜投与順にネスト＞とした混合効果モデル

安全性解析対象症例における副作用発現状況は、エスゾビクロン1mg投与群70例中10例(14.3%)、2mg投与群69例中12例(17.4%)、3mg投与群68例中15例(22.1%)であった。主な副作用は、味覚異常、傾眠、異常感、浮動性めまいであった。¹⁹⁾

17.1.2 成人及び高齢の不眠症患者を対象とした国内長期投与試験

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

	成人		高齢者	
	2mg 群	3mg 群	1mg 群	2mg 群
ベースライン	60.0 (15, 240) 84 例	60.0 (20, 240) 77 例	60.0 (30, 180) 80 例	60.0 (15, 240) 83 例
4 週	30.0 (0, 180) 81 例	30.0 (2, 120) 73 例	30.0 (0, 180) 75 例	30.0 (2, 90) 79 例
8 週	30.0 (5, 90) 79 例	20.0 (3, 120) 72 例	22.5 (5, 150) 72 例	30.0 (3, 90) 75 例
12 週	30.0 (0, 120) 75 例	20.0 (5, 150) 69 例	20.0 (5, 90) 70 例	20.0 (5, 90) 74 例
16 週	20.0 (0, 120) 72 例	20.0 (5, 120) 67 例	20.0 (5, 90) 67 例	25.0 (5, 120) 73 例
20 週	25.0 (1, 120) 70 例	20.0 (0, 300) 66 例	20.0 (5, 120) 69 例	20.0 (5, 90) 74 例
24 週	20.0 (0, 120) 70 例	20.0 (5, 240) 65 例	20.0 (5, 180) 68 例	20.0 (5, 90) 72 例
最終評価時	27.5 (0, 240) 84 例	20.0 (3, 240) 75 例	20.0 (5, 180) 79 例	20.0 (5, 120) 83 例

中央値（分）（最小値、最大値）

安全性解析対象症例のうちエスゾビクロンが投与された 325 例中 156 例（48.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、味覚異常（36.3%）、傾眠（3.7%）であった。²⁰⁾

17.1.3 外国第Ⅱ相試験

原発性不眠症患者（成人）65 例を対象とし、1 日 1 回プラセボ、エスゾビクロン 1mg、2mg、2.5mg、3mg、ゾルピデム製剤 10mg を 2 日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目である PSG による睡眠潜時は下表のとおりであり、エスゾビクロン 2 及び 3mg 投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた。

	プラセボ	エスゾビクロン		ゾルピデム
		2mg	3mg	
評価例数	63	63	64	64
PSG による 睡眠潜時	29.0 (1.5, 143.5)	15.5 (1.8, 99.5) $P \leq 0.0001^a)$	13.1 (0.5, 91.3) $P \leq 0.0001^a)$	13.1 (1.0, 81.0)

中央値（分）（最小値、最大値）

a) 各時期で得られた 2 連夜の実測値の平均値を順位変換した値を応答変数、薬剤、投与順及び時期を固定効果、被験者を変量効果<投与順にネスト>とした混合効果モデル

安全性解析対象症例における副作用発現状況は、エスゾビクロン 1mg 投与群 63 例中 12 例（19.0%）、2mg 投与群 63 例中 10 例（15.9%）、2.5mg 投与群 65 例中 13 例（20.0%）、3mg 投与群 64 例中 15 例（23.4%）であった。主な副作用は、味覚異常（不快な味）、傾眠、頭痛であった。²¹⁾

17.1.4 外国第Ⅲ相試験

原発性不眠症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験における主要評価項目の結果は下表のとおりであり、いずれの試験においてもエスゾビクロンのプラセボに対する統計学的な有意差が認められた。^{22)~30)}

成人		プラセボ	2mg	3mg
試験 1 (44 日間、1、15 及び 29 日目の平均値)	評価例数	99	104	105
	PSG による睡眠潜時(分)	29.0 (1.0, 131.9)	15.0 (0.8, 164.0) p<0.0001 ^{a)}	13.1 (0.8, 85.3) p<0.0001 ^{a)}
試験 2 (6 カ月間、4~6 カ月の平均値)	評価例数	172		543
	主観的睡眠潜時(分)	44.8 (4.1, 330.0)		31.7 (2.1, 565.0) p<0.0001 ^{a)}
試験 3 (6 カ月間、4~6 カ月の平均値)	評価例数	226		504
	主観的睡眠潜時(分)	45.0 (4.0, 315.0)		27.3 (3.4, 196.7) p<0.0001 ^{a)}
高齢者		プラセボ	1mg	2mg
試験 4 (14 日間、1、2、13、14 日目の平均値)	評価例数	128		136
	PSG による睡眠潜時(分)	30.4 (4.1, 173.1)		14.8 (2.0, 102.1) p<0.0001 ^{a)}
試験 5 (14 日間の平均値)	評価例数	79	70	79
	主観的睡眠潜時(分)	52.0 (4.7, 540.0)	35.9 (0.0, 348.0) p=0.0120 ^{a)}	36.2 (5.4, 410.0) p=0.0034 ^{a)}
中央値 (最小値、最大値)				
a) 順位変換したデータに対する投与群及び施設を因子とした分散分析モデル				

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VII. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ゾピクロン、非ベンゾジアゼピン系化合物（ゾルピデム）、ベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム、ニトラゼパム等）、チエノジアゼピン系化合物（クロチアゼパム、エチゾラム、プロチゾラム等）

注意：関連のある化合物の效能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

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

エスゾピクロンは中枢神経系のGABA_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。^{31),32)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 動物の脳波に対する作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びモルモットにおいて、ノンレム睡眠潜時を短縮させ、ノンレム睡眠時間を延長させた。レム睡眠には明確な影響はみられなかった。^{33),34),35)}

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与 時期	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (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）

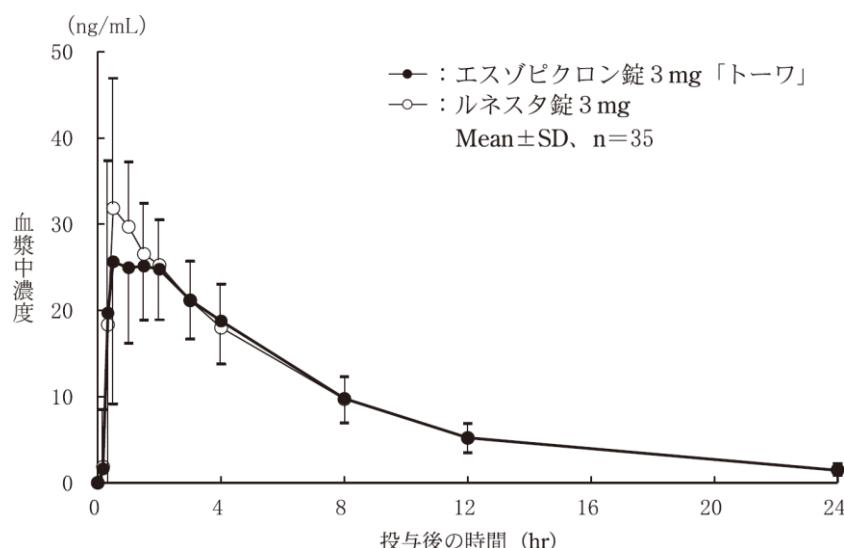
$AUC_{0\text{-last}}$ は投与時から定量が可能であった最終採血時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を示す。

1mg 及び 3mg : n=8、2mg : n=9

16.1.2 生物学的同等性試験

〈エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」〉

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



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」	213.5±45.9	35.54±10.86	1.17±1.01	5.75±0.67
ルネスタ錠 3mg	216.6±54.8	37.07±12.21	0.84±0.51	5.82±0.75

Mean±SD、n=35
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90% 信頼区間

パラメータ	AUC ₀₋₂₄	C _{max}
平均値の差	log(0.9924)	log(0.9632)
平均値の差の 90% 信頼区間	log(0.9625)~log(1.0232)	log(0.8609)~log(1.0777)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

日本人健康成人男性を対象に、エスゾピクロン 3mg を単回経口投与したとき、絶食下と比較して摂食下ではエスゾピクロンの C_{max} は 30% 低下し、AUC₀₋₂₄ は変化しなかった。また t_{max} の中央値は 2.5 時間遅延した。³⁾ [7.4 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人にエスゾピクロン 3mg とケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 5 日間反復併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンの C_{max} は 43% 上昇し、AUC_{0-∞} 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-∞} は 12% 減少した（外国人データ）。¹⁰⁾ [10.2 参照]

16.7.2 アルコール

健康成人にエスゾピクロン 3.5mg^{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（外国人データ）。¹¹⁾ [10.2 参照]

16.7.3 オランザピン

健康成人にエスゾピクロン 3mg とオランザピン 10mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンの C_{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（外国人データ）。¹²⁾

16.7.4 ロラゼパム

健康成人にエスゾピクロン 3mg とロラゼパム 2mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンの C_{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（外国人データ）。¹³⁾

16.7.5 パロキセチン

健康成人にエスゾピクロン 3mg とパロキセチン 20mg を単回併用投与したとき、単独投与時と比較してエスゾピクロンの C_{max} は 11.6% 上昇し、AUC_{0-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（外国人データ）。¹⁴⁾

16.7.6 ジゴキシン

健康成人にジゴキシンを 1 日目に 0.5mg を 2 回投与し、2~6 日目に 1 日 1 回 0.25mg を経口投与した後、7 日目にエスゾピクロン 3mg とジゴキシン 0.25mg 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-∞} は変化しなかった（外国人データ）。¹⁵⁾

16.7.7 (R,S)-ワルファリン

健康成人にエスゾピクロン 3mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、5 日目に (R,S)-ワルファリン 25mg を併用投与したとき、(R)-ワルファリン及び(S)-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{0-last} は変化しなかった（外国人データ）。¹⁶⁾

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエスゾピクロンとして 1 回 2mg を、高齢者には 1 回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では 1 回 3mg、高齢者では 1 回 2mg を超えないこととする。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」²⁾

kel : $0.1222 \pm 0.0145 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) 他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

エスゾビ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*) -ゾビクロン N-オキシド及び (*S*) -N-脱メチルゾビクロンである。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、エスゾビ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、エスゾビクロンの代謝には CYP3A4 及び CYP2E1 が関与していることが示された。^{4),5)} [10. 参照]

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. (1) 代謝部及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

16.5 排泄

外国人健康成人男性に ¹⁴C 標識ゾビクロン 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。⁶⁾

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者におけるエスゾビクロンの 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*) -脱メチルゾビクロンの AUC_{0-inf} はそれぞれ 40%、88%及び 127%増加した（外国人データ）。⁷⁾ [7.3、9.2 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者におけるエスゾビクロンの 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（外国人データ）。⁸⁾ [7.3、9.3 参照]

16.6.3 高齢者

日本人高齢者（平均年齢 69 歳）を対象に、エスゾビクロン 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。^{1),9)} [9.8 参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエスゾビクロンとして 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。」である。

11. その他
該当資料なし

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はゾピクリンに対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症筋無力症の患者

〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕

2.3 急性閉塞隅角症の患者

〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させことがある。〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 連用により薬物依存を生じがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[11.1.2 参照]

8.2 本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。[11.1.3 参照]

9.1.2 衰弱者

薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。

9.1.3 心障害のある患者

血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.5 本剤により睡眠随伴症状（夢遊症候群等）として異常行動を発現したことがある患者

投与の中止を検討すること。重篤な自傷・他傷行為、事故等に至る睡眠随伴症状を発現するおそれがある。[1.、11.1.6 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれるおそれがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩薬 スキサメトニウム塩化物水和物 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物 中枢神經抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等	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、中枢神經抑制作用が増強される可能性がある。
アルコール（飲酒） [16.7.2 参照]	相互に作用を増強することがある。	飲酒により中枢神經抑制作用が増強されることがある。
麻酔時 チアミラールナトリウム チオペンタールナトリウム 等 [11.1.3 参照]	呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。	本剤により呼吸抑制があらわれることがあり、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性がある。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン 等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、効果の減弱を来すことがある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 等 [16.7.1 参照]	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させるおそれがある。	これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 依存性（頻度不明）

連用により薬物依存を生じがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、異常な夢、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。[8.1 参照]

11.1.3 呼吸抑制（頻度不明）

呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行うこと。[9.1.1、10.2 参照]

11.1.4 肝機能障害

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.5 精神症状、意識障害

悪夢（異常な夢）、意識レベルの低下（各 0.3%）、興奮（激越）、錯乱（錯乱状態）、幻覚、攻撃性、せん妄、異常行動（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.6 一過性前向性健忘、もうろく状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）（いずれも頻度不明）
本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。
なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。[1.、9.1.5 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠	頭痛、浮動性めまい	不安、注意力障害、異常な夢、うつ病	神経過敏、記憶障害、錯感覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態
過敏症				発疹、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、ALT、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
その他			倦怠感、湿疹、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性	リビドー減退、筋肉痛、片頭痛、背部痛、高血圧、末梢性浮腫

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、メトヘモグロビン血症、呼吸機能低下、昏睡等に至るおそれがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化するおそれがあり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。
なお、血液透析による除去は有効ではない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤は、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー ((S)-エナンチオマー) である。ゾピクロンでは臨床用量の約 800 倍 (100mg/kg/日) をマウス、ラットに 2 年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

(参考情報)

18.3 その他の中枢作用

エスゾピクロンは、マウス、ラット及びサルにおいて、抗不安作用及び鎮静作用を示した。^{36)~40)}

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

有効成分：エスゾピクロン 毒薬、習慣性医薬品^{注1)}

注 1) 注意—習慣性あり

注 2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

- ・エスゾピクロン錠「トーワ」を服用される方へ
(「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ルネスタ錠 1mg/2mg/3mg

7. 国際誕生年月日

2004年12月15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00225000	2021年6月18日	2021年6月18日
エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00226000	2021年6月18日	2021年6月18日
エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」	2021年2月15日	30300AMX00227000	2021年6月18日	2021年6月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
エスゾビクロン錠 1mg 「トーワ」	1129010F1010	1129010F1125	128512301	622887500 (統一名) 622851201 (個別)
エスゾビクロン錠 2mg 「トーワ」	1129010F2016	1129010F2121	128513001	622887600 (統一名) 622851301 (個別)
エスゾビクロン錠 3mg 「トーワ」	1129010F3128	1129010F3128	128514701	622851401

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文獻

1. 引用文献

電子添文の主要文献

- 1) 日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験(外国試験)(ルネスタ錠:2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（錠3mg）
- 3) 日本人健康成人を対象とした含量の異なる製剤間の生物学的同等性試験及び食事の影響検討試験(国内試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
- 4) 代謝（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 5) 中枢ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 6) 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.23）
- 7) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.11、審査報告書）
- 8) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.10）
- 9) 日本人健康高齢者を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験(国内試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 10) ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.19）
- 11) アルコールとの薬物相互作用試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.12）
- 12) オランザピンとの薬物間相互作用試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.14）
- 13) ロラゼパムとの薬物間相互作用試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.15）
- 14) パロキセチンとの薬物間相互作用試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.16）
- 15) ジゴキシンとの薬物間相互作用試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.18）
- 16) ワルファリンとの薬物間相互作用試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.17）
- 17) 社内資料：生物学的同等性試験（錠1mg）
- 18) 社内資料：生物学的同等性試験（錠2mg）
- 19) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験(国内試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.24、審査報告書）
- 20) 不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験(国内試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.25、審査報告書）
- 21) 原発性不眠症患者を対象とした用量反応試験(外国試験)（ルネスタ錠:2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.26、審査報告書）
- 22) Zammit G.K.et al. : Curr.Med.Res.Opin. 2004 ; 20(12) : 1979-1991
- 23) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験(外国試験)（ルネスタ錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.27）
- 24) 原発性不眠症患者を対象とした長期投与試験(外国試験)（ルネスタ錠:2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.28）
- 25) Walsh J.K.et al. : Sleep. 2007 ; 30(8) : 959-968
- 26) 原発性不眠症患者を対象とした長期投与試験(外国試験)（ルネスタ錠:2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.29）
- 27) McCall W.V.et al. : Curr.Med.Res.Opin. 2006 ; 22(9) : 1633-1642

-
- 28) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験(外国試験) (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.30)
- 29) Scharf M.et al. : Sleep. 2005 ; 28(6) : 720-727
- 30) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験(外国試験) (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.31)
- 31) Hanson S.M.et al. : J.Med.Chem. 2008 ; 51(22) : 7243-7252
- 32) GABA_A受容体サブタイプ発現細胞における GABA 誘発電流増強作用 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.1、2.6.2.2)
- 33) マウスの脳波に対する作用 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 34) ラットの脳波に対する作用 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 35) Xi M.et al. : Sleep. 2008 ; 31(7) : 1043-1051
- 36) マウスにおける鎮静作用 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3)
- 37) マウスにおける抗不安作用(明暗箱試験) (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3)
- 38) Carlson J.N.et al. : Eur.J.Pharmacol. 2001 ; 415(2-3) : 181-189
- 39) サルにおける抗不安作用(コンフリクト試験) (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3)
- 40) サルにおける鎮静作用 (ルネスタ錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3)

その他の引用文献

- 41) 社内資料 : 加速試験 (錠 1mg)
- 42) 社内資料 : 長期保存試験 (錠 1mg)
- 43) 社内資料 : 無包装状態における安定性試験 (錠 1mg)
- 44) 社内資料 : 加速試験 (錠 2mg)
- 45) 社内資料 : 長期保存試験 (錠 2mg)
- 46) 社内資料 : 無包装状態における安定性試験 (錠 2mg)
- 47) 社内資料 : PTP 包装における安定性試験 (錠 2mg)
- 48) 社内資料 : 分割後の安定性試験 (錠 2mg)
- 49) 社内資料 : 加速試験 (錠 3mg)
- 50) 社内資料 : 長期保存試験 (錠 3mg)
- 51) 社内資料 : 無包装状態における安定性試験 (錠 3mg)
- 52) 社内資料 : PTP 包装における安定性試験 (錠 3mg)
- 53) 社内資料 : 配合変化試験 (服薬補助ゼリーとの配合変化) (錠 1mg)
- 54) 社内資料 : 生物学的同等性試験 ; 溶出試験 (錠 3mg)
- 55) 社内資料 : 粉碎後の安定性試験
- 56) 社内資料 : 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」
(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎⁵⁵⁾

■ 保存条件

粉碎した検体を以下の条件で保存した。

・ 室内散光

条件：成り行き温湿度、室内散乱光

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

・ 散光

条件：成り行き温湿度、1000lx（累積照度は約50日時点で120万lx・hr）

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

■ 結果

エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」

保存条件	試験項目	粉碎直後	1箇月後	2箇月後	3箇月後
室内散光	外観	白色の粉末*	同左	表層のみ 黄変した	同左
	含量(%)	98.5	97.8	97.6	95.8

保存条件	試験項目	粉碎直後	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
散光	外観	白色の粉末*	光照射面のみ 黄変した	同左	同左
	含量(%)	98.5	95.3	94.4	93.9

* : 白色のフィルム片が混在

エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」

保存条件	試験項目	粉碎直後	1箇月後	2箇月後	3箇月後
室内散光	外観	白色の粉末*	同左	表層のみ 黄変した	同左
	含量(%)	98.4	97.2	97.4	96.5

保存条件	試験項目	粉碎直後	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
散光	外観	白色の粉末*	光照射面のみ 黄変した	同左	同左
	含量(%)	98.4	95.5	95.4	95.5

* : 黄色のフィルム片が混在

エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」

保存条件	試験項目	粉碎直後	1箇月後	2箇月後	3箇月後
室内散光	外観	白色の粉末*	同左	表層のみ 黄変した	同左
	含量(%)	98.9	97.1	97.3	96.6

保存条件	試験項目	粉碎直後	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
散光	外観	白色の粉末*	光照射面のみ 黄変した	同左	同左
	含量(%)	98.9	95.9	95.7	95.7

* : 淡赤色のフィルム片が混在

・室内散光

保存期間：2020年10月29日～2021年1月29日

温度：18.1～24.0°C

湿度：13.0～39.0%RH

・散光

保存期間：2020年10月29日～2020年12月18日

温度：17.7～23.8°C

湿度：21.2～52.2%RH

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁵⁶⁾

■ 方法

- ①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55°C 又は 60°C）を 20mL 吸い取る。
- ②5 分間放置後、シリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
- ③崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。
- ④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：トップ栄養カテーテル（長さ：120cm）

シリンジ：ネオフィードシリンジ 30mL サイズ

■ 結果

販売名	試験項目	水(55°C)	水(60°C)
エスゾピクロン錠 1mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した (全量を押し出せた)	
	残存	ほとんどなかった	
	懸濁液 pH	pH : 7.86	pH : 7.97
エスゾピクロン錠 2mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した (全量を押し出せた)	
	残存	ほとんどなかった	
	懸濁液 pH	pH : 7.97	pH : 8.05
エスゾピクロン錠 3mg 「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した (全量を押し出せた)	
	残存	ほとんどなかった	シリンジにのみわずかに認められた（目視で残留物が確認できるが微量であった）*
	懸濁液 pH	pH : 7.98	pH : 7.95

*：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 医療関係者向けサイト

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号