2024 年 10 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号：871129

# 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「日医工」
## エスゾピクロン錠 2mg「日医工」
## エスゾピクロン錠 3mg「日医工」
## Eszopiclone Tablets

| | |
|---|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 習慣性医薬品[注1)]<br>処方箋医薬品[注2)]<br>注 1）注意－習慣性あり<br>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<br>錠 2mg：1 錠中エスゾピクロン 2mg 含有<br>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<br>洋　名：Eszopiclone |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認：2021 年　2 月 15 日<br>薬価基準収載：2021 年 12 月 10 日<br>販 売 開 始：2021 年 12 月 10 日 |
| 開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名 | 製造販売元：日医工株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日医工株式会社　お客様サポートセンター<br>TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/ |

**本 IF は 2023 年 8 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。**

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

# 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―

（2020 年 4 月改訂）

## 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、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

## ２．IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## ３．IFの利用にあたって

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

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

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

## ４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には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IFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを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。

目　　次


**Ⅰ．概要に関する項目……1**

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……1

**Ⅱ．名称に関する項目……2**

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2

**Ⅲ．有効成分に関する項目……3**

1．物理化学的性質……3
2．有効成分の各種条件下における安定性……3
3．有効成分の確認試験法、定量法……3

**Ⅳ．製剤に関する項目……4**

1．剤形……4
2．製剤の組成……4
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……15
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……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
2．効能又は効果に関連する注意……22
3．用法及び用量……22
4．用法及び用量に関連する注意……22
5．臨床成績……23

**Ⅵ．薬効薬理に関する項目……26**

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……26
2．薬理作用……26

**Ⅶ．薬物動態に関する項目……27**

1．血中濃度の推移……27
2．薬物速度論的パラメータ……30
3．母集団（ポピュレーション）解析……30
4．吸収……30
5．分布……30
6．代謝……30
7．排泄……31
8．トランスポーターに関する情報……31
9．透析等による除去率……31
10．特定の背景を有する患者……31
11．その他……31

**Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……32**

1．警告内容とその理由……32
2．禁忌内容とその理由……32
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……32
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……32
5．重要な基本的注意とその理由……32
6．特定の背景を有する患者に関する注意……33
7．相互作用……34
8．副作用……36
9．臨床検査結果に及ぼす影響……37
10．過量投与……37
11．適用上の注意……38
12．その他の注意……38

**Ⅸ．非臨床試験に関する項目……39**

1．薬理試験……39
2．毒性試験……39

**Ⅹ．管理的事項に関する項目……40**

1．規制区分……40
2．有効期間……40
3．包装状態での貯法……40
4．取扱い上の注意点……40
5．患者向け資材……40

６．同一成分・同効薬 ..... 40
７．国際誕生年月日 ..... 40
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 ..... 40
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 ..... 40
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 40
11．再審査期間 ..... 40
12．投薬期間制限に関する情報 ..... 41
13．各種コード ..... 41
14．保険給付上の注意 ..... 41

**ＸＩ．文献 ..... 42**

１．引用文献 ..... 42
２．その他の参考文献 ..... 43

**ＸⅡ．参考資料 ..... 44**

１．主な外国での発売状況 ..... 44
２．海外における臨床支援情報 ..... 45

**ＸⅢ．備考 ..... 46**

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 ..... 46
２．その他の関連資料 ..... 54

## 略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|---|---|
| AUC | 血中濃度-時間曲線下面積 |
| Cmax | 最高血中濃度 |
| tmax | 最高血中濃度到達時間 |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| S.D. | 標準偏差 |

## Ⅰ．概要に関する項目

### １．開発の経緯

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る。

「エスゾピクロン錠 1mg「日医工」」、「エスゾピクロン錠 2mg「日医工」」及び「エスゾピクロン錠 3mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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 15 日に承認を取得、2021 年 12 月 10 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

本剤は、後発医薬品として、日新製薬株式会社、日医工株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て販売を開始した。

### 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る。

（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、黄疸、精神症状、意識障害、興奮（激越）、錯乱、幻覚、攻撃性、せん妄、異常行動、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

（１）識別性を高めるため、錠剤両面に成分名、含量をインクジェット印字した。

（２）識別性を高めるため、PTP シートデザインを以下のとおり工夫した。

１）調剤過誤防止のため、成分名エスゾピクロンの「エスゾピ」を大きく表示した。

２）規格の取り間違え防止のため、規格（1、2、3）を大きく表示した。

３）薬効分類（不眠症治療薬）、服薬タイミング（就寝前服用）を 1 錠ごとに、GS1 データバーを 2 錠ごとに表記した。

### 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 | タイトル、参照先 |
|---|---|---|
| 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「日医工」
エスゾピクロン錠 2mg「日医工」
エスゾピクロン錠 3mg「日医工」

**（２）洋名**

Eszopiclone Tablets

**（３）名称の由来**

一般名より

### ２．一般名

**（１）和名（命名法）**

エスゾピクロン（JAN）

**（２）洋名（命名法）**

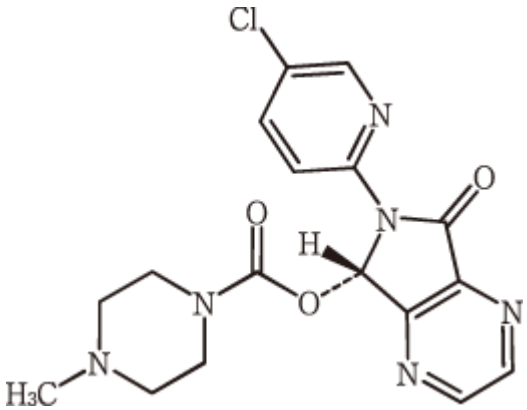
Eszopiclone（JAN）

**（３）ステム（stem）**

睡眠性精神安定薬：-clone

### ３．構造式又は示性式

化学構造式：




### ４．分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$
分子式：388.81

### ５．化学名（命名法）又は本質

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（IUPAC）

### ６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

## 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

（１）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により測定するとき、波数 1715$cm^{-1}$、1462$cm^{-1}$、1371$cm^{-1}$、1086$cm^{-1}$ 及び 849$cm^{-1}$ 付近に吸収を認める。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸水素二ナトリウム、水、アセトニトリル、リン酸混液

## Ⅳ．製剤に関する項目

### １．剤形

#### （１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### （２）製剤の外観及び性状

| 販売名 | | エスゾピクロン<br>錠 1mg「日医工」 | エスゾピクロン<br>錠 2mg「日医工」 | エスゾピクロン<br>錠 3mg「日医工」 |
|---|---|---|---|---|
| 剤　形 | | フィルム<br>コーティング錠 | 割線入りのフィルム<br>コーティング錠 | フィルム<br>コーティング錠 |
| 色　調 | | 白色 | 淡黄色 | 淡赤色 |
| 外形 | 表面 | | | |
| | 裏面 | | | |
| | 側面 | | | |
| 直径(mm) | | 6.1 | | |
| 厚さ(mm) | | 2.8 | | |
| 質量(mg) | | 104.5 | | |
| 本体表示 | | エスゾピクロン<br>1<br>日医工 | エスゾピクロン<br>2<br>日医工 | エスゾピクロン<br>3<br>日医工 |

#### （３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

#### （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）の含量及び添加剤

| 販売名 | エスゾピクロン<br>錠 1mg「日医工」 | エスゾピクロン<br>錠 2mg「日医工」 | エスゾピクロン<br>錠 3mg「日医工」 |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | 1 錠中<br>エスゾピクロン 1mg | 1 錠中<br>エスゾピクロン 2mg | 1 錠中<br>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**

該当資料なし

**（３）熱量**

該当資料なし

## 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 1)

（１）加速試験

試験実施期間：2018/6/5～2019/12/25（追加試験：2020/11/3～2020/11/11）

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［PTP・ピロー包装（乾燥剤なし）・紙箱］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜白色のフィルム<br>コーティング錠＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=3※1<br>（HPLC） | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=3※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 5.8～9.5<br>4.8～6.4<br>5.0～7.2 | 6.4<br>4.7<br>7.9 | 5.4<br>7.5<br>6.0 | 7.0～7.9<br>4.3～4.8<br>5.1～6.6 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜15分、75%以上＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 87.1～101.3<br>91.9～104.4<br>92.5～102.4 | 90.2～101.8<br>90.7～102.3<br>89.2～104.4 | 88.7～101.4<br>92.1～102.1<br>90.5～104.4 | 91.2～103.6<br>89.7～103.1<br>95.2～104.5 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 99.09～ 99.24<br>98.96～101.75<br>99.51～101.54 | 98.92～ 99.63<br>99.47～101.20<br>99.35～100.17 | 98.82～100.28<br>98.35～100.61<br>100.32～101.07 | 98.36～ 99.81<br>98.18～101.04<br>98.95～100.46 |

※1：1、3ヵ月はn=1

※2：類縁物質A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満
総類縁物質：1%未満

※3：表示量に対する含有率（%）

＜追加試験＞

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP・ピロー包装（乾燥剤あり）・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | |
|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 6 ヵ月 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※1＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜45 分、75%以上＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 95.4～105.3<br>89.0～102.9<br>93.6～106.5 | 89.5～103.8<br>91.5～106.5<br>90.6～105.8 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満
総類縁物質：1%未満

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（バラ包装・乾燥剤あり・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 3 ヵ月 | 6 ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜白色のフィルムコーティング錠＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=3※1<br>（HPLC） | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=3※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 5.8～9.5<br>4.8～6.4<br>5.0～7.2 | 5.8<br>5.2<br>5.7 | 4.1<br>5.2<br>5.8 | 7.2～7.6<br>4.1～6.5<br>4.5～7.4 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜15 分、75%以上＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 87.1～101.3<br>91.9～104.4<br>92.5～102.4 | 88.3～103.4<br>86.6～100.2<br>90.6～103.3 | 90.8～103.3<br>94.8～101.5<br>91.6～105.3 | 89.5～107.3<br>88.9～101.9<br>91.0～100.6 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 99.09～ 99.24<br>98.96～101.75<br>99.51～101.54 | 98.34～ 99.87<br>98.85～100.18<br>99.82～100.42 | 98.45～103.00<br>98.10～101.04<br>99.99～100.35 | 99.31～100.27<br>99.50～100.24<br>98.32～100.35 |

※1：1、3 ヵ月は n=1
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満
総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

＜追加試験＞

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（バラ包装（乾燥剤あり）・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | |
|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 6 ヵ月 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜45 分、75%以上＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 95.4～105.3<br>89.0～102.9<br>93.6～106.5 | 89.5～103.8<br>91.5～106.5<br>90.6～105.8 |

試験実施期間：2018/6/5～2019/12/27（追加試験：2020/11/4～2020/11/11）

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［PTP・ピロー包装（乾燥剤なし）・紙箱］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜割線入りの淡黄色の<br>フィルムコーティング錠＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=3※1<br>（HPLC） | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=3※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 5.9～6.7<br>3.5～4.5<br>4.6～6.6 | 6.6<br>4.5<br>5.6 | 5.2<br>5.9<br>4.1 | 2.8～4.6<br>5.7～7.8<br>4.9～6.3 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜15分、75%以上＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 91.3～101.5<br>93.2～103.9<br>90.5～104.3 | 88.3～103.2<br>90.7～101.0<br>94.0～104.6 | 86.5～103.4<br>90.5～101.5<br>86.8～103.6 | 93.0～104.7<br>88.2～104.2<br>88.9～104.0 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 99.98～100.74<br>99.98～101.77<br>99.95～101.73 | 99.14～102.19<br>99.16～101.96<br>99.83～102.02 | 100.12～101.53<br>99.89～101.46<br>99.94～100.64 | 99.10～100.50<br>98.31～101.55<br>99.16～ 99.34 |

※1：1、3ヵ月はn=1
※2：類縁物質A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満
総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

＜追加試験＞

◇エスゾピクロン錠2mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP・ピロー包装（乾燥剤あり）・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | |
|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 6ヵ月 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※1＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜45分、80%以上＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 88.9～102.4<br>91.6～103.9<br>93.9～102.2 | 93.6～103.1<br>88.4～101.9<br>90.1～105.0 |

※1：類縁物質A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満
総類縁物質：1%未満

試験実施期間：2018/6/6～2019/12/27（追加試験　2020/11/4～2020/11/11）

◇エスゾピクロン錠 3mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［PTP・ピロー包装（乾燥剤なし）・紙箱］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜淡赤色のフィルムコーティング錠＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=3※1<br>（HPLC） | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=3※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 5.2～6.0<br>5.2～6.9<br>4.2～6.4 | 5.5<br>4.5<br>4.6 | 5.7<br>5.7<br>4.4 | 5.7～7.2<br>3.6～5.4<br>4.7～6.4 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜15分、75%以上＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 90.8～103.6<br>89.7～103.2<br>94.9～102.5 | 93.8～101.7<br>87.0～102.5<br>87.1～103.1 | 92.5～101.4<br>89.8～103.6<br>84.5～102.4 | 87.2～102.3<br>90.1～103.6<br>91.3～102.7 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 99.96～100.91<br>100.32～101.53<br>101.43～101.62 | 100.41～101.81<br>99.66～101.37<br>101.02～102.02 | 100.13～101.81<br>100.79～101.57<br>100.40～101.05 | 99.25～101.06<br>99.70～101.13<br>99.31～101.60 |

※1：1、3ヵ月はn=1
※2：類縁物質A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満
総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

＜追加試験＞

◇エスゾピクロン錠3mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP・ピロー包装（乾燥剤あり）・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | |
|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 6ヵ月 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※1＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜45分、80%以上＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 87.8～104.7<br>90.0～100.6<br>90.8～101.9 | 90.6～100.5<br>93.2～103.8<br>91.9～102.8 |

※1：類縁物質A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満
総類縁物質：1%未満

（2）長期保存試験

試験実施期間：2018/5/18～2021/6/30

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［最終包装形態（PTP・ピロー包装（乾燥剤あり）・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 12 ヵ月 | 24 ヵ月 | 36 ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜白色のフィルム<br>コーティング錠＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=1※1<br>（HPLC） | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=1※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 5.8～9.5<br>4.8～6.4<br>5.0～7.2 | 7.1<br>6.6<br>5.6 | 6.2<br>5.8<br>9.3 | 6.6<br>4.4<br>7.3 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜45 分、75%以上＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 95.4～105.3<br>89.0～102.9<br>93.6～106.5 | 89.5～ 98.6<br>93.5～100.2<br>88.6～100.7 | 90.7～105.7<br>92.4～100.9<br>85.6～104.2 | 87.0～108.1<br>89.9～105.2<br>89.7～105.5 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 99.09～ 99.24<br>98.96～101.75<br>99.51～101.54 | 97.90～100.15<br>98.03～102.88<br>99.40～100.50 | 96.45～ 99.55<br>99.01～100.54<br>99.01～100.04 | 96.17～102.80<br>97.86～ 99.39<br>98.33～100.09 |

※1：開始時は n=3　　※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、　総類縁物質：1%未満　　※3：表示量に対する含有率（%）

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［最終包装形態（バラ包装・乾燥剤あり・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 12 ヵ月 | 24 ヵ月 | 36 ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜白色のフィルム<br>コーティング錠＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=1※1<br>（HPLC） | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=1※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 5.8～9.5<br>4.8～6.4<br>5.0～7.2 | 8.8<br>4.2<br>7.7 | 13.1<br>5.2<br>8.2 | 9.9<br>7.5<br>8.3 |
| 溶出性（%）n=18※3<br>＜45 分、75%以上＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 95.4～105.3<br>89.0～102.9<br>93.6～106.5 | 94.9～104.0<br>98.0～100.3<br>94.2～100.0 | 90.8～100.4<br>87.4～ 98.3<br>94.7～ 99.8 | 96.2～111.9<br>94.0～107.8<br>94.7～106.0 |
| 含量（%）※4　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ11<br>ESZ12<br>ESZ13 | 99.09～ 99.24<br>98.96～101.75<br>99.51～101.54 | 99.36～100.41<br>100.55～101.97<br>97.48～100.23 | 98.85～101.48<br>96.55～101.66<br>98.64～100.56 | 97.38～ 98.71<br>97.63～100.53<br>97.79～ 99.43 |

※1：開始時は n=3　　※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、　総類縁物質：1%未満

※3：12、24 ヵ月は n=6　　※4：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2018/5/18～2021/7/1

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［最終包装形態（PTP・ピロー包装（乾燥剤あり）・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 12 ヵ月 | 24 ヵ月 | 36 ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜割線入りの淡黄色の<br>フィルムコーティング錠＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=1※1<br>（HPLC） | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=1※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 5.9～6.7<br>3.5～4.5<br>4.6～6.6 | 4.0<br>6.1<br>5.8 | 4.4<br>5.0<br>5.3 | 6.1<br>4.5<br>9.5 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜45 分、80%以上＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 88.9～102.4<br>91.6～103.9<br>93.9～102.2 | 89.9～101.9<br>89.1～100.8<br>90.9～102.2 | 90.3～104.4<br>90.7～102.7<br>92.3～102.8 | 90.8～104.5<br>88.7～103.5<br>92.4～105.6 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ21<br>ESZ22<br>ESZ23 | 99.98～100.74<br>99.98～101.77<br>99.95～101.73 | 100.01～100.90<br>99.00～101.18<br>97.48～100.57 | 97.91～100.14<br>98.42～100.21<br>98.15～100.68 | 100.06～100.91<br>99.19～100.19<br>98.71～101.79 |

※1：開始時は n=3　　※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、　総類縁物質：1%未満　　※3：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2018/5/18～2021/6/30

◇エスゾピクロン錠 3mg「日医工」　長期保存試験　25℃・60%RH［最終包装形態（PTP・ピロー包装（乾燥剤あり）・紙箱）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 12 ヵ月 | 24 ヵ月 | 36 ヵ月 |
| 性状　n=3<br>＜淡赤色のフィルム<br>コーティング錠＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験　n=1※1<br>（HPLC） | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験（HPLC）n=3<br>＜※2＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性（%）n=1※1<br>（含量均一性試験）<br>＜15.0%以下＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 5.2～6.0<br>5.2～6.9<br>4.2～6.4 | 4.9<br>6.5<br>6.0 | 4.5<br>4.1<br>5.4 | 6.6<br>3.9<br>7.8 |
| 溶出性（%）n=18<br>＜45 分、80%以上＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 87.8～104.7<br>90.0～100.6<br>90.8～101.9 | 90.8～102.1<br>86.8～101.4<br>87.6～100.8 | 88.8～102.8<br>89.6～103.8<br>91.0～105.6 | 89.3～105.9<br>87.6～105.2<br>90.9～105.2 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | ESZ31<br>ESZ32<br>ESZ33 | 99.96～100.91<br>100.32～101.53<br>101.43～101.62 | 99.85～101.90<br>98.15～101.20<br>100.05～101.48 | 98.72～100.74<br>97.82～ 99.26<br>99.34～100.22 | 99.80～101.58<br>98.94～100.50<br>100.10～100.96 |

※1：開始時は n=3　　※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、　左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、　総類縁物質：1%未満　　※3：表示量に対する含有率（%）

（3）分割時の安定性

試験実施期間：2020/10/22～2021/2/17

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　分割　40℃［遮光、気密容器］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1　n=1 | 00011 | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた |
| 純度試験（HPLC）n=1<br>＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性　n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 97.3～102.3 | 94.1～102.7 | 91.0～98.9 | 91.0～103.3 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 100.02～100.76 | 98.64～100.51 | 99.25～100.03 | 98.40～99.64 |

※1：割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　分割　30℃・75%RH［遮光、開放］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1　n=1 | 00011 | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた |
| 純度試験（HPLC）n=1<br>＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性　n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 97.3～102.3 | 91.6～102.6 | 90.0～100.3 | 89.1～101.7 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 100.02～100.76 | 99.94～101.03 | 99.56～102.08 | 96.49～99.19 |

※1：割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　分割　成り行き温湿度（17.7～23.8℃、21.2～52.2%RH）、曝光［D65 光源（約 1000Lx）、シャーレ（開放）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 総曝光量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 60 万 Lx･hr | 120 万 Lx･hr |
| 性状※1　n=1 | 00011 | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 淡黄色のフィルムコーティング錠<br>分割面は白色で凹凸が認められた | 若干の退色が認められたが、淡黄色の範疇であった<br>分割面は黄色味を呈し、凹凸が認められた |
| 純度試験（HPLC）n=1<br>＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | **不適合** |
| 溶出性　n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 97.3～102.3 | 95.9～103.8 | 99.9～104.3 |
| 含量（%）※3　n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 100.02～100.76 | 98.03～100.70 | 97.14～99.47 |

※1：割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

（４）無包装状態の安定性

試験実施期間：2020/10/22～2021/2/17

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状 n=3<br>＜白色のフィルム<br>コーティング錠＞ | 00011 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※3 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、75%以上＞ | 00011 | 93.9～101.7 | 94.3～98.6 | 96.4～100.9 | 96.8～105.4 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 99.62～100.23 | 97.43～100.38 | 99.36～100.67 | 97.05～101.71 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 86.0～97.5 | 89.5～111.5 | 96.0～111.0 | 100.0～108.5 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　無包装　30℃・75%RH［遮光、開放］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状 n=3<br>＜白色のフィルム<br>コーティング錠＞ | 00011 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※3 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、75%以上＞ | 00011 | 93.9～101.7 | 95.9～100.1 | 94.0～99.7 | 97.0～100.2 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 99.62～100.23 | 98.49～100.13 | 98.32～98.76 | 97.12～100.06 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 86.0～97.5 | 50.0～58.0 | 44.5～52.0 | 53.0～60.5 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1

◇エスゾピクロン錠 1mg「日医工」　無包装　成り行き温湿度（17.7～23.8℃、23.7~61.4%RH）、曝光［D65 光源（約 1000Lx）、シャーレ（開放）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 総曝光量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 60 万 Lx･hr | 120 万 Lx･hr |
| 性状 n=3<br>＜白色のフィルム<br>コーティング錠＞ | 00011 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 白色のフィルム<br>コーティング錠※4 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、75%以上＞ | 00011 | 93.9～101.7 | 98.2～103.2 | 93.3～96.4 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 99.62～100.23 | 98.12～100.38 | 98.87～100.85 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 86.0～97.5 | 56.0～66.0 | 54.5～61.0 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1
※4：n=1、光照射面において印字の退色がみられた。

試験実施期間：2020/10/22～2021/2/17

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状 n=3<br>＜割線入りの淡黄色の<br>フィルムコーティング錠＞ | 00011 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠※3 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠※3 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠※3 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 98.1～100.8 | 95.7～100.0 | 97.3～101.9 | 98.1～102.2 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.81～100.55 | 97.80～99.22 | 98.39～99.88 | 97.77～100.59 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 75.5～96.5 | 74.0～92.0 | 72.5～99.0 | 67.5～92.0 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　無包装　30℃・75%RH［遮光、開放］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状 n=3<br>＜割線入りの淡黄色の<br>フィルムコーティング錠＞ | 00011 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠※3 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠※3 | 割線入りの淡黄色<br>のフィルムコー<br>ティング錠※3 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 98.1～100.8 | 93.4～102.3 | 95.5～100.8 | 94.7～98.8 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.81～100.55 | 98.37～99.19 | 97.95～99.59 | 97.34～99.68 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 75.5～96.5 | 28.0～41.0 | 32.0～38.0 | 36.5～42.5 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1

◇エスゾピクロン錠 2mg「日医工」　無包装　成り行き温湿度（17.7～23.8℃、23.7~61.4%RH）、曝光［D65 光源（約 1000Lx）、シャーレ（開放）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 総曝光量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 60 万 Lx･hr | 120 万 Lx･hr |
| 性状 n=3<br>＜割線入りの淡黄色の<br>フィルムコーティング錠＞ | 00011 | 割線入りの淡黄色フィル<br>ムコーティング錠 | 割線入りの淡黄色フィル<br>ムコーティング錠※3 | 割線入りの淡黄色フィル<br>ムコーティング錠※4 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 98.1～100.8 | 98.3～101.7 | 95.3～99.5 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.81～100.55 | 99.15～99.59 | 98.37～100.13 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 75.5～96.5 | 44.0～59.0 | 51.0～58.5 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1
※4：n=1、光照射面において退色したが、淡黄色の範疇であった。印字の退色もみられた。

試験実施期間：2020/10/22～2021/2/17

◇エスゾピクロン錠 3mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状 n=3<br>＜淡赤色のフィルム<br>コーティング錠＞ | 00011 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※3 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 96.8～103.2 | 97.0～100.8 | 97.0～101.3 | 98.6～102.8 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 99.53～99.95 | 99.28～99.40 | 98.21～99.43 | 97.13～100.03 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 82.5～98.5 | 86.0～99.0 | 84.5～107.5 | 94.0～100.0 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1

◇エスゾピクロン錠 3mg「日医工」　無包装　30℃・75%RH［遮光、開放］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状 n=3<br>＜淡赤色のフィルム<br>コーティング錠＞ | 00011 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※3 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 96.8～103.2 | 93.6～100.8 | 92.4～99.8 | 91.4～99.0 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 99.53～99.95 | 97.62～99.37 | 99.01～99.79 | 97.69～99.10 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 82.5～98.5 | 49.5～58.0 | 41.5～47.5 | 54.5～61.0 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1

◇エスゾピクロン錠 3mg「日医工」　無包装　成り行き温湿度（17.7～23.8℃、23.7~61.4%RH）、曝光［D65 光源（約 1000Lx）、シャーレ（開放）］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 総曝光量 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 60 万 Lx･hr | 120 万 Lx･hr |
| 性状 n=3<br>＜淡赤色のフィルム<br>コーティング錠＞ | 00011 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※3 | 淡赤色のフィルム<br>コーティング錠※4 |
| 純度試験（HPLC） n=1<br>＜※1＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）n=6<br>＜45 分、80%以上＞ | 00011 | 96.8～103.2 | 96.8～101.1 | 95.5～97.8 |
| 含量（%）※2 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 99.53～99.95 | 98.25～99.89 | 98.28～100.40 |
| （参考値）<br>硬度（N） n=10 | 00011 | 82.5～98.5 | 57.5～63.0 | 50.5～64.5 |

※1：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：n=1
※4：n=1、光照射面において退色したが、淡赤色の範疇であった。印字の退色もみられた。

## 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）

該当しない

## ９．溶出性

（１）溶出試験[2)]

＜エスゾピクロン錠 3mg「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日
薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　回転バスケット法／パドル法

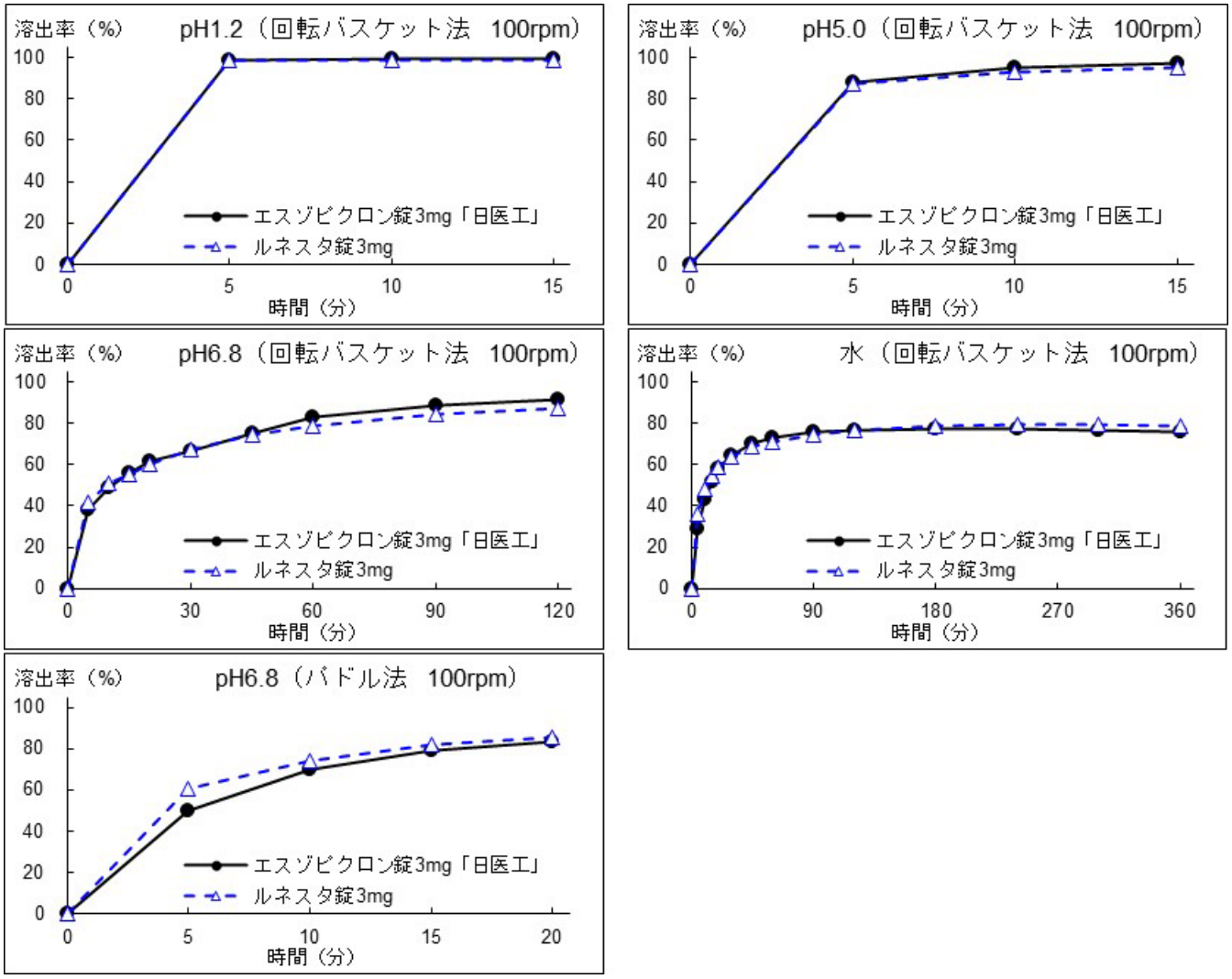
回転数及び試験液：100rpm、回転バスケット法（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）
100rpm、パドル法（pH6.8）

［結果］

- pH1.2（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤および本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- pH5.0（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤および本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- pH6.8（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- 水（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- pH6.8（100rpm、パドル法）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ルネスタ錠 3mg）と比較した結果、全ての試験液において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）




（n=12）

標準製剤及び本品は予備検討の結果、パドル法 50rpm 及び 75rpm においてベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が確認された為、回転バスケット法 100rpm で行った。

（2）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験

＜エスゾピクロン錠 1mg「日医工」＞[3)]

エスゾピクロン錠 1mg「日医工」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、エスゾピクロン錠 3mg「日医工」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。

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　回転バスケット法／パドル法

回転数及び試験液：100rpm、回転バスケット法（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）
100rpm、パドル法（pH6.8）

［結果］

・pH1.2（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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かった。

・pH5.0（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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かった。

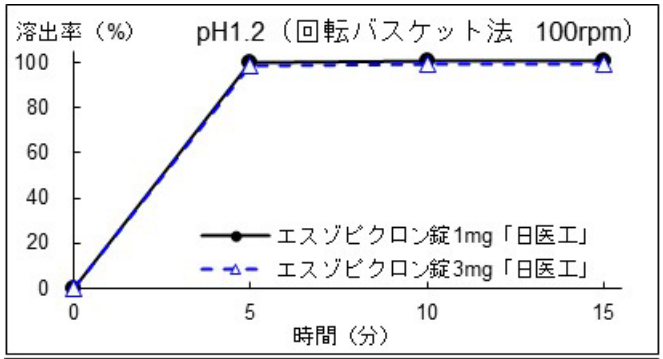
・pH6.8（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（60 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

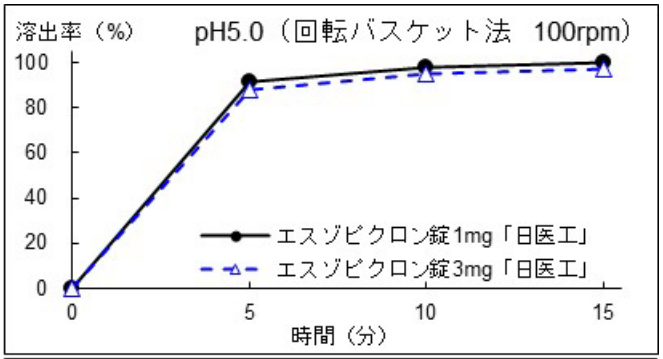
・水（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、最終比較時点（360 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

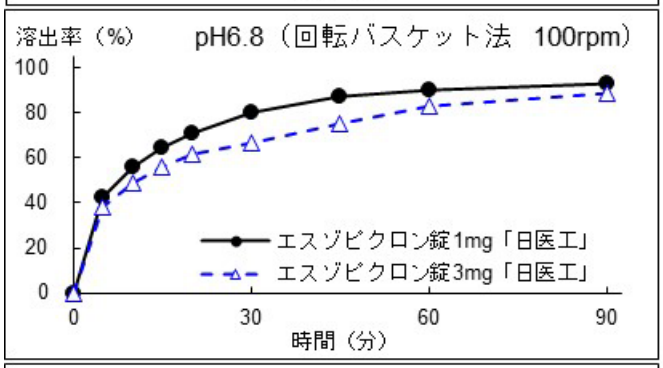
・pH6.8（100rpm、パドル法）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

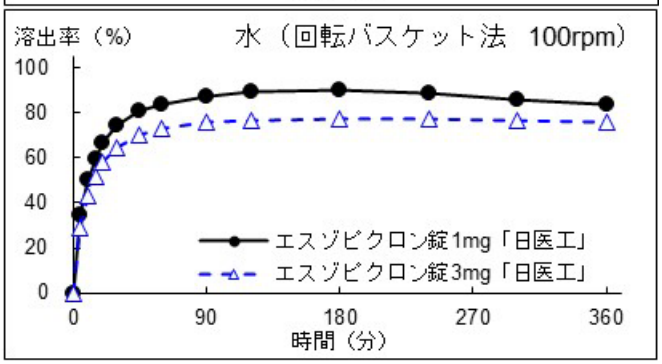
以上、本品の溶出挙動を標準製剤（エスゾピクロン錠 3mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

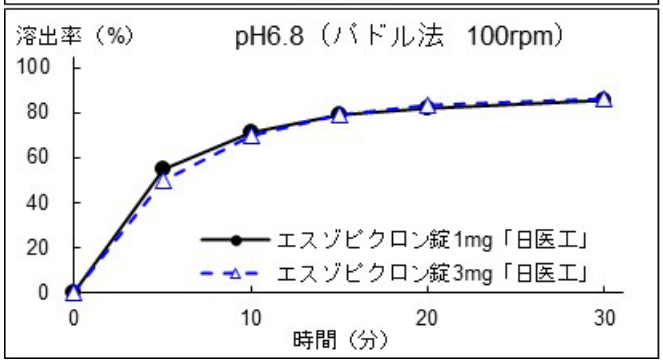
（溶出曲線）




（n=12）

標準製剤及び本品は予備検討の結果、パドル法 50rpm 及び 75rpm においてベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が確認された為、回転バスケット法 100rpm で行った。

＜エスゾピクロン錠 2mg「日医工」＞[4)]

エスゾピクロン錠 2mg「日医工」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、エスゾピクロン錠 3mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等とみなされ、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　回転バスケット法／パドル法

回転数及び試験液：100rpm、回転バスケット法（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）
100rpm、パドル法（pH6.8）

［結果］

・pH1.2（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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かった。

・pH5.0（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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かった。

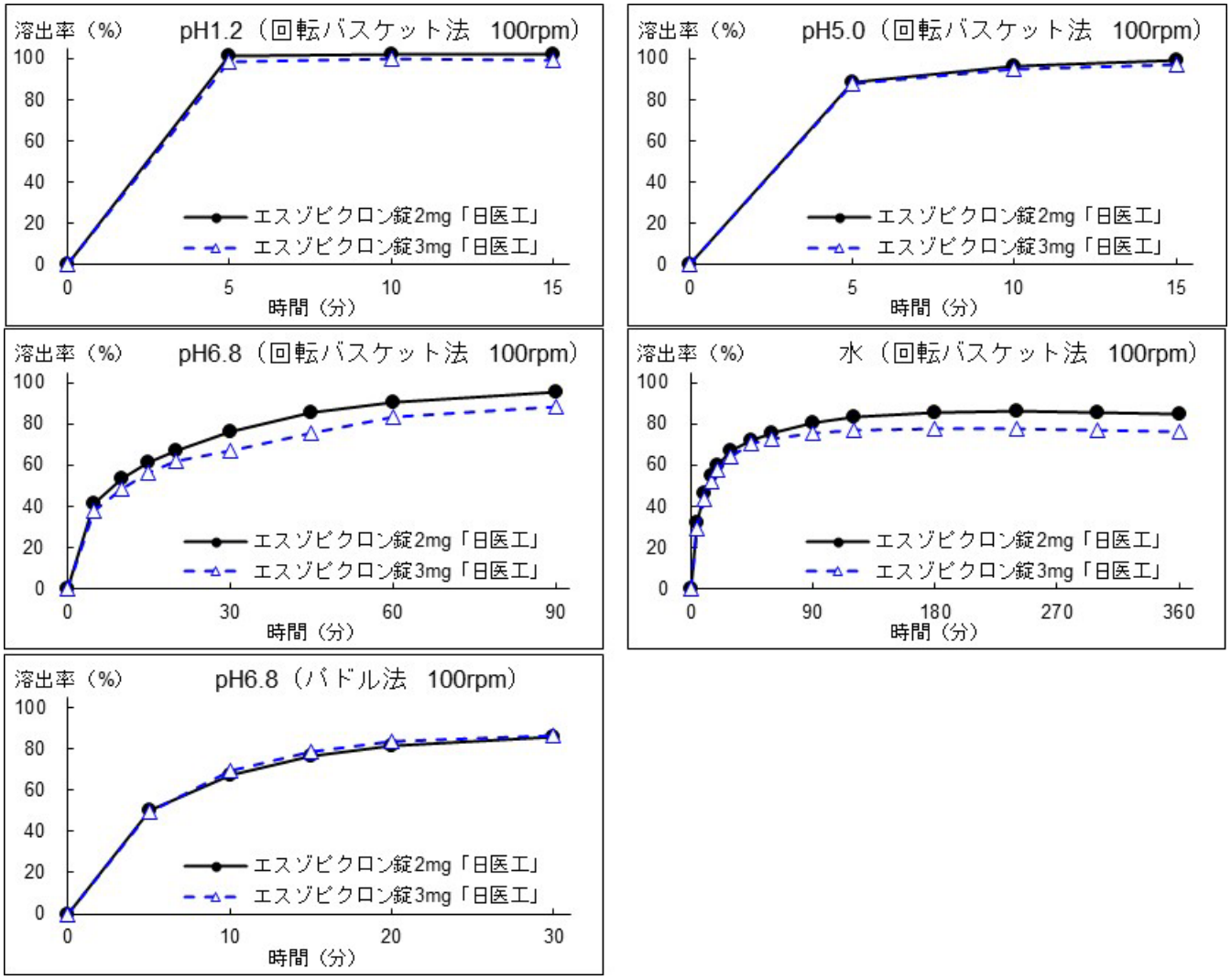
・pH6.8（100rpm、回転バスケット法）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（60 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

・水（100rpm、回転バスケット法）では、f2 関数の値は 55 以上であった。また、最終比較時点（360 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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かった。

・pH6.8（100rpm、パドル法）では、標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（30 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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かった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（エスゾピクロン錠 3mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）




（n=12）

標準製剤及び本品は予備検討の結果、パドル法 50rpm 及び 75rpm においてベッセルの底部に製剤の崩壊物が堆積する現象が確認された為、回転バスケット法 100rpm で行った。

## 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「日医工」〉**

100 錠［10 錠×10；PTP：乾燥剤入り］

100 錠［プラスチックボトル；バラ：乾燥剤入り］

**〈エスゾピクロン錠 2mg「日医工」〉**

100 錠［10 錠×10；PTP：乾燥剤入り］

**〈エスゾピクロン錠 3mg「日医工」〉**

100 錠［10 錠×10；PTP：乾燥剤入り］

### （３）予備容量

該当しない

### （４）容器の材質

<table>
<tr><th>販売名</th><th>PTP 包装</th><th>バラ包装</th></tr>
<tr><td>エスゾピクロン錠<br>1mg「日医工」</td><td rowspan="3">PTP　：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム、アルミニウム箔<br>ピロー：ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルム<br>乾燥剤：塩化カルシウム系</td><td>ボトル　：ポリエチレン<br>キャップ：ポリプロピレン<br>乾燥剤　：シリカゲル系</td></tr>
<tr><td>エスゾピクロン錠<br>2mg「日医工」</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>エスゾピクロン錠<br>3mg「日医工」</td></tr>
</table>

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## Ⅴ．治療に関する項目

### １．効能又は効果

不眠症

### ２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### ３．用法及び用量

#### （１）用法及び用量の解説

通常、成人にはエスゾピクロンとして１回 2mg を、高齢者には１回 1mg を就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では１回 3mg、高齢者では１回 2mg を超えないこととする。

#### （２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### ４．用法及び用量に関連する注意

**7.用法及び用量に関連する注意**

**7.1** 通常用量を超えて増量する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。

**7.2** 本剤は就寝直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。

**7.3** 高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者では、1 回 1mg を投与することとし、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお増量する場合には、1 回 2mg を超えないこと。［9.2、9.3、16.6.1、16.6.2 参照］

**7.4** 本剤は食事と同時又は食直後の服用は避けること。
食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。［16.2.1 参照］

（解説）

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

7.2 本剤は $t_{max}$ が短く効果発現が早いと考えられるため、服薬後の安全性に配慮し、就寝直前の服用に設定した。また、本剤を服用して就寝した後で効果が持続している場合には、転倒やふらつき、注意力低下等が起こるおそれがあるため、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこととした。

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

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

## 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、エスゾピクロン 1mg、2mg、3mg、ゾルピデム製剤 10mg を 2 日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目である終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG）による睡眠潜時及び主観的睡眠潜時は下表のとおりであり、エスゾピクロン 2 及び 3mg 投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた[5)]。

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

中央値（分）（最小値、最大値）

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

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

### 17.1.2 成人及び高齢の不眠症患者を対象とした国内長期投与試験

成人及び高齢の不眠症患者 325 例（精神疾患（うつ病等）による不眠症を 161 例含む）を対象とし、エスゾピクロン（成人には 2 又は 3mg、高齢者には 1 又は 2mg）を 24 週間投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、主観的睡眠潜時の推移は下表のとおりであった [6]。

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

中央値（分）（最小値、最大値）

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

### 17.1.3 外国第Ⅱ相試験

原発性不眠症患者（成人）65 例を対象とし、1 日 1 回プラセボ、エスゾピクロン 1mg、2mg、2.5mg、3mg、ゾルピデム製剤 10mg を 2 日間投与したプラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験の結果、主要評価項目である PSG による睡眠潜時は下表のとおりであり、エスゾピクロン 2 及び 3mg 投与時ではプラセボ投与時と比較して統計学的な有意差が認められた [7]。

| | プラセボ | エスゾピクロン | | ゾルピデム |
|---|---|---|---|---|
| | | 2mg | 3mg | |
| 評価例数 | 63 | 63 | 64 | 64 |
| PSG による<br>睡眠潜時 | 29.0<br>（1.5，143.5） | 15.5<br>（1.8，99.5）<br>P≤0.0001 [a)] | 13.1<br>（0.5，91.3）<br>P≤0.0001 [a)] | 13.1<br>（1.0，81.0） |

中央値（分）（最小値、最大値）

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

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

#### 17.1.4 外国第Ⅲ相試験

原発性不眠症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験における主要評価項目の結果は下表のとおりであり、いずれの試験においてもエスゾピクロンのプラセボに対する統計学的な有意差が認められた[8)~16)]。

| 成人 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 2mg | 3mg |
| 試験 1（44 日間，1，15 及び 29 日目の平均値） | 評価例数 | 99 | 104 | 105 |
| | PSG による睡眠潜時（分） | 29.0（1.0，131.9） | 15.0（0.8，164.0）p<0.0001 a) | 13.1（0.8，85.3）p<0.0001 a) |
| 試験 2（6 ヵ月間，4～6 ヵ月の平均値） | 評価例数 | 172 | | 543 |
| | 主観的睡眠潜時（分） | 44.8（4.1，330.0） | | 31.7（2.1，565.0）p<0.0001 a) |
| 試験 3（6 ヵ月間，4～6 ヵ月の平均値） | 評価例数 | 226 | | 504 |
| | 主観的睡眠潜時（分） | 45.0（4.0，315.0） | | 27.3（3.4，196.7）p<0.0001 a) |
| 高齢者 | | | | |
| | | プラセボ | 1mg | 2mg |
| 試験 4（14 日間，1，2，13，14 日目の平均値） | 評価例数 | 128 | | 136 |
| | PSG による睡眠潜時（分） | 30.4（4.1，173.1） | | 14.8（2.0，102.1）p<0.0001a) |
| | 睡眠効率（%） | 74.6（24.7，91.6） | | 80.4（59.3，92.3）p<0.0001a) |
| 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=0.0120a) | 36.2（5.4，410.0）p=0.0034a) |

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**

該当資料なし

**（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**

該当しない

## Ⅵ. 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

不眠症治療薬（ベンゾジアゼピン受容体刺激作用）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### ２．薬理作用

#### （１）作用部位・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[17)]。

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[18)、19)]。

#### （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[20)~22)]。

**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[23)~27)]。

#### （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 反復投与**

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 [28]。

反復投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg) | 投与<br>時期 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$<br>(hr) | $AUC_{0\text{-}last}$<br>(ng・hr/mL) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 日目 | 14.52±4.46 | 1.3<br>(0.5-1.5) | 79.60±36.17 | － |
| | 7 日目 | 14.71±3.97 | 1.0<br>(0.5-1.5) | 88.71±36.33 | 4.83±0.89 |
| 2 | 1 日目 | 25.40±7.40 | 1.0<br>(0.5-2.0) | 147.89±57.47 | － |
| | 7 日目 | 27.02±5.22 | 1.0<br>(0.5-2.0) | 168.69±67.54 | 5.08±1.62 |
| 3 | 1 日目 | 37.03±5.70 | 1.5<br>(0.5-2.0) | 222.25±36.95 | － |
| | 7 日目 | 37.59±5.54 | 0.8<br>(0.5-2.0) | 252.63±59.17 | 5.16±0.85 |

Mean±S.D.、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 1mg「日医工」＞

エスゾピクロン錠 1mg「日医工」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、エスゾピクロン錠 3mg「日医工」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 [3]。

＜エスゾピクロン錠 2mg「日医工」＞

エスゾピクロン錠 2mg「日医工」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、エスゾピクロン錠 3mg「日医工」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等とみなされ、生物学的に同等とみなされた [4]。

＜エスゾピクロン錠 3mg「日医工」＞

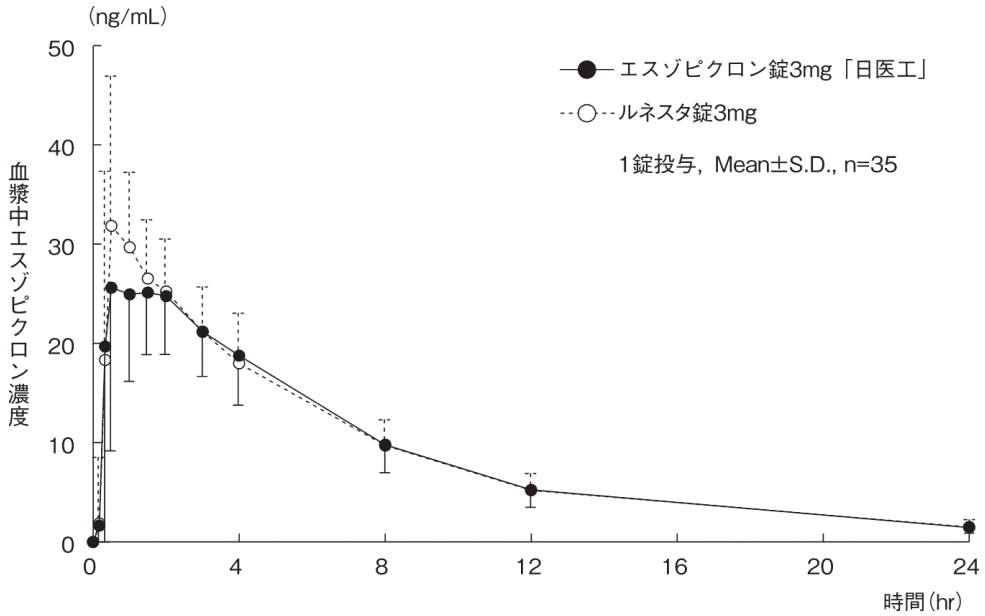
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

エスゾピクロン錠 3mg「日医工」及びルネスタ錠 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単回経口投与して血漿中エスゾピクロン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[29]。

薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
| エスゾピクロン錠 3mg「日医工」 | 213.504±45.854 | 35.540±10.860 | 1.17±1.01 | 5.75±0.67 |
| ルネスタ錠 3mg | 216.565±54.811 | 37.066±12.205 | 0.84±0.51 | 5.82±0.75 |

（1 錠投与、Mean±S.D、n=35）




血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

**（３）中毒域**

該当資料なし

### （4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

#### 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、$AUC_{0\text{-}24}$ 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[30]。［7.4 参照］

2）併用薬の影響

#### 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、$AUC_{0\text{-}\tau}$ は 125%増加した。また、ケトコナゾールの $C_{max}$ は 18%低下し、$AUC_{0\text{-}\tau}$ は 12%減少した[31]（外国人データ）。［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[32]（外国人データ）。［10.2 参照］

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

#### 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、$AUC_{0\text{-}last}$ は 6.0%増加した。また、オランザピンの $C_{max}$ は 8.4%低下し、$AUC_{0\text{-}last}$ 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[33]（外国人データ）。

#### 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、$AUC_{0\text{-}last}$ は 7.0%減少した。また、ロラゼパムの $C_{max}$ は 21.3%低下し、$AUC_{0\text{-}last}$ は 9.5%減少した[34]（外国人データ）。

#### 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、$AUC_{0\text{-}last}$ は 9.3%増加した。また、パロキセチンの $C_{max}$ は 1.6%上昇し、$AUC_{0\text{-}last}$ は 3.5%減少した[35]（外国人データ）。

#### 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、$AUC_{0\text{-}\tau}$ は変化しなかった[36]（外国人データ）。

#### 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 $AUC_{0\text{-}last}$ は変化しなかった[37]（外国人データ）。

（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

## 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

該当資料なし

### （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-脳関門通過性

該当資料なし

### （２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

### （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）その他の組織への移行性

該当資料なし

### （６）血漿蛋白結合率

該当資料なし

## ６．代謝

### （１）代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### （２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

*In vitro* 代謝試験により、エスゾピクロンの代謝には CYP3A4 及び CYP2E1 が関与していることが示された。［10. 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

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[38)~40)]。

## 7．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[41)]。

## 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

（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

## 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、$AUC_{0\text{-}inf}$ 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 $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 40%、88%及び 127%増加した[42)]（外国人データ）。［7.3、9.2 参照］

### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度及び高度の肝機能障害患者におけるエスゾピクロンの $C_{max}$ は、健康成人と比べてそれぞれ 13%、29%及び 25%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$ は軽度では 4%減少し、中等度及び高度では 5%及び 80%増加した。また、$t_{1/2}$ はそれぞれ 2%、66%及び 130%延長した[43)]（外国人データ）。［7.3、9.3 参照］

### 16.6.3 高齢者

日本人高齢者（平均年齢 69 歳）を対象に、エスゾピクロン 3mg[注)] を 7 日間反復投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 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[28)、44)]。［9.8 参照］

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

## 11．その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1．警告内容とその理由

**1.警告**

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

（解説）

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

### 2．禁忌内容とその理由

**2.禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.1** 本剤の成分又はゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者

**2.2** 重症筋無力症の患者

［筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。］

**2.3** 急性閉塞隅角緑内障の患者

［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］

（解説）

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

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

2.3 臨床試験にあたっては、非ベンゾジアゼピン系薬剤の使用上の注意を参考として急性狭隅角緑内障の患者を除外して実施してきた背景があることから、安全性を考慮し、非ベンゾジアゼピン系薬剤の使用上の注意に準じて記載している。

### 3．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

### 5．重要な基本的注意とその理由

**8.重要な基本的注意**

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

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

（解説）

8.1 依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起するために設定した。

8.2 本剤は投与翌日の持ち越し効果が少なく、外国臨床試験で自動車運転技能に影響を及ぼさないことが確認されているが、本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こる可能性があることから、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させな

いよう指導が必要である。

## ６．特定の背景を有する患者に関する注意

### （１）合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

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

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

**9.1.2 衰弱者**

薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。

**9.1.3 心障害のある患者**

血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。

**9.1.4 脳に器質的障害のある患者**

作用が強くあらわれるおそれがある。

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

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

（解説）

9.1.1 本剤は、GABA 作用増強により呼吸抑制作用を発現するおそれがある。肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者では、本剤の投与により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。

9.1.2 一般的な留意事項として記載した。代謝機能等が高度に低下している衰弱者では、本剤の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。

9.1.3 本剤の GABA 作用増強により血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。

9.1.4 中枢神経系の機能低下により、本剤の作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.5 本剤により睡眠随伴症状（夢遊症状等）として異常行動を発現したことがある患者では、重篤な自傷・他傷行為、事故等に至る睡眠随伴症状を発現するおそれがある。

### （２）腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

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

（解説）

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

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

**（３）肝機能障害患者**

**9.3 肝機能障害患者**

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

（解説）

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

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

**（４）生殖能を有する者**

設定されていない

**（５）妊婦**

**9.5 妊婦**

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

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

（解説）

国内及び外国臨床試験で、妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていないため、使用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこと。

**（６）授乳婦**

**9.6 授乳婦**

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

（解説）

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

**（７）小児等**

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

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

**（８）高齢者**

**9.8 高齢者**

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

（解説）

国内及び外国臨床試験から、高齢者は成人と比べ、血漿中消失半減期が延長し、曝露量が増加することが確認されていることから、用量を成人より低く設定し、通常 1mg、最高用量を 2mg とした。

また、一般に高齢者では運動失調が起こりやすいこと及び不眠症治療薬の効果や副作用が発現しやすいことから、高齢者には慎重な投与が必要である。

## 7．相互作用

**10.相互作用**

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

### （1）併用禁忌とその理由

設定されていない

### （2）併用注意とその理由

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 筋弛緩薬<br>スキサメトニウム塩化物水和物<br>ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物<br>パンクロニウム臭化物<br>中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体<br>バルビツール酸誘導体　等 | これらの作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。 | 相加的に抗痙攣作用、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。 |
| アルコール（飲酒）<br>［16.7.2 参照］ | 相互に作用を増強することがある。 | 飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。 |
| 麻酔時<br>チアミラールナトリウム<br>チオペンタールナトリウム<br>等<br>［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<br>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<br>イトラコナゾール　等<br>［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。 |

（解説）

1）筋弛緩薬、中枢神経抑制剤

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

2）アルコール（飲酒）

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

3）麻酔時

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

4）CYP3A4 誘導作用を有する薬剤

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

5）CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

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

## ８．副作用

**11.副作用**

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

### （１）重大な副作用と初期症状

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）

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

**11.1.2 依存性**（頻度不明）

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、異常な夢、悪心、胃不調、反跳性不眠等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。［8.1 参照］

**11.1.3 呼吸抑制**（頻度不明）

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

**11.1.4 肝機能障害**

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

**11.1.5 精神症状、意識障害**

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

**11.1.6 一過性前向性健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）**（いずれも頻度不明）

本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。

なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。［1.、9.1.5 参照］

（解説）

11.1.1 本剤服用中は患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹、瘙痒感等のアナフィラキシーが認められた場合には、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を速やかに行う必要がある。

11.1.2 一般にベンゾジアゼピン系薬剤では連用による身体的､精神的依存が生じる可能性が否定できないため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起するため設定した。服薬を中止する場合は、重篤な離脱症状の発現を防ぐため、急激な減量を避け患者の状態をよく観察し徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。

11.1.3 国内臨床試験で呼吸抑制等の報告はないが、外国臨床試験及び外国市販後において呼吸抑制、呼吸障害、呼吸困難が報告されているため設定した。一般にベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制が現れることがあり、本剤服用中は十分に観察を行い異常が認められたときには投与を中止し、気道の確保や換気を図るなど適切に処置する必要がある。

11.1.6 海外措置状況及び国内副作用報告状況をふまえ、非ベンゾジアゼピン系薬剤のうち「不眠症」の効能又は効果を有する超短時間型ベンゾジアゼピン受容体作動薬に共通の事項として設定した。

**（２）その他の副作用**

**11.2 その他の副作用**

| | 3%以上 | 1～3%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 精神神経系 | 傾眠 | 頭痛、浮動性めまい | 不安、注意力障害、異常な夢、うつ病 | 神経過敏、記憶障害、錯感覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態 |
| 過敏症 | | | | 発疹、瘙痒症 |
| 消化器 | 味覚異常 | 口渇 | 口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、悪心 | 消化不良、嘔吐 |
| 肝臓 | | | AST、ALT、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの上昇 | |
| その他 | | | 倦怠感、湿疹、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性 | リビドー減退、筋肉痛、片頭痛、背部痛、高血圧、末梢性浮腫 |

## ９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

**13.過量投与**

**13.1 症状**

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

**13.2 処置**

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

なお、血液透析による除去は有効ではない。

（解説）

13.1 外国臨床試験及び市販後情報で、本剤を過量服用した事例が報告されており、本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、メトヘモグロビン血症、呼吸機能低下、昏睡等の症状があらわれるおそれがあるため設定した。

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

## 11. 適用上の注意

**14.適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

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

## 12. その他の注意

### （１）臨床使用に基づく情報

**15.1 臨床使用に基づく情報**

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

（解説）

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

### （２）非臨床試験に基づく情報

**15.2 非臨床試験に基づく情報**

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

（解説）

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

## 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

該当資料なし

### 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 | エスゾピクロン錠 1mg「日医工」<br>エスゾピクロン錠 2mg「日医工」<br>エスゾピクロン錠 3mg「日医工」 | 習慣性医薬品[注1)]<br>処方箋医薬品[注2)]<br>注 1）注意－習慣性あり<br>注 2）注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 有効成分 | エスゾピクロン | 毒薬、習慣性医薬品（注意 - 習慣性あり） |

### ２．有効期間

3 年

### ３．包装状態での貯法

室温保存

### ４．取扱い上の注意点

**20.取扱い上の注意**

PTP 包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後湿気を避けて保存すること。

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### ５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．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

不明

### 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「日医工」 | 2021 年 2 月 15 日 | 30300AMX00197000 | 2021 年 12 月 10 日 | 2021 年 12 月 10 日 |
| エスゾピクロン錠 2mg「日医工」 | 2021 年 2 月 15 日 | 30300AMX00198000 | 2021 年 12 月 10 日 | 2021 年 12 月 10 日 |
| エスゾピクロン錠 3mg「日医工」 | 2021 年 2 月 15 日 | 30300AMX00199000 | 2021 年 12 月 10 日 | 2021 年 12 月 10 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 |
|---|---|---|---|---|
| エスゾピクロン錠1mg「日医工」 | 1129010F1010 | 1129010F1168 | 128569701 | 622856901 |
| エスゾピクロン錠2mg「日医工」 | 1129010F2016 | 1129010F2164 | 128570301 | 622857001 |
| エスゾピクロン錠3mg「日医工」 | 1129010F3012 | 1129010F3160 | 128571001 | 622857101 |

## 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。

## ＸＩ．文献

### １．引用文献


1) 社内資料：安定性試験
2) 社内資料：溶出試験
3) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 1mg）
4) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 2mg）
5) 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）
6) 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）
7) 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）
8) Zammit G. K.、et al.：Curr. Med. Res. Opin. 2004；20（12）：1979-1991（PMID: 15701215）
9) McCall W. V.、et al.：Curr. Med. Res. Opin. 2006；22（9）：1633-1642（PMID: 16968566）
10) Scharf M.、et al.：Sleep. 2005；28（6）：720-727（PMID: 16477959）
11) 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）
12) Walsh J. K.、et al.：Sleep. 2007；30（8）：959-968（PMID: 17702264）
13) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験①（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.27）
14) 原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験②（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.29）
15) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験①（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.30）
16) 高齢者原発性不眠症患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験②（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.31）
17) 起源又は発見の経緯（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 1.5.1.1）
18) Hanson S. M.、et al.：J. Med. Chem. 2008；51（22）：7243-7252（PMID: 18973287）
19) $GABA_A$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、2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.2）
20) マウスの脳波に対する作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.1）
21) ラットの脳波に対する作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.4.2）
22) Xi M.、et al.：Sleep. 2008；31（7）：1043-1051（PMID: 18652100）
23) マウスにおける鎮静作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.4）
24) マウスにおける抗不安作用（明暗箱試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.3）
25) Carlson J. N.、et al.：Eur. J. Pharmacol. 2001；415（2-3）：181-189（PMID: 11274997）
26) サルにおける抗不安作用（コンフリクト試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.3.3）
27) サルにおける鎮静作用（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.3.4.3）
28) 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）
29) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 3mg）

30)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）

31）ケトコナゾールとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.19、2.7.2.2.3.1）

32）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）

33）オランザピンとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.14、2.7.2.2.3.2）

34）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）

35）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）

36）ジゴキシンとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.18、2.7.2.2.3.5）

37）ワルファリンとの薬物間相互作用試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.17、2.7.2.2.3.6）

38）代謝（動物種間の比較）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）

39）GABA 受容体複合体に対する結合親和性（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1）

40）健康成人を対象とした臨床第 I 相単回投与試験（外国試験）（ルネスタ錠：2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）

41）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）

42）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）

43）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）

44）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）

## ２．その他の参考文献

該当資料なし

## ＸⅡ．参考資料

### １．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

| 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|---|---|
| 不眠症 | 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。 |

＜DailyMed（USA）、2023 年 8 月検索＞

| | |
|---|---|
| 国　名 | 米国 |
| 会社名 | Sunovion Pharmaceuticals Inc. |
| 販売名 | LUNESTA- eszopiclone tablet, coated |
| 剤形・規格 | 1mg,2mg,3mg |

**INDICATIONS AND USAGE**

LUNESTA® (eszopiclone) is indicated for the treatment of insomnia. In controlled outpatient and sleep laboratory studies, LUNESTA administered at bedtime decreased sleep latency and improved sleep maintenance.

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).

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Use the lowest effective dose for the patient.

2.1 Dosage in Adults

The recommended starting dose is 1 mg. Dosing can be raised to 2 mg or 3 mg if clinically indicated. In some patients, the higher morning blood levels of LUNESTA following use of the 2 mg or 3 mg dose increase the risk of next day impairment of driving and other activities that require full alertness . The total dose of LUNESTA should not exceed 3 mg, once daily immediately before bedtime .

2.2 Geriatric or Debilitated Patients

The total dose of LUNESTA should not exceed 2 mg in elderly or debilitated patients.

2.3 Patients with Severe Hepatic Impairment, or Taking Potent CYP3A4 Inhibitors

In patients with severe hepatic impairment, or in patients coadministered LUNESTA with potent CYP3A4 inhibitors, the total dose of LUNESTA should not exceed 2 mg .

2.4 Use with CNS Depressants

Dosage adjustments may be necessary when LUNESTA is combined with other central nervous system (CNS) depressant drugs because of the potentially additive effects.

2.5 Administration with Food

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.

## ２．海外における臨床支援情報

なし

## ⅩⅢ．備考

### １．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

**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。

#### （１）粉砕

**エスゾピクロン錠 1mg「日医工」**

粉砕物の安定性を通常環境下の保存条件で検討した結果、性状は開始時には白色のフィルムが混在する白色の粉末であり、2 ヵ月後にシャーレ上面についてのみ黄変した。
25℃・75%RH 及び 30℃・75%RH の保存条件において、性状は開始時には白色のフィルムが混在する白色の粉末であり、3 ヵ月後にわずかに黄変した。30℃・75%RH において含量は 0.5 ヵ月後規格外であった。
曝光下の保存条件において、性状は開始時には白色のフィルムが混在する白色の粉末であり、総曝光量 30 万 Lx･hr 照射後に光照射面についてのみ黄変し、純度試験、含量は規格外であった。

検体作成方法：錠剤粉砕機を用いて粉砕した。
試験実施期間：2020/10/30～2021/2/24

● 粉砕物　通常環境下（18.1～24.0℃、13.0～39.0%RH）［室内散乱光（275～355Lx）、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | シャーレ上面についてのみ、黄変した | シャーレ上面についてのみ、黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.17～99.11 | 96.48～97.79 | 96.55～98.72 | 96.61～98.78 | 95.19～96.82 |

※1：白色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | わずかに黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.17～99.11 | 96.14～97.64 | 96.77～97.30 | 95.09～96.80 | 95.11～96.64 |

※1：白色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　30℃・75%RH［遮光、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | わずかに黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.17～99.11 | **94.71**～95.94 | 95.39～96.97 | 96.80～97.29 | 95.23～95.58 |

※1：白色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）
規格外：太文字

● 粉砕物　成り行き温湿度（17.7～23.8℃、21.2～52.2%RH）、曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 1000Lx）、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 総曝光量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 30 万 Lx･hr | 60 万 Lx･hr | 120 万 Lx･hr |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 白色のフィルムが混在する白色の粉末 | 光照射面についてのみ黄変した | 光照射面についてのみ黄変した | 光照射面についてのみ黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | **不適合** | **不適合** | **不適合** |
| 含量（%）※3 n=3 ＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.17～99.11 | **94.44**～96.41 | **93.58**～95.04 | **93.82～93.97** |

※1：白色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）
規格外：太文字

**エスゾピクロン錠 2mg「日医工」**

粉砕物の安定性を通常環境下の保存条件で検討した結果、性状は開始時には黄色のフィルムが混在する白色の粉末であり、2 ヵ月後にシャーレ上面についてのみ黄変した。
25℃・75%RH 及び 30℃・75%RH の保存条件において、性状は開始時には黄色のフィルムが混在する白色の粉末であり、3 ヵ月後にわずかに黄変し、含量は規格外であった。
曝光下の保存条件において、性状は開始時には黄色のフィルムが混在する白色の粉末であり、総曝光量 30 万 Lx･hr 照射後に光照射面についてのみ黄変した。総曝光量 30 万 Lx･hr 照射後に含量、総曝光量 60 万 Lx･hr 照射後に純度試験が規格外であった。

検体作成方法：錠剤粉砕機を用いて粉砕した。
試験実施期間：2020/10/30～2021/2/24

● 粉砕物　通常環境下（18.1～24.0℃、13.0～39.0%RH）［室内散乱光（275～355Lx）、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | シャーレ上面についてのみ、黄変した | シャーレ上面についてのみ、黄変した |
| 純度試験（HPLC）<br>n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.36～98.41 | 96.08～97.98 | 96.38～97.95 | 96.82～97.84 | 95.20～98.25 |

※1：割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | わずかに黄変した |
| 純度試験（HPLC）<br>n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.36～98.41 | 95.70～96.84 | 96.05～96.99 | 96.62～97.36 | **94.77**～95.65 |

※1：割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　30℃・75%RH［遮光、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | わずかに黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.36～98.41 | 95.35～96.02 | 95.28～96.79 | 95.65～96.84 | **94.69**～96.14 |

※1：割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）
規格外：太文字

● 粉砕物　成り行き温湿度（17.7～23.8℃、21.2～52.2%RH）、曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 1000Lx）、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 総曝光量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 30 万 Lx･hr | 60 万 Lx･hr | 120 万 Lx･hr |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 黄色のフィルムが混在する白色の粉末 | 光照射面についてのみ黄変した | 光照射面についてのみ黄変した | 光照射面についてのみ黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | **不適合** | **不適合** |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.36～98.41 | **94.77**～96.52 | 95.33～95.58 | **94.90**～96.13 |

※1：割線入りの淡黄色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）
規格外：太文字

**エスゾピクロン錠 3mg「日医工」**

粉砕物の安定性を通常環境下の保存条件で検討した結果、性状は開始時には淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末であり、2 ヵ月後にシャーレ上面についてのみ黄変した。

25℃・75%RH 及び 30℃・75%RH の保存条件において、性状は開始時には淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末であり、3 ヵ月後にわずかに黄変した。30℃・75%RH において含量は 3 ヵ月後に規格外であった。

曝光下の保存条件において、性状は開始時には淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末であり、総曝光量 30 万 Lx･hr 照射後に光照射面についてのみ黄変した。総曝光量 60 万 Lx･hr 照射後に純度試験は規格外であった。

検体作成方法：錠剤粉砕機を用いて粉砕した。

試験実施期間：2020/10/30～2021/2/24

● 粉砕物　通常環境下（18.1～24.0℃、13.0～39.0%RH）［室内散乱光（275～355Lx）、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | シャーレ上面についてのみ、黄変した | シャーレ上面についてのみ、黄変した |
| 純度試験（HPLC）<br>n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.08～99.32 | 96.96～97.49 | 96.13～97.90 | 96.67～97.70 | 95.96～96.99 |

※1：淡赤色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | わずかに黄変した |
| 純度試験（HPLC）<br>n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.08～99.32 | 95.82～96.22 | 96.29～97.08 | 96.18～97.14 | 95.52～96.47 |

※1：淡赤色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　30℃・75%RH［遮光、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 0.5 ヵ月 | 1 ヵ月 | 2 ヵ月 | 3 ヵ月 |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | わずかに黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.08～99.32 | 95.35～96.00 | 95.39～96.87 | 96.60～96.99 | **94.44**～96.27 |

※1：淡赤色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）
規格外：太文字

● 粉砕物　成り行き温湿度（17.7～23.8℃、21.2～52.2%RH）、曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 1000Lx）、シャーレをラップで覆う］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 総曝光量 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 30 万 Lx･hr | 60 万 Lx･hr | 120 万 Lx･hr |
| 性状※1 n=1 | 00011 | 淡赤色のフィルムが混在する白色の粉末 | 光照射面についてのみ黄変した | 光照射面についてのみ黄変した | 光照射面についてのみ黄変した |
| 純度試験（HPLC）n=1＜※2＞ | 00011 | 適合 | 適合 | **不適合** | **不適合** |
| 含量（%）※3 n=3<br>＜95.0～105.0%＞ | 00011 | 98.08～99.32 | 95.60～96.40 | 95.28～96.23 | 95.14～96.03 |

※1：淡赤色のフィルムコーティング錠
※2：類縁物質 A、2-Amino-5-chloropyridine：0.5%未満、左記以外の個々の類縁物質：0.1%未満、総類縁物質：1%未満
※3：表示量に対する含有率（%）
規格外：太文字

**（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験**

**エスゾピクロン錠 1mg「日医工」**

**1）試験方法**

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2020/9/7～2020/9/11

ロット番号：ESZ11

**2）試験結果**

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---|---|---|
| エスゾピクロン錠 1mg「日医工」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

**エスゾピクロン錠 2mg「日医工」**

**1）試験方法**

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2020/9/7～2020/9/11

ロット番号：ESZ21

**2）試験結果**

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---|---|---|
| エスゾピクロン錠 2mg「日医工」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

**エスゾピクロン錠 3mg「日医工」**

**1）試験方法**

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2020/9/7～2020/9/11

ロット番号：ESZ31

**2）試験結果**

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---|---|---|
| エスゾピクロン錠 3mg「日医工」 | 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

## ２．その他の関連資料

患者向け資材

エスゾピクロン錠 1/2/3mg「日医工」を服用される方とご家族の方へ