

審議結果報告書

平成 22 年 2 月 5 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロゼレム錠 8 mg
[一 般 名] ラメルテオン
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 1 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

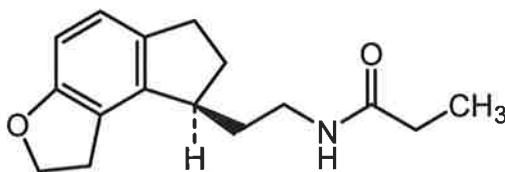
平成 22 年 1 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

| | |
|-----------|--------------------------|
| [販 売 名] | ロゼレム錠 8 mg |
| [一 般 名] | ラメルテオン |
| [申 請 者 名] | 武田薬品工業株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 20 年 2 月 29 日 |
| [剤形・含量] | 1 錠中にラメルテオン 8 mg を含有する錠剤 |
| [申請区分] | 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 |
| [化学構造] | |



分子式: $C_{16}H_{21}NO_2$

分子量: 259.34

化学名:

(日 本 名) *N*-{2-[(8*S*)-1,6,7,8-テトラヒドロ-2*H*-インデノ[5,4-*b*]フラン-8-イル]エチル}プロパンアミド

(英 名) *N*-{2-[(8*S*)-1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl]ethyl}propanamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 1 月 15 日

[販 売 名] ロゼレム錠 8 mg
[一 般 名] ラメルテオン
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の不眠症における入眠困難の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、不眠症治療薬による前治療歴の有無又は罹病期間と本剤の有効性及び安全性との関係、意識障害（中途覚醒時の記憶障害等）の発現状況、既存の不眠症治療薬で問題となっている事象（離脱症状、反跳性不眠、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用）の発現状況、日中の機能に及ぼす影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 不眠症における入眠困難の改善
[用法・用量] 通常、成人にはラメルテオンとして 1 回 8 mg を就寝前に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 11 月 27 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| 〔販 売 名〕 | ロゼレム錠 8 (申請時) |
| 〔一 般 名〕 | ラメルテオン |
| 〔申 請 者 名〕 | 武田薬品工業株式会社 |
| 〔申請年月日〕 | 平成 20 年 2 月 29 日 |
| 〔剤型・含量〕 | 1 錠中にラメルテオン 8 mg を含有する錠剤 |
| 〔申請時効能・効果〕 | 不眠症 |
| 〔申請時用法・用量〕 | 通常、成人にはラメルテオンとして 1 回 8 mg を就寝前に経口投与する。 |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

現在、不眠症の治療において、ベンゾジアゼピン系 (BZD) 及び非ベンゾジアゼピン系 (非 BZD) 睡眠薬が使用されており、その作用機序は、中枢神経系の GABA_A 受容体に結合し、中枢神経抑制作用を増強することで睡眠作用を示すが（三浦貞則監修, 精神治療薬大系 改訂新版 2001 中巻, 星和書店, 2001）、依存性、健忘、残遺効果、筋弛緩作用、反跳性不眠及び退薬症候等の副作用を抑制することが今後の課題と考えられている（主任研究者 内山真*, 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費, 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究, 平成 11 年度～平成 13 年度 総括研究報告書, 61-66, 2002）。

本剤の有効成分であるラメルテオン（本薬）は、1996 年に武田薬品工業株式会社において発見されたメラトニン MT₁ 及び MT₂ 受容体に対する選択的作動薬である。本邦では 19 年 月から、海外では 19 年 月から臨床試験が開始され、2005 年 7 月に米国で承認されて以来、2009 年 10 月現在、4 ヶ国で承認されている。

今般申請者は、本剤の不眠症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、申請時の販売名は「ロゼレム錠 8」であったが、有効成分の含量を明確にするよう求めたところ、申請者は「ロゼレム錠 8 mg」と変更すると説明し、機構は了承した。

また、欧州では 2007 年 3 月に本剤の承認申請が行われたが、2008 年 6 月に欧州規制当局により不承認の通知が発出され、2008 年 9 月に申請を取り下げている（欧州での経緯については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性成績の概要、＜審査の概略＞ (4) 欧州で不承認となった経緯等について」の項参照）。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 原薬

* 新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：内村真）

原薬であるラメルテオンは白色の結晶性の粉末であり、一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点及び[]、比旋光度、分配係数並びに結晶多形について検討されている。本薬は、吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造工程は、[]を出発物質とし、Step 1 []の合成)、Step 2 ([]の合成)、Step 3 []の合成)、Step 4 ([]の合成)、Step 5 ([]の合成)、Step 6 []の合成) からなり、Step []、Step [] 及び Step [] に再加工が設定されている。Step []、Step [] 及び Step [] が重要工程、[] 及び [] が重要中間体とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収 (UV) スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、旋光性、異性体、結晶多形及び [] により確認されている。なお、本薬は不斉炭素原子を 1 つ有する S 体であり、エナンチオマーである R 体が存在するが、原薬及び製剤中には []、原薬及び製剤における安定性試験並びに [] においても [] は認められていない。また、不純物として、類縁物質、残留溶媒及び [] について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (UV スペクトル及び IR スペクトル)、純度試験 []、[] < [] >、類縁物質 < HPLC > 及び残留溶媒 []、[]、[] 及び含量 (HPLC) が設定されている。[]、[]、[]、[] 及び [] についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、類縁物質 1*、類縁物質 2*、類縁物質 3*、その他 (個々) 及び類縁物質総量について規格値が設定され、残留溶媒については、残留溶媒 1* 及び残留溶媒 2* について規格値が設定されている。

原薬の安定性試験は、パイロットスケールで製造された原薬 3 ロットについて、低密度ポリエチレン袋を一次包装として、長期保存試験 (25°C/60 % RH/暗所、36 ヶ月)、加速試験 (40°C/75 % RH/暗所、6 ヶ月) が実施された。また、パイロットスケールで製造された原薬 1 ロットを用いて、苛酷試験 (温度 < []°C []、[] ヶ月>、温度 < []°C []、[] ヶ月>、湿度 < []°C [] % RH []、[] ヶ月>、光 < 総照度 120 万 lx·h + 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m² 以上、シャーレ (曝光又は遮光) >) が実施された。これらの試験では、性状、[]、確認試験 (UV スペクトル及び IR スペクトル)、[]、[]、[]、類縁物質 (HPLC)、[] 及び含量 (HPLC) が試験項目として設定され、長期保存試験及び加速試験では [] も設定された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験 (湿度) では、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められず安定であった。苛酷試験 (温度) では、類縁物質総量の増加が認められ、主な分解生成物は類縁物質 4* であったが、規格の範囲内であった。苛酷試験 (光) では、類縁物質 [] (類縁物質 4* 等) 及び [] が規格を上回る増加を示し、含量はわずかに減少した。以上の試験結果から、原薬の貯蔵方法は密閉容器で室温保存とされ、原薬のリテスト期間は 3 年間と設定された。

(2) 製剤

*新薬承認情報提供時に置き換え

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤及び着色剤からなるうすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠であり、申請製剤は原薬 8 mg を含有する。添加剤は [] であり、新規添加物は使用されていない。包装形態は、PTP ([]) 及びアルミニウム箔) 包装又は瓶 (ガラス瓶及び金属キャップ) 包装とされている。

製剤は、原薬が光に対して不安定であることからフィルムコーティング錠として設計されている。臨床試験では申請製剤以外に、申請製剤とは異なる添加剤を用いた 0.1、1、4、8 及び 10 mg 錠並びに申請製剤と同じ添加剤を用いた 4、16 及び 32 mg 錠が使用されている。製剤間の同等性について、第 II/III 相試験 (5.3.5.1-2: CCT002) で使用された 4 mg 錠と申請製剤の同等性については、溶出試験により確認されており、その他の製剤と申請製剤は、溶出プロファイルの比較又はヒトでの薬物動態試験成績等により検討されている (「4. 臨床に関する資料、(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照)。

製剤の製造工程は、第一工程 ([] 工程)、第二工程 ([] 工程)、第三工程 ([] 工程)、第四工程 ([] 工程)、第五工程 ([] 工程) 及び第六工程 ([] 工程) からなり、第 [] 工程、第 [] 工程及び第 [] 工程が重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (UV スペクトル)、純度試験 (類縁物質 <HPLC>)、製剤均一性 (含量均一性)、溶出性及び含量 (HPLC) が設定されている。 []、 []、 [] 及び [] については検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、 [] 及び類縁物質総量について規格値が設定されている。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された PTP/紙箱包装品及びガラス瓶包装品において、長期保存試験 (25°C/60 % RH/暗所、36 ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75 % RH/暗所、6 ヶ月) が実施された。また、苛酷試験 (温度 [] °C、 []、 [] ヶ月)、温度 [] °C、 []、 [] ヶ月)、湿度 [] °C、 [] % RH、 []、 [] ヶ月)、湿度 [] °C、 [] % RH、 []、 [] ヶ月) 及び光 [総照度 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上、シャーレ (曝光又は遮光)] が実施された。これらの試験では、性状、確認試験、 []、類縁物質、溶出性、含量、 [] 及び [] が試験項目として設定され、長期保存試験及び加速試験においては [] も試験項目として設定された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験 (温度 [] °C 又は [] °C、 []) において、類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。また、PTP 包装品では [] の増加と [] の低下が認められたが、その他の試験項目において経時的な変化は認められなかった。苛酷試験 (湿度 [] °C、 [] % RH、 []) において、類縁物質の増加、 [] の増加及び [] の低下が認められた。苛酷試験 (湿度 [] °C、 [] % RH、 []) 及び光) では、いずれの試験項目においても明確な品質の変化は認められなかった。以上より、製剤の有効期間は、PTP 包装及びガラス瓶包装で、室温 3 年と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、原薬の苛酷試験 (光) の結果において、類縁物質が規格を上回る増加を示していることを踏まえ、原薬の保存方法を遮光保存とすることを申請者に求めたところ、申請者は、承認申請書において原薬を遮光して保管することを規定すると説明した。

(2) 製剤

機構は、製剤の苛酷試験において、高湿度条件下では[]の増加及び[]の低下が認められていることから、本剤の品質に対する湿度の影響を説明するとともに、規格として[]及び[]を設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、高湿度条件の苛酷試験（[]℃、[]%RH、[]ヶ月）において、[]の増加及び[]の低下が認められているが、溶出性及び含量に影響は認められなかったこと、類縁物質はわずかに増加したものの、規格の範囲内であったことを踏まえると、本剤の品質に及ぼす影響はないと考えることから、[]及び[]について規格及び試験方法を設定する必要はないと考えることを説明した。なお、[]が低下することにより、取扱い時に欠けが生じる可能性が想定されるが、当該苛酷試験により[]が低下した製剤を用いて、日局参考情報に規定されている[]を実施した結果は[]%であり、望ましいとされる[]%以下であったことから、大きな問題とならないと考えられ、添付文書上における注意喚起も不要と考えることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格及び試験方法、貯蔵方法並びにリテスト期間、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

数値については特に記載のない限り、平均値 ± 標準誤差で記載している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① メラトニン受容体結合親和性及びフォルスコリン誘発 cAMP 生成抑制作用

in vitro 受容体結合試験において、メラトニン受容体（ニワトリ Mel_{1a}/Mel_{1c}、ヒト MT₁、ヒト MT₂ 及びハムスター MT₃ 受容体）に対する Ki 値（Mel_{1a}/Mel_{1c}、MT₁ 及び MT₂ 受容体は pM、MT₃ 受容体は nM）は、本薬で 23.1 ± 0.4、14.0 ± 0.5、112 ± 5.4 及び 2650 ± 183、メラトニンで 368 ± 8.8、80.7 ± 2.1、383 ± 5.0 及び 24.1 ± 0.5、2-ヨードメラトニンで 24.8 ± 1.7、13.1 ± 0.3、188 ± 3.9 及び 0.96 ± 0.02 であった（参考 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）。

MT₁ 又は MT₂ 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）において、本薬、メラトニン及び 2-ヨードメラトニンは、フォルスコリン（1 µM）刺激による cAMP 産生を濃度依存的に抑制し、IC₅₀（pM）は MT₁ 受容体でそれぞれ 21.2 ± 5.4、77.8 ± 14.6 及び 26.8 ± 7.5、MT₂ 受容体（平均値とその 95 %信頼区間）でそれぞれ 53.4 [40.7, 70.3]、904 [714, 1150] 及び 60.7 [44.0, 83.9] であった（参考 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）。

ラット脳下垂体におけるフォルスコリン（1 µM）刺激による cAMP 産生は、本薬（0.001～0.3 nM）及びメラトニン（0.01～1 nM）により、0.03～0.3 nM において濃度依存的に抑制された（参考 4.2.1.1-4）。

② その他神経伝達物質受容体及び諸酵素活性に対する親和性（4.2.1.1-5）

in vitro 受容体結合試験により、本薬の神経伝達物質受容体¹⁾ に対する結合親和性を検討した結果、本薬（10 µM）は検討したいずれの受容体に対しても結合親和性を示さなかったが、メラトニン（10 µM）

¹⁾ アドレナリン α 及び β 受容体、ドパミン受容体、GABA 受容体、グルタミン酸受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体、オピオイド受容体、カリウムチャネル、カルシウムチャネル及びセロトニン受容体等。

は 5-HT_{1A} 受容体に対して結合親和性を示し、その Ki 値は 5.6 μ M であった。また、本薬及びメラトニン（それぞれ 10～1000 μ M）は、検討した 50 種類以上の酵素²⁾ の活性に対して 50 %以上の阻害作用を示さなかった。

2) *in vivo* 試験

① サルの夜間生理学的な睡眠に及ぼす影響 (4.2.1.1-6)

サルに本薬、メラトニン又はゾルピデムを暗期開始前 10 分以内に単回経口投与 (p.o.) し、睡眠覚醒状態（浅い NREM (Non-rapid eye movement) 睡眠 (Stage 1 及び Stage 2, Light Sleep: LS)、徐波睡眠 (Stage 3 及び Stage 4, Slow Wave Sleep: SWS) 並びに REM (Rapid eye movement) 睡眠) に及ぼす影響を検討したとき、本薬 (0.3 mg/kg) により SWS が出現するまでの潜時が短縮したが、LS が出現するまでの潜時に有意な短縮作用は認められず、メラトニン (1 mg/kg) 及びゾルピデム (10 及び 30 mg/kg) では LS 及び SWS の睡眠潜時に対し作用を示さなかった。総睡眠時間及び SWS 時間について、本薬では増加傾向が認められたが、メラトニンではいずれに対しても影響は認められず、ゾルピデムでは総睡眠時間への影響は認められなかったが、高用量 (30 mg/kg) で SWS 時間の増加傾向が認められた。また NREM 睡眠時の脳波は、本薬及びメラトニンでは、溶媒投与群と同様であったが、ゾルピデムでは睡眠脳波に速波の混入が認められた。なお、本薬 (0.003～0.3 mg/kg) 及びメラトニン (0.3～3 mg/kg) を用いて用量反応性について検討した結果、本薬では 0.003 mg/kg で総睡眠時間の増加傾向、0.03 mg/kg で LS 及び SWS 潜時の短縮及び総睡眠時間の増加並びに 0.3 mg/kg で SWS 潜時の短縮及び総睡眠時間の増加傾向が認められ、メラトニンでは 0.3 mg/kg で LS 潜時の短縮及び総睡眠時間の増加傾向並びに 3 mg/kg で総睡眠時間の増加傾向が認められたが、本剤 (0.03 mg/kg 以上) 及びメラトニン (0.3 mg/kg 以上) において、用量反応性はないと考えられた。

② ネコの睡眠に対する作用 (4.2.1.1-7)

ネコに本薬 (0.0001～0.1 mg/kg, p.o.) 又はメラトニン (0.001～1 mg/kg, p.o.) を朝に投与し、睡眠覚醒状態（覚醒、SWS 及び REM 睡眠) に及ぼす影響を検討したとき、本薬 0.001 mg/kg 以上の群で覚醒時間の短縮及び SWS 時間の増加並びに 0.1 mg/kg 群で REM 睡眠の増加が認められた。覚醒時間の短縮は、0.001 mg/kg 群では投与 6 時間後のみで認められたが、0.01 mg/kg 以上の群では投与 2、4 及び 6 時間後に認められた。また、メラトニンでは、0.01 mg/kg 以上の群で SWS 時間の増加、1 mg/kg 群で投与 2 時間後に覚醒時間の短縮が認められた。

③ 概日リズムの位相変異に対する作用 (参考 4.2.1.1-8)

ラットを 12 時間明暗サイクル (明期: 7:00～19:00) 下で 21 日間飼育した後、明暗サイクルを 8 時間前進 (明期: 23:00～11:00) させ、本薬 (0.1 及び 1 mg/kg, p.o.) 又はメラトニン (1 及び 10 mg/kg, p.o.) を暗期直前に投与し、概日リズムの再同調に対する影響について検討したとき、明暗サイクルを前進後に暗期の活動率が 90 %まで回復するのに要した日数は、溶媒と比較して、本薬及びメラトニンで短縮する傾向が認められた。

3) 代謝物の薬理作用

① メラトニン受容体結合親和性及びフォルスコリン誘発 cAMP 生成抑制作用

in vitro 受容体結合試験において、ニワトリ Mel_{1a}/Mel_{1c} 受容体及びハムスター MT₃ 受容体に対する Ki 値 (nM) は、M-I 及び M-IV (2*S*, 8*R*) でそれぞれ 236 超及び 9000 超、M-II (2*S*, 8*S*) でそれぞれ 0.654 ±

²⁾ アセチル CoA 合成酵素、アセチルコリンエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ、HMG-CoA 還元酵素、NO 合成酵素、ホスホジエステラーゼ、モノアミン酸化酵素 (MAO) 及びプロテインキナーゼ等。

0.0743 及び 9000 超、M-III でそれぞれ 36.0 ± 1.23 及び 6370 ± 263 、M-V でそれぞれ 4.04 ± 0.0975 及び 4570 ± 321 であった (4.2.1.1-3)。

ヒト MT_1 受容体又はヒト MT_2 受容体を発現させた CHO 細胞において、M-II (2S, 8S) の K_i 値 (pM) は、それぞれ 114 ± 12.5 及び 566 ± 13.1 であり、フォルスコリン (1 μ M) 刺激による cAMP 産生抑制作用の IC_{50} (pM、平均値とその 95 %信頼区間) は、それぞれ 208 [60.4, 850] 及び 1470 [930, 2380] であった (4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)。

② その他神経伝達物質受容体に対する親和性及び諸種酵素活性に対する作用 (4.2.1.1-9)

in vitro 受容体結合試験により、M-II (2S, 8S) (10 μ M) の神経伝達物質受容体¹⁾ に対する結合親和性を検討した結果、5-HT_{2B} 受容体に対して結合親和性を示し、その K_i 値は 1.75 μ M であったが、その他の神経伝達物質受容体に対して結合親和性を示さなかった。また、M-II (2S, 8S) (10~1000 μ M) は、検討した 50 種類以上の酵素²⁾ 活性に対して 50 %以上の阻害作用を示さなかった。

③ 代謝物 M-II (2S, 8S) のネコにおける睡眠誘発作用 (4.2.1.1-10)

ネコに M-II (2S, 8S) (0.001~1 mg/kg、p.o.) を朝に投与し、睡眠覚醒状態 (覚醒、SWS 及び REM 睡眠) に及ぼす影響を検討したとき、M-II (2S, 8S) 0.01 mg/kg 以上の群で SWS の増加、0.1 mg/kg 以上の群で覚醒時間の短縮が認められ、覚醒時間の短縮は投与 2、4 及び 6 時間後の時点において認められた。

④ 代謝物 M-II (2S, 8S) のサルにおける睡眠誘発作用 (参考 4.2.1.1-11)

サルに M-II (2S, 8S) (1~10 mg/kg、p.o.) を暗期開始前 10 分以内に投与し、睡眠覚醒状態 (浅い NREM (Stage 1 及び 2, LS)、徐波睡眠 (Stage 3 及び 4, SWS) 並びに REM 睡眠) に及ぼす影響について検討したとき、3 mg/kg 群で LS 及び SWS 潜時の短縮が認められ、3 mg/kg 以上の群で総睡眠量の増加傾向が認められた。また、いずれの用量においても脳波の異常波形は認められず、未変化体と類似した波形を示した。

(2) 副次的薬理試験

1) 学習行動に及ぼす影響 (参考 4.2.1.2-1)

① ラット水迷路学習に及ぼす影響

ラット水迷路学習実験により、本薬 (3~30 mg/kg、p.o.)、メラトニン (10~100 mg/kg、p.o.)、ジアゼパム (3~30 mg/kg、p.o.) 及びトリアゾラム (0.1~1 mg/kg、p.o.) の学習記憶障害作用について検討したとき、本薬及びメラトニンは、いずれの用量においても影響は認められなかったが、ジアゼパムでは 10 mg/kg 以上の群及びトリアゾラムでは全ての用量群で、認知テスト³⁾ におけるプラットフォーム領域を横断する回数の減少が認められ、ジアゼパム 30 mg/kg 群及びトリアゾラム 1 mg/kg 群では逃避行動の潜時の延長が認められた。

② ラットにおける遅延位置合わせ反応に対する作用

ラット遅延位置合わせ反応課題⁴⁾ により、本薬 (3~30 mg/kg、p.o.)、メラトニン (10~100 mg/kg、p.o.)、ジアゼパム (3~30 mg/kg、p.o.) 及びトリアゾラム (0.3~3 mg/kg、p.o.) の記憶及び注意力に及ぼす影響について検討したとき、本薬及びメラトニンでは、いずれの用量においても影響は認められなかったが、ジアゼパムでは 30 mg/kg 群及びトリアゾラムでは 1 mg/kg 以上の群で、正反応率の低下が認められた。

³⁾ 最終訓練日の最終試行後に、水槽からプラットフォームを取り除き、自由に遊泳させたときに、訓練時にプラットフォームがあった領域を横断する回数を測定した。

⁴⁾ 3つのランプのうちいずれか1つが5秒間点灯し、一定の遅延時間 (0、4、8又は16秒) 後に3つのレバーが装置内に出され、点灯したランプの下レバーを押すと、餌が得られる課題。

2) 内因性メラトニン分泌に対する影響 (参考 4.2.1.2-2)

12 時間明暗サイクル (明期: 7:00~19:00) で維持された雄性ラットに対して、暗期前 (17:30~18:00) に本薬 (0.3 及び 3 mg/kg/日、p.o.) を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、内因性メラトニン分泌に対する影響について検討したとき、最終投与翌日の血漿中メラトニン濃度は、1 時点 (4:00) でのみ低下する傾向が認められたが、溶媒と比較して有意な差ではなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

マウスに本薬 (100 mg/kg、p.o.) を単回投与したとき、閉眼及び自発運動減少を伴う軽度鎮静が認められたが、本薬 (10~100 mg/kg、p.o.) の単回投与では、自発運動量への有意な影響は認められなかった (参考 4.2.1.3-6)。

ラットに本薬 (10~150 mg/kg、p.o.) を単回投与したとき、一般症状及び行動に対する本薬の影響は認められなかった (4.2.1.3-1)。

マウスに本薬 (10~100 mg/kg、p.o.) を単回投与し、抗痙攣作用について検討したとき、100 mg/kg 群において最大電撃痙攣の抑制が認められた (参考 4.2.1.3-6)。

マウスに本薬 (10~100 mg/kg、p.o.) を単回投与し、鎮痛作用について検討したとき、酢酸ライジングに対し影響を及ぼさなかった (参考 4.2.1.3-6)。

ラットに本薬 (10~100 mg/kg、p.o.) を単回投与し、ペントバルビタールによる睡眠時間に対する影響について検討したとき、100 mg/kg 群で睡眠時間の延長が認められた (参考 4.2.1.3-6)。

ラットに本薬 (10~100 mg/kg、p.o.) を単回投与し、正常体温について検討したとき、いずれの用量においても影響を及ぼさなかった (参考 4.2.1.3-6)。

ネコに本薬 (10 mg/kg、p.o.) を単回投与し、自発脳波に対する影響について検討したとき、まどろみ相⁵⁾の増加が認められたが、異常脳波は認められなかった (参考 4.2.1.3-6)。

2) 呼吸器系に対する作用 (4.2.1.3-2)

無麻酔ラットに本薬 (10~150 mg/kg、p.o.) を単回投与したとき、呼吸数、一回換気量、分時換気量及び enhanced pause (気道収縮の指標) に影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に対する作用

本薬 (1~100 μ M) 及び M-II (2*S*, 8*S*) (1~100 μ M) は、hERG 電流に対して影響を及ぼさなかった (4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)。

本薬 (1~100 μ M) のヒツジ摘出心臓プルキンエ線維標本の活動電位に対する影響について検討したとき、100 μ M で活動電位の持続時間の短縮 (APD₆₀ 及び APD₉₀ でそれぞれ 50.1 ± 9.9 及び 39.6 ± 8.6 %)、活動電位振幅の減少 (-12.8 ± 6.7 mV) 及び静止膜電位の脱分極側への変化 (5.3 ± 3.4 mV) が認められた (参考 4.2.1.3-7)。

無麻酔イヌに本薬 (66 mg/kg、p.o.) を単回投与したとき、心拍数、血圧及び心電図に有意な変化は認められなかった (参考 4.2.1.3-6)。

無麻酔サルに本薬 (3~50 mg/kg、p.o.) を単回投与したとき、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数及び心電図パラメータ (PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔) に溶媒群と比較して有意差が認められたが、投与前値と同程度の値であり、用量依存性は認められなかったことから、本薬との関連は否定されている (4.2.1.3-5)。

⁵⁾ 覚醒期の合間又は入眠期に認められ、休息状態で、脳波が高振幅低周波数の徐波パターンの波形となり、紡錘波が混在する状態。

4) 自律神経系及び平滑筋に対する作用 (参考 4.2.1.3-6)

本薬 (10~100 μ M) のモルモット摘出回腸における鎮痙作用について検討したとき、本薬 100 μ M はアセチルコリン及びヒスタミン誘発収縮を軽度抑制したが、バリウム誘発収縮に対して影響は認められなかった。

本薬 (10~100 μ M) のウサギ摘出回腸の自動運動に対する影響について検討したとき、本薬 100 μ M で軽度の抑制が認められた。

5) 腎機能に対する作用 (参考 4.2.1.3-6)

ラットに本薬 (10~100 mg/kg, p.o.) を単回投与したとき、 Na^+ 及び K^+ 排泄並びに尿量に対する影響は認められなかった。

6) 胃腸管機能に対する作用 (参考 4.2.1.3-6)

ラットに本薬 (10~100 mg/kg, p.o.) を単回投与したとき、100 mg/kg で軽度の腸管輸送の亢進が認められたが、いずれの用量においても胃排出能に影響は認められなかった。

7) その他

サルに本薬 (2~200 mg/kg, p.o.) を朝又は夕方に単回投与したとき、朝投与では 200 mg/kg で体温、心拍数及び行動量の低下並びに平均血圧の上昇が認められ、夕方投与では 200 mg/kg で平均血圧の上昇が認められた。また、サルに本薬 (200 mg/kg/日, p.o.) を朝に 5 日間反復投与したとき、体温、心拍数及び行動量の低下並びに平均血圧の上昇が認められた (参考 4.2.1.3-8)。

サルに本薬 (200 mg/kg, p.o.) を単回投与したとき、嘔吐が認められたが、ルジンドール (選択的 MT_2 受容体拮抗薬、40 mg/kg、静脈内投与 (i.v.)) 又はグラニセトロン (5-HT₃ 受容体拮抗薬、0.5 mg/kg、i.v.) の前投与により、嘔吐発現例数及び嘔吐回数の減少並びに嘔吐発現までの時間の延長が認められた。また、サルにメラトニン (200 及び 1000 mg/kg, p.o.) を単回投与したときにも嘔吐が認められ、グラニセトロン (0.5 mg/kg, i.v.) の前投与により、嘔吐発現例数及び嘔吐回数の減少並びに嘔吐発現までの時間の延長が認められた (参考 4.2.1.3-9)。

(4) 薬力学的薬物相互作用

1) ジアゼパム協調運動障害に対する作用 (参考 4.2.1.2-3)

マウス rotarod 試験により、本薬 (3~30 mg/kg, p.o.)、ジアゼパム (3~10 mg/kg, p.o.)、メラトニン (3~30 mg/kg, p.o.) 及び N-アセチルセロトニン (MT_3 受容体作動薬、3~30 mg/kg, p.o.) の協調運動に及ぼす影響について検討したとき、本薬、メラトニン及び N-アセチルセロトニンでは協調運動障害は認められなかったが、ジアゼパムでは 5 mg/kg 以上の用量で協調運動障害が認められた。また、ジアゼパム (3 mg/kg, p.o.) 単独投与では有意な協調運動障害は認められなかったが、メラトニン (3 及び 10 mg/kg, p.o.) 又は N-アセチルセロトニン (3 及び 10 mg/kg, p.o.) とジアゼパムの併用により、有意な協調運動障害が認められた。なお、本薬 (3~30 mg/kg, p.o.) とジアゼパムの併用では、協調運動障害は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、既存の不眠症治療薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、哺乳類の睡眠覚醒調節において、睡眠を司る神経核である視床下部腹側外側視索前核 (ventrolateral preoptic area: VLPO) が、覚醒を司る起始核を下行性に抑制することにより睡眠を促進すると考えられており、概日リズムによる覚醒と睡眠の切り替えには視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus:

SCN) が中心的な役割を果たしていると考えられていること (Saper CB et al, *Trends Neurosci*, 24: 726-731, 2001) を説明し、睡眠中枢である VLPO には GABA 神経が投射していることから、既存の不眠症治療薬であるベンゾジアゼピン系薬剤 (GABA_A 受容体作動薬) は、GABA 神経系を活性化することにより睡眠を誘発すると考えられるが (Saper CB et al, *Nature*, 473: 1257-1263, 2005)、GABA_A 受容体は脳幹毛様体、辺縁系、海馬、小脳、脊髄及び大脳皮質等に広範に分布することが知られており (Sieghart W et al, *Curr Top Med Chem*, 2: 795-816, 2002)、VLPO に存在する睡眠中枢だけでなく、脳内の他の部位に存在する神経系に対して非特異的に抑制し、生理学的な睡眠とは質的に異なる鎮静型睡眠を誘発するとともに、筋弛緩作用、前向き記憶障害、反跳性不眠及び依存性等の副作用を引き起こすと考えられることを説明した。その上で申請者は、SCN の神経活動は明期に活性化し、交感神経の活性化を介して松果体を刺激し、メラトニンの合成を促進し、暗期にメラトニンを遊離させること、分泌されたメラトニンは、SCN に存在するメラトニン受容体 (主に MT₁ 受容体) に結合し、SCN に存在する神経の活動を抑制することで睡眠が優位な状態に切り替えられると考えられており (Dubocovich ML et al, *Front Biosci*, 8: d1093-d1108, 2003)、また、外部から投与されたメラトニンは SCN に存在する MT₂ 受容体に結合することで概日リズムの位相を調節すること (Liu C et al, *Neuron*, 19: 91-102, 1997) 等も報告されていることから、本薬は選択的に MT₁ 及び MT₂ 受容体を活性化し、SCN の機能を調節することで睡眠の誘導に寄与すると考えられることを説明した。なお申請者は、¹²⁵I-2-ヨードメラトニンを用いた分布試験等から、SCN、視床、小脳、下垂体及び網膜等に存在する MT₁ 及び MT₂ 受容体が、メラトニンの主な作用点と考えられており (von Gall C et al, *Cell Tissue Res*, 309: 151-162, 2002)、この作用部位は、GABA_A 受容体の各 α サブユニットの分布と比較して特異的であること、本薬は GABA_A 受容体に親和性を示さないことから (4.2.1.1-5)、本薬では筋弛緩作用、前向き記憶障害、反跳性不眠及び依存等の副作用が生じる可能性はないと考えられることを説明した。

機構は、本薬と既存の不眠症治療薬との作用機序の差異について、現時点で得られている知見を踏まえて適切に考察されていると考え、以上について了承するが、臨床効果における既存の不眠症治療薬との差異については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、サルを用いた安全性薬理試験 (参考 4.2.1.3-9) 並びにサル単回及び反復投与毒性試験 (「(iii) 毒性試験の概要」の項参照) において嘔吐が認められていることから、本薬による催吐作用の発現機序及び臨床上の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、サルを用いた安全性薬理試験 (参考 4.2.1.3-9) において、本薬及びメラトニンの高用量の投与により嘔吐が認められたこと、本薬投与による嘔吐は、MT₂ 受容体拮抗薬であるルジンドールの前処置により抑制されたことから、本薬の催吐作用は薬理作用の過剰発現に起因する可能性が考えられるが、5-HT₃ 受容体拮抗薬であるグラニセトロンによっても本薬及びメラトニンによる嘔吐が抑制されたことから、消化管に存在する 5-HT₃ 受容体の関与等、薬理作用の過剰発現以外の非特異的作用による可能性も否定できず、嘔吐の詳細な発現機序については明確にはなっていないことを説明した。また申請者は、サル 4 及び 39 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-8 及び 4.2.3.2-9) における嘔吐の無影響量 (12 mg/kg/日) における未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の個体の最小値はそれぞれ 31.64 ng/mL 及び 44.1 ng·h/mL であり、日本人健康成人 (5.3.3.1-2: CPH002) に臨床用量である本剤 8 mg を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の個別症例における最大値 (それぞれ 3.23 ng/mL 及び 4.28 ng·h/mL) と比

較したとき、安全域は C_{\max} で 9.8 倍、 AUC_{0-24h} で 10.3 倍と算出されること、日本人健康高齢者 (5.3.3.3-1: CPH005) に臨床用量である本剤 8 mg を反復経口投与したときに推定される C_{\max} 及び AUC_{0-24h} ⁶⁾ の個別症例における最大値 (それぞれ 18.20 ng/mL 及び 23.74 ng·h/mL) と比較したとき、安全域は C_{\max} で 1.7 倍、 AUC_{0-24h} で 1.9 倍と算出されること、ヒトでの主代謝物である M-II (2S, 8S) については、サルではほとんど生成しないために当該反復毒性試験をもとにした安全域は算出できないが、M-II (2S, 8S) のサル 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.7.5-2) では、最高用量の 10 mg/kg/日でも嘔吐は認められず、その際の M-II (2S, 8S) の C_{\max} 及び AUC_{0-24h} の個体の最小値はそれぞれ 6982 ng/mL 及び 6481 ng·h/mL であり、日本人健康成人 (5.3.3.1-2: CPH002) に臨床用量である 8 mg を反復投与したときの C_{\max} 及び AUC_{0-24h} の個別症例における最大値 (それぞれ 66.33 ng/mL 及び 310.708 ng·h/mL) と比較したとき、安全域は C_{\max} で 105 倍、 AUC_{0-24h} で 22 倍と算出されること、日本人健康高齢者 (5.3.3.3-1: CPH005) に臨床推奨用量 8 mg を反復経口投与したときに推定される M-II (2S, 8S) の C_{\max} 及び AUC_{0-24h} ⁶⁾ の個別症例における最大値 (それぞれ 82.6 ng/mL 及び 413 ng·h/mL) と比較したとき、安全域は C_{\max} で 85 倍、 AUC_{0-24h} で 17 倍と算出されることを説明し、国内プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003) における嘔吐に関連した有害事象発現率は、悪心 (本剤群 0.7 % (11/1674 例)、プラセボ群⁷⁾ 0.2 % (2/923 例))、嘔吐 (本剤群 0.2 % (4/1674 例)、プラセボ群 0 % (0/923 例)) であったこと、プラセボ群と比較して本剤 8 mg 群で増加することはなく、重症度についても軽度又は中等度であり、本剤投与による悪心、嘔吐等の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、安全性薬理試験及び一般薬理試験において、心拍数及び血圧への影響が認められているが、これらの変化が臨床において認められる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、安全性薬理試験で認められた心血管系の変化は、溶媒との比較によって有意差が認められたものの、個別別では投与前値と同程度であり、心拍数については日内変動の範囲内であったことや用量依存性も認められなかったことから、生物学的な意義は乏しく、本薬に関連する変化ではないと判断したことを説明した。また申請者は、これらの心血管系事象について、本薬 200 mg 投与時のみに認められた事象であり、その際の C_{\max} 及び AUC_{0-24h} の最小値は 9765 ng/mL 及び 17720 ng·h/mL であり、日本人高齢者 (5.3.3.3-1: CPH005) に臨床用量である 8 mg を反復投与したときに推定される C_{\max} 及び AUC_{0-24h} ⁶⁾ の個別症例における最大値 (それぞれ 18.20 ng/mL 及び 23.74 ng·h/mL) と比較して、安全域は C_{\max} で 537 倍、 AUC_{0-24h} で 746 倍と算出されることを説明し、国内プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003) においても臨床上問題となる心血管系の有害事象は認められていないことを説明した。

機構は、本薬投与により認められた悪心及び嘔吐並びに心血管系への影響について、血中濃度等を勘案すると臨床上特に問題となる可能性は低いと考えるが、本薬の安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(3) 本薬の耐性について

機構は、本剤を長期投与した際に耐性が生じる可能性について説明するよう申請者に求めた。

⁶⁾ 日本人健康高齢者に本薬 16 mg を単回経口投与したとき (5.3.3.3-1: CPH005) の未変化体及び代謝物の C_{\max} 及び AUC の最大値から推測。

⁷⁾ 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: CCT001) ではプラセボ投与期の 61 例、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) では投与 1～14 日目にプラセボを投与された 380 例で集計

申請者は、サル及びネコを用いて本薬の睡眠誘発作用を検討する非臨床試験を実施したが、反復投与による睡眠に対する効果は検討しておらず、メラトニン又はメラトニン受容体作動薬を用いた反復投与による非臨床試験に関する報告もないことを説明した上で、MT₁受容体及びMT₂受容体の脱感作に関する報告として、生理的なメラトニン濃度(400 pM)ではMT₁受容体の脱感作は認められないが、高濃度(100 nM)のメラトニン処置により脱感作が認められること(Gerdin MJ et al, *Biochem Pharmacol*, 67: 2023-2030, 2004)、MT₂受容体では、生理的なメラトニン濃度においても脱感作が認められること(Gerdin MJ et al, *FASEB J*, 18: 1646-1656, 2004)が報告されていることから、高濃度のメラトニン及びメラトニン受容体アゴニストが、長期間MT₁受容体及びMT₂受容体に作用した場合、受容体の脱感作が生じ、耐性を形成する可能性は否定できないが、いずれの試験でも、アゴニストが存在しない状態になるとMT₁受容体及びMT₂受容体は次第に機能を取り戻すことから、健康成人に本剤8 mgを1日1回投与した際の投与7日目の血中未変化体のC_{max}は5.67 nMであり(5.3.3.1-2: CPH002)、本薬のMT₁受容体及びMT₂受容体への結合親和性がメラトニンと比較してそれぞれ約6及び4倍であること、MT₁受容体及びMT₂受容体へのcAMP産生抑制に基づく受容体作動活性がメラトニンと比較してそれぞれ約4及び17倍であったことから(4.2.1.1-2及び4.2.1.1-3)、本薬のC_{max}はメラトニンの20~100 nMになると考えられるが、0.92~1.08時間の半減期で減少し、反復投与12時間後には検出限界未満になることから、臨床用量である本剤8 mgの1日1回投与において、耐性が形成される可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、薬理学的な作用に基づく考察からは、本剤の臨床用量投与時に耐性が生じる可能性は低いと考えるが、本剤の長期投与時の有効性は、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物(M-II(2位水酸化体))濃度は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC/MS/MS)法により、バリデートされた方法で測定された(定量下限: 未変化体0.5 ng/mL(ラット)又は0.05 ng/mL(サル)、M-II 0.5 ng/mL)。¹⁴C標識体(本薬)を用いた試験における血漿中放射能は、液体シンチレーションカウンター又は高速液体クロマトグラフィー-オンラインフローシンチレーションアナライザーにより測定された(定量下限: バックグラウンド値の■倍)。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)1 mg/kgを単回経口投与又は静脈内投与したとき、経口投与時の血漿中総放射能は投与0.5時間後に最高血漿中濃度(C_{max})0.284 ± 0.003 µg eq./mLに達し、40.5時間のt_{1/2}で消失した。AUC_{0-inf}は2.021 ± 0.079 µg eq.·h/mLであり、静脈内投与時のAUC_{0-inf}(2.525 ± 0.096 µg eq.·h/mL)から算出した経口投与時の吸収率は80.1%であった(4.2.2.2-1)。

雄性ラットに本薬1 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与0.25時間後にC_{max}(17.53 ± 8.55 ng/mL)に達し、2相性に消失した(α相及びβ相の消失半減期(t_{1/2α}及びt_{1/2β})はそれぞれ0.54及び7.70時間)。AUC_{0-inf}は21.30 ± 8.57 ng·h/mLであり、静脈内投与時の血漿中未変化体濃度のAUC_{0-inf}(336.65 ± 30.42 ng·h/mL)の比から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ(BA)は6.3%であった(4.2.2.2-3)。

雄性イヌに本薬 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.1 時間後に C_{\max} (112 ± 94.7 ng/mL) に達し、2 相性に消失した ($t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 0.60 及び 2.4 時間)。AUC_{0-24h} は 129 ± 68.5 ng·h/mL であった。また、血漿中代謝物 (M-II、M-III (6 位オキシ体) 及び M-IV (2 位水酸化-6 位オキシ体)) 濃度は、それぞれ投与 0.3、0.3 及び 1.0 時間後に C_{\max} (それぞれ 168 ± 101 、 0.625 ± 0.474 及び 10.2 ± 4.52 ng/mL) に達し、AUC_{0-24h} はそれぞれ 338 ± 148 、 0.293 ± 0.284 及び 81.0 ± 26.5 ng·h/mL であった (4.2.2.2-5)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.3 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したとき、経口投与時の血漿中総放射能は投与 0.31 時間後に C_{\max} (0.238 ± 0.082 µg eq./mL) に達し、86.34 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{0-inf} は 1.492 ± 0.238 µg eq.·h/mL であり、静脈内投与時の血漿中放射能の AUC_{0-inf} (1.931 ± 0.283 µg eq.·h/mL) から算出した経口投与時の吸収率は 77.7 % であった (4.2.2.2-2)。

雄性サルに本薬 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.33 時間後に C_{\max} (0.525 ± 0.595 ng/mL) に達し、0.71 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{0-inf} は 0.414 ± 0.211 ng·h/mL であり、静脈内投与時の血漿中未変化体の AUC_{0-inf} (169.345 ± 41.003 ng·h/mL) から算出した BA は 0.3 % であった (4.2.2.2-4)。

雄性サルに本薬 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.3 ~ 0.4 時間後に C_{\max} (それぞれ 0.050 ± 0.065 、 0.271 ± 0.179 及び 1.094 ± 1.109 ng/mL) に達し、AUC_{0-24h} はそれぞれ 0.024 ± 0.035 、 0.289 ± 0.183 及び 1.033 ± 1.096 ng·h/mL であり、用量の増加に伴い上昇した (4.2.2.2-6)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、血漿中放射能の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与により C_{\max} 及び AUC_{0-24h} の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められたが、投与 7 日目にはほぼ定常状態に達するものと考えられている (4.2.2.2-7)。

表 ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

| | C_{\max} (µg eq./mL) | t_{\max} (h) | $t_{1/2\alpha}$ (h) | $t_{1/2\beta}$ (h) | AUC _{0-24h} (µg eq.·h/mL) |
|-------|------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|------------------------------------|
| 1 日目 | 0.297 ± 0.048 | 1.00 ± 0.00 | 1.12 ± 0.30 | 8.31 ± 0.81 | 1.492 ± 0.262 |
| 7 日目 | 0.409 ± 0.051 | 0.50 ± 0.00 | 1.51 ± 0.08 | 16.11 ± 4.59 | 2.018 ± 0.326 |
| 14 日目 | 0.452 ± 0.113 | 0.50 ± 0.00 | 1.37 ± 0.28 | 16.91 ± 1.00 | 2.201 ± 0.261 |

ヒト大腸がん由来 (Caco-2) 細胞に ^{14}C 標識体 (本薬) 10 µM を添加したとき、頂端膜側 (apical (A) 側) から基底膜側 (basolateral (B) 側) への膜透過係数 (Papp) は、B 側から A 側方向への Papp と同程度であり、高透過性薬物であるプロプラノロールよりも高値を示した。また、本薬の Papp は、P-糖タンパク阻害剤であるキニジン存在下でも影響を受けなかった (4.2.2.2-8)。

胃幽门部、十二指腸、空腸、回腸又は結腸を結紮した雄性ラットの各ループ内に ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を投与したとき、投与 4 時間後のループ内における残存量は、投与量のそれぞれ 6.7、0.5、0.4、0.5 及び 18.3 % であり、本薬は消化管の広い部位から吸収されると考えられている (4.2.2.2-9)。

空腸ループを形成した雄性ラットのループ内に ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を投与したとき、投与 2 時間後までに投与放射能の 90.8 % が門脈経由で回収され、門脈血漿中放射能の大部分が未変化体であったことから、本薬は門脈を経由してほぼ未変化体のまま吸収されるものと考えられている (4.2.2.2-10 及び 4.2.2.2-11)。

(2) 分布

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能はほとんどの組織で投与 15 分後に C_{\max} に達し、消化管壁を除き肝臓、腎臓、副腎の順に高値を示し、脳内へも分布した。投与 48 時間後には多くの組織で低値又は定量限界未満であった (4.2.2.3-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、各組織中放射能濃度は、反復投与により上昇が認められたが、投与 21 日後までにほぼ定常状態に達した。投与 21 日後の組織中放射能は肝臓、ハーパー腺、腎臓、甲状腺の順に高値を示し、投与終了後は徐々に消失した (4.2.2.3-2)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより測定したとき、組織中放射能は多くの組織で投与後 30 分以内に C_{\max} に達し、消化管を除き肝臓及び腎臓において高濃度の放射能が検出された。投与 48 時間後では、消化管内容物と肝臓を除き、多くの組織において放射能は消失し、放射能の分布に性差は認められなかった (4.2.2.3-3)。

雄性白色ラット及び雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、有色ラットにおける眼球内の放射能濃度は、白色ラットと比較して約 2 倍高値を示したが、消失は白色ラットと同様に速やかであり、投与後 24 時間では C_{\max} の 4 % が残留するのみであった (4.2.2.3-4)。

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び脳内の未変化体及び M-II 濃度はほぼ同程度であった。また、血漿中及び脳内の M-II の大部分は M-II (2S, 8S) であった (4.2.2.3-5, 4.2.2.3-6)。

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5 及び 2 時間後の胎児血漿における放射能濃度は母体血漿よりも高値を示したが、投与 4 時間後以降は母体血漿と同様の推移を示した。胎児組織、胎盤及び羊水中の放射能濃度は、母体血漿と同程度又はそれよりも低かった。また、母体血漿中では主に M-III が認められたのに対し、胎児血漿中では主に未変化体及び M-II が認められた (4.2.2.3-7, 4.2.2.3-8)。

in vitro において、ラット、イヌ及びサル血液に ^{14}C 標識体 (本薬) を 0.01~1 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、本薬の血球移行率はそれぞれ、25.4~27.2、3.4 以下及び 23.3~26.2 % であった (4.2.2.3-9)。

in vitro において、ラット、イヌ及びサル血漿に ^{14}C 標識体 (本薬) を 0.01~1 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、XXXXXXXXXXにおける血漿タンパク結合率はそれぞれ 85.9~86.6、92.9~96.9 及び 81.2~82.0 % であった (4.2.2.3-10)。

(3) 代謝

in vitro で雄性マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性サルの肝ミクロソームに ^{14}C 標識体 (本薬) を 50 μM となるように添加したとき、すべての動物種において M-VII (XXXXXXXXXX) が多く認められ、イヌではその他に M-II も多く認められた (4.2.2.4-1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後までの血漿中には、未変化体の他に代謝物として M-III、M-I (開環体)、M-II、M-IV 及び M-VI (XXXXXXXXXX) 等が認められた (4.2.2.4-2)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後までの血漿中には、未変化体は認められず、主代謝物は M-VII のグルクロン酸抱合体であった (4.2.2.4-3)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中に未変化体は検出されず、主に尿中には M-IV が、糞中には主に M-I が検出された (4.2.2.4-4)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中及び糞中に未変化体は検出されず、主に尿中では M-VII のグルクロン酸抱合体が、糞中では M-I 及び M-VII が認められた (4.2.2.4-6)。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1 mg/kg を十二指腸内に単回投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M-I が認められ、その他 M-IX (4 位水酸化体) の抱合体等も認められた (4.2.2.4-5)。

ラット及びサルに ^{14}C 標識体（本薬）を投与したときの生体試料中の代謝物の単離及びそれらの構造を解析した結果から、本薬の代謝経路は下図のように推定されている（4.2.2.4-7、4.2.2.4-9）。

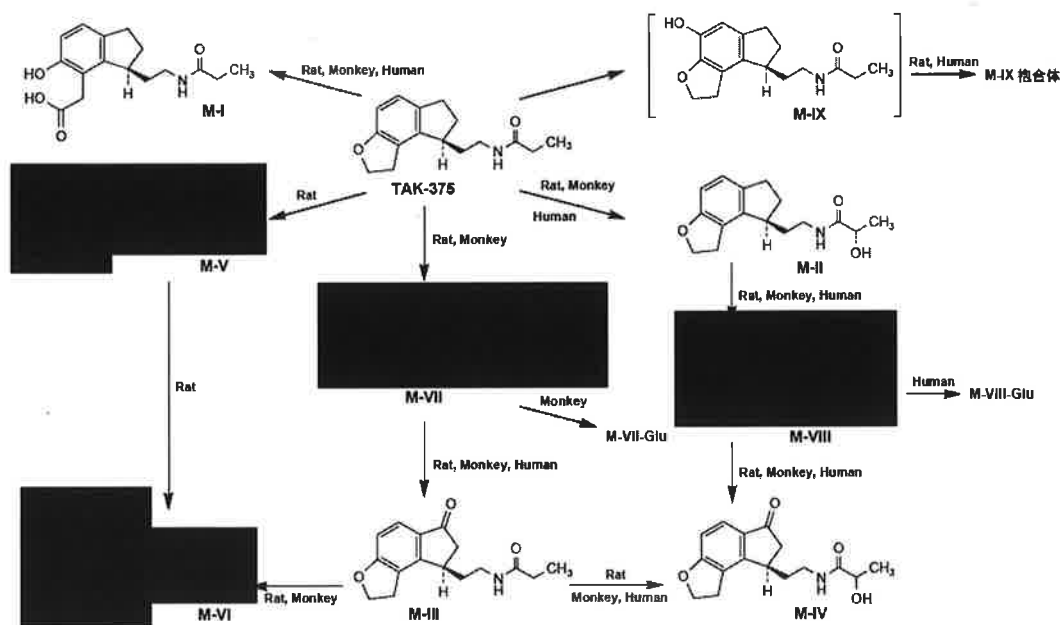


図 本薬の推定代謝経路

(4) 排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿中、糞中及び呼気中にそれぞれ投与放射能の 59.0、31.4 及び 4.8 %が排泄された（4.2.2.5-1）。

雄性サルに ^{14}C 標識体（本薬）0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 77.2 及び 11.3 %が排泄された（4.2.2.2-2）。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を十二指腸内に単回投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中に投与放射能の 36.0 %が排泄され、この胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内に投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中及び尿中に投与放射能の 21.1 及び 19.2 %が排泄されたことから、本薬又はその代謝物の一部は腸肝循環することが示唆された（4.2.2.5-2）。

出産 14 日後のラットに ^{14}C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したとき、乳腺中には血漿中と同程度の放射能が認められ、投与 4 時間後までの乳汁中放射能濃度は、血漿中と比較して 2.4～4.8 倍高値を示したが、投与 24 時間後では血漿中と同程度であった。また、乳汁中の主代謝物は M-III 及び M-IV であった（4.2.2.5-3、4.2.2.5-4）。

<審査の概略>

(1) 本薬の蓄積とヒトにおける安全性について

機構は、分布試験において、甲状腺、肝臓、腎臓等で放射能濃度が高値を示していることから、本薬を長期投与した際のこれらの組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットを用いた分布試験（4.2.2.3-1、4.2.2.3-2）において、放射能濃度が高値を示した組織のうち、甲状腺については、ラットにおける反復投与毒性試験（4.2.3.2-3、4.2.3.2-5、4.2.3.4.1-5）及びがん原性試験（4.2.3.4.1-6）では甲状腺重量増加、濾胞上皮細胞の肥大、 T_3 低値及び TSH 高値等が認められているが、これらは肝薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモンの抱合活性の亢進により、甲状腺ホルモンの体外排出が促進され、そのネガティブフィードバックにより下垂体からの TSH 分泌が

亢進したことに起因するものと考え、肝臓については、ラットにおけるがん原性試験（4.2.3.4.1-6）において、高用量（250 mg/kg/日）投与により肝細胞壊死等の肝傷害を示唆する変化が認められているものの、その他の反復投与毒性試験（ラット: 26 週間、サル: 39 週間）では、当該事象は認められていないこと、腎臓については、ラットにおける 13 週間用量設定毒性試験（4.2.3.4.1-5）において好塩基性尿細管の頻度又は程度の増加等、腎傷害を示唆する所見が 150 mg/kg/日以上群の雄、1200 mg/kg/日群の雌で認められているが、いずれも臨床用量と比較して非常に高用量で認められた事象であることを説明した。その上で申請者は、国内プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）におけるこれらの組織に関連する有害事象の発現率について、プラセボ群⁷⁾と比較して本剤群で発現率が高かった主な事象として、血中トリグリセリド増加（プラセボ群 0.8 %（7/923 例）、本剤群 1.4 %（23/1674 例））等が認められたが、認められた事象は軽度又は中等度であり、長期投与に伴い発現頻度が上昇する傾向は認められなかったことから、臨床においてこれらの組織で安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬のメラニン親和性が示唆されていることから（4.2.2.3-4）、メラニン含有組織（皮膚及び眼球等）における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、有色ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回経口投与したときの眼球内放射能濃度は、白色ラットと比較して高値を示したが（4.2.2.3-4）、白色ラットと同様に速やかに低下したことから、本薬又はその代謝物は、メラニン含有組織に対する高い親和性を有さないと考えること、本試験結果に基づき本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したときの眼球内濃度についてシミュレーションを実施したところ、4 週間以内に定常状態に達すると考えられたことから、顕著な蓄積はないと考えることを説明した。また申請者は、有色動物であるマウス及びサルを用いた毒性試験において、眼毒性や皮膚毒性は認められておらず、国内プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）において、眼障害、皮膚及び皮下組織障害の有害事象は、プラセボ群⁷⁾と比較して本剤群で若干高値を示したものの（眼障害: プラセボ群 0.4 %（4/923 例）、本剤群 0.7 %（12/1674 例）、皮膚及び皮下組織障害: プラセボ群 0.7 %（6/923 例）、本剤群 1.9 %（31/1674 例））、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であり、長期投与に伴い発現頻度が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤投与時のメラニン含有組織における安全性に特に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、分布試験において高濃度の放射能が認められた組織（甲状腺、肝臓及び腎臓等）及びメラニン含有組織における安全性に特に大きな問題はないと考えるが、これらの組織における安全性は、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（依存性試験、代謝物及び不純物の毒性試験）が実施されている。なお機構は、依存性試験の一部の試験について GLP 非準拠で実施されているが、参考資料として評価することは可能と判断した。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラットにおける経口及び静脈内投与による単回投与試験、サルにおける漸増経口投与試験が実施された。

1) ラットにおける経口投与試験 (4.2.3.1-1)

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬 200、600 及び 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、2000 mg/kg 群の雌 1 例において呼吸緩徐、横臥位、流涙、流涎及び痙攣が認められ、投与日の翌朝までに死亡した。生存例では、600 mg/kg 以上の群で触刺激に対する反応の低下及び歩行失調、2000 mg/kg 群で体重増加抑制、自発運動低下、腹臥位及び体表温下降が認められた。死亡例の剖検では肺及び胃における赤色点の散在、胃の白色内容物膨満及び副腎腫大が認められた。以上より、概略の致死量は雄で 2000 mg/kg 以上及び雌で 600～2000 mg/kg と判断されている。

2) サルにおける経口投与試験 (4.2.3.1-4)

サル（雌雄各 2 例）に本薬 2、20、200 及び 2000 mg/kg を 3 又は 4 日間の休薬期間を設けて漸増経口投与したとき、20 mg/kg 以上の群で体温低下及び心拍数減少、200 mg/kg 以上の群で嘔吐、2000 mg/kg 群で流涎及び口腔粘膜の蒼白が認められたが、死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は雌雄ともに 2000 mg/kg 以上と判断されている。なお、体温低下及び心拍数減少は、メラトニンの投与により発現することが報告されていることから (Krauchi K et al, *Am J Physiol*, 272: 1178-1188, 1997)、本薬の薬理作用に起因するものと考えられている。

3) ラットにおける静脈内投与試験

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬 6、20 及び 60 mg/kg を単回静脈内投与したとき、60 mg/kg 群の雄 3 例が投与後 1 分以内に死亡し、生存例では、すべての本薬群で自発運動減少、触刺激に対する反応性低下、腹臥位又は横臥位、歩行失調、呼吸緩徐及び皮膚の蒼白、60 mg/kg 群で低体温が認められた。以上より、概略の致死量は雄で 20～60 mg/kg 及び雌で 60 mg/kg 以上と判断されている (4.2.3.1-2)。

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬 0.02、0.2 及び 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、いずれの群においても死亡及び毒性所見は認められなかったことから、概略の致死量は雌雄ともに 2 mg/kg 以上と判断されている (4.2.3.1-3)。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（4 及び 26 週間）及びサル（4 及び 39 週間）における経口投与試験が実施された。主な毒性所見として、ラットでは副腎皮質細胞及び卵巣間質細胞の空胞化及び貧血、サルでは嘔吐及び ALT (GPT) の高値が認められ、これらの変化については回復性が認められた。また、薬物代謝酵素誘導に関連する肝臓の変化（重量増加及び肝細胞肥大）も認められた。無毒性量は、投与期間にかかわらず、ラットで 10 mg/kg/日、サルで 12 mg/kg/日と判断されている。無毒性量とヒトに臨床用量である 8 mg を投与した際の未変化体及び代謝物の暴露量 (AUC_{0-24h} ⁸⁾) の比較では、未変化体、M-I 及び M-III については、いずれの動物種においても臨床用量での暴露量の 150 倍以上であったが、M-II 及び M-IV では、ラットで 5 倍を上回ったものの、サルでは 1 倍未満であった。なお、M-II については別途実施されたサルにおける 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.7.5-2) の成績から、毒性学的な懸念はないと考えられており (「(7) その他の毒性試験、2) 代謝物の毒性試験」の項参照)、また M-IV についても、サル 39 週間経口投与試験 (4.2.3.2-9) における最小毒性量 (50 mg/kg/日) での M-IV の暴露量は、臨床用量での暴露量の約 8 倍であったが、当該用量群において認められた毒性所見は嘔吐 1 例のみであったこと、M-IV は薬理活性を示さないこと (4.2.1.1-3) を踏まえると、M-IV の毒性学的な懸念は小さいものと考えられている。

⁸⁾ 日本人健康高齢者に本剤 16 mg を単回経口投与したとき (5.3.3.3-1: CPH005) の未変化体及び代謝物の AUC_{0-24h} から、8 mg 投与時の AUC_{0-24h} を推測 (未変化体: 9.2、M-I: 7.7、M-II: 259.2、M-III: 2.7 及び M-IV: 53.0 ng·h/mL)。

1) ラット 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-3)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 10、40、150 及び 600 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、死亡例は認められず、40 mg/kg/日以上以上の群で血漿中総コレステロールの高値、甲状腺重量の増加、副腎皮質細胞の空胞化、150 mg/kg/日以上以上の群で流涎、副腎重量の増加、肝臓の暗調化及び肝細胞肥大、副腎の腫大、卵巣間質細胞の空胞化、600 mg/kg/日群では体重増加抑制、摂餌量の低下、着色尿、血漿中総タンパク、Ca 及びトリグリセライドの上昇、肝臓の重量増加及び腫大が認められた。甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモンについては、150 mg/kg/日以上以上の群で T_3 の低下（雌）、600 mg/kg/日群で T_4 の上昇（雄）、TSH の低下（雄）及び上昇（雌）が認められ、肝薬物代謝酵素については、150 mg/kg/日以上以上の群でアニリン水酸化酵素活性の上昇、600 mg/kg/日群でアミノピリン-N-脱メチル化酵素活性の上昇並びに T_4 及び 4-ニトロフェノールのグルクロン酸抱合活性の上昇も認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 4 週間経口投与及び 13 週間回復性試験 (4.2.3.2-4)

ラット（雌雄各 30 例/群）に本薬 600 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、死亡例は認められず、投与終了時では、体重増加抑制、摂餌量の低下、流涎、着色尿、血漿中トリグリセリド、総コレステロール及び総タンパクの増加、副腎の重量増加、腫大及び皮質細胞の空胞化、肝臓の重量増加、腫大、暗調化、肝細胞肥大及び細胞質内封入体、卵巣の間質細胞の空胞化、 T_3 の低下（雌雄）、及び TSH の上昇（雌）が認められた。回復試験では、休薬後 1 週目まで着色尿が観察され、休薬 4 週間後では血漿中総タンパクの増加、肝臓の重量増加、副腎の皮質細胞の空胞化が引き続き認められたが、休薬 13 週間後ではこれらの所見は消失したことから、本薬の 4 週間投与に起因する変化はいずれも可逆的であり、回復性を有すると判断されている。

3) ラット 26 週間経口投与試験 (4.2.3.2-5)

ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 2.5、10、40 及び 150 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、死亡例は認められず、40 mg/kg/日以上以上の群で流涎、甲状腺の重量増加、肝細胞肥大、副腎皮質細胞の空胞化、150 mg/kg/日群で摂餌量の増加（投与最終週）、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低下、血漿中総タンパク及び総コレステロールの上昇、肝臓、腎臓、脾臓及び副腎の重量増加、肝臓の暗調化及び腫大、甲状腺濾胞細胞の肥大、卵巣間質細胞の空胞化、脾臓の髄外造血亢進及び褐色色素沈着の増加、 T_3 の低下（雌）及び TSH の上昇（雌）が認められた。なお、肝薬物代謝酵素活性（アニリン水酸化酵素及びアミノピリン-N-脱メチル化酵素）に変化は認められなかった。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

4) サル 4 週間経口投与試験 (4.2.3.2-8)

サル（雌雄各 3 例/群）に本薬を 3、12、50 及び 200 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、死亡例は認められず、12 mg/kg/日以上以上の群で体温低下及び心拍数減少、50 mg/kg/日以上以上の群で嘔吐、200 mg/kg/日群で血小板数の上昇、ALT (GPT) の上昇、肝臓重量の増加が認められた。肝薬物代謝酵素については、12 mg/kg/日以上以上の群でアミノピリン-N-脱メチル化酵素活性の上昇、50 mg/kg/日以上以上の群でアニリン水酸化酵素活性の上昇が認められた。なお、血漿中 T_3 及び T_4 濃度には変化は認められなかった。12 mg/kg/日以上以上の群で認められた体温低下及び心拍数減少は、本薬の薬理作用による変化と考えられることから（「(1) 単回投与毒性試験」の項参照）、無毒性量は 12 mg/kg/日と判断されている。

5) サル 39 週間経口投与試験 (4.2.3.2-9)

サル（雌雄各 4 例/群）に本薬 3、12、50 及び 200 mg/kg/日を 39 週間経口投与したとき、死亡例は認められず、50 mg/kg/日以上以上の群で嘔吐、200 mg/kg/日群で血漿中 ALT (GPT) 及びトリグリセライドの上昇、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められた。なお、肝薬物代謝酵素活性（アニリン水酸化酵

素及びアミノピリン-N-脱メチル化酵素)に変化は認められなかった。以上より、無毒性量は 12 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1)、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験 (4.2.3.3.1-3)、マウスリンフォーマ L5178Y (TK+/-) 細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (4.2.3.3.1-5)、マウス及びラットを用いる経口投与による骨髓小核試験 (4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2)、ラットを用いる *in vivo/in vitro* 肝不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (4.2.3.3.2-3) が実施された。染色体異常試験では細胞毒性によると考えられる染色体異常の増加が認められたが、他の試験ではいずれも陰性結果が示されたことから、遺伝毒性に関する懸念はないと判断されている。なお、各 *in vitro* 試験について、S9 mix で代謝活性化した条件下における反応液中の代謝物濃度を測定したところ、いずれの代謝物にも十分な濃度で暴露されていることが確認されている (参考 4.2.3.3.1-2、参考 4.2.3.3.1-4、参考 4.2.3.3.1-6)。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける 2 年間のがん原性試験が実施された。両動物種において肝腫瘍が認められ、マウスではハーダー腺腺腫、ラットでは良性の精巣間細胞腫の発現頻度の増加が認められたが、いずれもその腫瘍発生の機序からヒトへの外挿性は低く、ヒトでのリスクを示唆するものでないと判断されている。なお、肝腫瘍について、無影響量 (マウス: 30 mg/kg/日、ラット: 15 mg/kg/日) における暴露量 (AUC_{0-24h}) とヒトに臨床用量である 8 mg を投与した際の暴露量 (AUC_{0-24h} ⁸⁾) の比較では、未変化体については約 100 倍、また M-II については約 2 倍高く、その他の代謝物もヒトに臨床用量を投与した際の暴露量を上回っていることが示されている。

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1-3)

マウス (雌雄各 55 例/群) に本薬 30、100、300 及び 1000 mg/kg/日⁹⁾ を 24 ヶ月間経口投与したとき、腫瘍性病変として、100 mg/kg/日以上 of 群の雄及び 300 mg/kg/日以上 of 群の雌で肝細胞腺腫 (雄: 陰性対照群 20 例、本薬各用量群でそれぞれ 24、32、50 及び 54 例 (以下同様)、雌: 10、14、14、52 及び 55 例)、肝細胞がん (雄: 9、6、18、26 及び 50 例、雌: 4、3、3、11 及び 51 例) 及び肝芽腫 (雄: 0、0、1、3 及び 10 例、雌: 0、0、0、1 及び 3 例) の発生頻度の増加が認められた。また、全ての本薬群の雄及び 100 mg/kg/日以上 of 群の雌でハーダー腺腺腫 (雄: 6、15、14、16 及び 11 例、雌: 3、3、10、10 及び 9 例) の発生頻度の増加が認められた。

また、本薬投与との関連性が疑われる主な非腫瘍性病変として、肝臓の小葉中心性/門脈周囲性肝細胞肥大、肝細胞の単細胞壊死、巣状壊死及び類洞壁細胞の色素沈着、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大及び色素沈着、副腎皮質細胞のびまん性肥大、卵巣、子宮及び膈の萎縮、精囊の萎縮、腎臓の糸球体硬化症及び尿管上皮細胞の色素沈着、脾臓の髄外造血亢進、前胃の炎症性細胞浸潤を伴う限局性扁平上皮過形成、腺胃のびらん、精巣上体のリンパ球浸潤等が認められた。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-6)

ラット (雌雄各 60 例/群) に本薬 15、60、250 及び 1000 mg/kg/日¹⁰⁾ を 24 ヶ月間経口投与したとき、腫瘍性病変として、15 mg/kg/日以上 of 群の雄及び 60 mg/kg/日以上 of 群の雌で肝細胞腺腫 (雄: 陰性対

⁹⁾ 1000 mg/kg/日群は、肝腫瘍による生存率の低下が認められたため、94 週で投与を終了し、投与 95 週に生存例を剖検した。

¹⁰⁾ 1000 mg/kg/日群の雌では、毒性及び肝腫瘍による生存率の低下が認められたため、投与 94 週に生存例を剖検した。

照群（2 群）0 及び 3 例、本薬各用量群でそれぞれ 7、7、15 及び 47 例（以下同様）、雌：1、1、0、8、22 及び 49 例）、1000 mg/kg/日群の雌雄で肝細胞がん（雄：0、0、0、0、0 及び 38 例、雌：0、0、0、1、1 及び 20 例）の発生頻度の増加が認められた。また、250 mg/kg/日以上群の雄で精巣の良性間細胞腫（3、0、1、0、7 及び 46 例）の発生頻度の増加が認められた。なお、雄の 15 及び 60 mg/kg/日群の肝細胞腺腫の発現頻度はいずれかの一方の対照群と比較した場合、統計的な有意差は認められず、15 mg/kg/日群では小葉中心性肝細胞肥大又は変異肝細胞巣の発現頻度の増加もわずかであったことから、本薬の肝腫瘍に対する無影響量は 60 mg/kg/日（雄）及び 15 mg/kg/日（雌）と判断されている。また、250 mg/kg/日群の精巣間細胞腫の発現頻度についても、いずれか一方の対照群との比較では統計学的な有意差は認められなかった。

また、本薬投与との関連性が疑われる主な非腫瘍性病変として、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣、海綿状変性、限局性壊死、胆管嚢胞状過形成及び卵円形細胞増生、甲状腺濾胞上皮細胞の限局性過形成及び小型濾胞の増加、副腎皮質細胞の空胞化及びびまん性肥大、前立腺、精嚢及び精巣上体の萎縮、精巣の間細胞限局性過形成及び精細管の萎縮、肺の肺胞色素性組織球症、大脳の鉍質沈着、大腿骨の骨梁萎縮、眼球の網膜萎縮等が認められ、その他種々の器官において色素沈着が認められた。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。ラットでは、雌親動物で性周期の乱れ、黄体数及び着床数の低下、出生児では生存率の低下や身体的発達の遅延が認められ、胎児において、死亡率の増加、外表異常（外生殖器嚢胞）、内臓異常（横隔膜ヘルニア）及び骨格変異（肩甲骨変形、腰肋）が認められた。胚・胎児に対する無毒性量とヒトに臨床用量である 8 mg を投与した際の暴露量（AUC_{0-24h}⁸）の比較では、未変化体について 1400 倍以上、M-II について 38 倍以上であった。なお、ウサギでは催奇形性は認められなかった。また、ラットにおいて本薬の胎児移行性（4.2.2.3-7）及び乳汁移行性（4.2.2.5-3）が示されている（「（ii）薬物動態試験成績の概要、（2）分布及び（4）排泄」の項参照）。

1）ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 6、60 及び 600 mg/kg/日を、雄では交配 4 週間前から剖検日前日まで（約 10 週間）、雌では交配 2 週間前から妊娠 6 日まで経口投与したとき、60 mg/kg/日以上群の雄で流産、雌で不規則な性周期が認められ、600 mg/kg/日群の雌雄で腹ばい、うずくまり、横臥、自発運動の減少、歩行失調、着色尿、体重増加抑制、肝臓及び副腎の重量増加、雄で摂餌量の低下（初回投与後のみ）及び肝臓肥大・暗色化、雌で死亡（9 例）、流産、投与期間を通じて摂餌量の低下、胃の点状出血、副腎の肥大、脾臓の退色及び肺のうっ血が認められた。投薬動物同士の交配では、600 mg/kg/日群で黄体数の低下とそれに起因する着床数及び生存胚数の低下が認められたが、同群の雄と無処置の雌の交配では変化は認められなかった。以上より無毒性量は、雄の一般毒性について 60 mg/kg/日、生殖機能について 600 mg/kg/日、雌では生殖機能を含めて 6 mg/kg/日、胚の発生について 600 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.5.1-1）。

上記試験（4.2.3.5.1-1）において、本薬 60 mg/kg/日群で着床数の低下傾向及び着床前後の胚死亡率の上昇又はその傾向が認められたことから、本薬との関連を検討するため、ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 20、60 及び 200 mg/kg/日を、雄は交配 4 週間前から剖検日前日まで（約 7 週間）、雌は交配 2 週間前から妊娠 6 日まで経口投与したとき、60 mg/kg/日以上群の雌で不規則な性周期が認められ、

200 mg/kg/日群の雌雄で流産、腹ばい、うずくまり、自発運動減少及び歩行失調、雌で妊娠期間中の体重増加抑制及び糞便減少が認められた。投薬動物同士の交配では、いずれの本薬群においても黄体数、着床数及び生存胚数に変化は認められなかった。以上より無毒性量は、雄の一般毒性について 60 mg/kg/日、生殖機能について 200 mg/kg/日、雌では生殖機能を含めて 20 mg/kg/日、胚の発生について 200 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.5.1-3）。

以上の試験成績から、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験における無毒性量は、雄で 60 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日、胚に対しては 600 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験（4.2.3.5.2-2）

妊娠ラット（16～20 例/群）に本薬 10、40、150 及び 600 mg/kg/日を、妊娠 6 日から 17 日まで経口投与したとき、母動物において 150 mg/kg/日以上群で流産、体重増加抑制、肝臓の重量増加が認められ、600 mg/kg/日群で死亡（1 例）、全胚吸収（1 例）、摂餌量の低下、横臥、自発運動減少、歩行失調、糞便減少、副腎の重量増加・肥大、屍体の重量低下が認められた。胎児及び胎盤については、600 mg/kg/日群で生存胎児数の低下傾向、着床後死亡率の増加傾向、胎児体重の低下が認められ、150 mg/kg/日以上群で内臓異常（横隔膜ヘルニア）、600 mg/kg/日群で外表異常（外生殖器嚢胞）及び骨格変異（肩甲骨変形及び腰肋）の増加が認められた。以上より無毒性量は、母動物及び胚・胎児のいずれについても 40 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験（4.2.3.5.2-5）

妊娠ウサギ（18～20 例/群）に本薬 12、60 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与したとき、母動物において 300 mg/kg/日群で流産（2 例）が認められ、自発運動減少、腹ばい、横臥、筋硬直、痙攣、縮腫、糞便量減少、体重増加抑制、摂餌量の低値が認められたが、胎児及び胎盤については本薬の影響は認められなかった。なお、60 mg/kg/日群の 1 例で流産が認められたが、一般状態や体重推移に異常は認められず、試験実施施設での背景データから自然発生の流産と考えられている。以上より無毒性量は、母動物について 60 mg/kg/日、胚・胎児については 300 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-2）

妊娠ラット（19～20 例/群）に本薬 30、100 及び 300 mg/kg/日を、妊娠 6 日から出生後 21 日まで経口投与したとき、母動物において 100 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、摂餌量の低下、副腎重量の増加が認められ、300 mg/kg/日群で自発運動の減少及び全出生児死亡（3 例）が認められた。出生児においては 100 mg/kg/日以上群で離乳時及び 77 日齢での体重の低下、300 mg/kg/日群で出生 4 日後生存率の低下傾向、切歯萌出及び正向反射の遅延、オープンフィールド試験における行動開始までの潜時の延長が認められ、離乳児の剖検では 300 mg/kg/日群で横隔膜ヘルニアが認められた。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について 30 mg/kg/日、生殖機能について 100 mg/kg/日、出生児について 30 mg/kg/日と判断されている。

（6）局所刺激性試験

局所刺激性については、*in vitro* 血液適合性試験並びにウサギにおける静脈内及び静脈周囲投与試験が実施された。本薬の静脈内又は静脈周囲への注射によって軽微な障害性が示されたが、回復性は良好であり、また *in vitro* においてヒト血液に溶血性を示さず、血漿に対しても適合すると判断されている。

1) ヒト血液を用いた *in vitro* 血液適合性試験（4.2.3.6-1）

ヒト血液と本薬 1 mg/mL 溶液（30 w/v % PEG400 溶液に溶解）を 10 : 1 で混合し、37℃で 1 分間イン

キュベートしたとき、溶血性は認められなかった。また、ヒト血漿と同液を 100 : 1 で混合し、37℃で 1 分間インキュベートしたとき、凝集、析出及び凝固は認められず、血漿に対しても適合すると判断されている。


2) ウサギ静脈忍容性試験 (4.2.3.6-2)

雄性ウサギ (3 例/群) の後耳介静脈より本薬 1 mg/mL 溶液 (30 w/v % PEG400 溶液に溶解) を 1 mL/分の速度で 3 mL (3 分間) 投与したとき、投与部位に投与 1 日後より軽微な紅斑が認められたが、翌日には消失した。投与部位の病理組織学的検査では投与 2 日後に軽微な浮腫及び単核細胞浸潤が認められたが、投与 14 日後には異常は認められなかった。対照とした生理食塩水群ではこれらの変化は認められなかったが、溶媒投与群においても同様の肉眼的及び組織学的変化が認められたことから、本薬 1 mg/mL 溶液 (30 w/v % PEG400 溶液に溶解) の障害性は生理食塩水群に比べてやや強いものの、軽微であり回復性は良好であるとされている。

3) ウサギ静脈周囲忍容性試験 (4.2.3.6-3)

雄性ウサギ (3 例/群) の後耳介静脈周囲の皮下に本薬 1 mg/mL 溶液 (30 w/v % PEG400 溶液に溶解) 0.3 mL を投与したとき、投与部位に投与 1 日後より軽微又は軽度の紅斑、軽微な腫脹が認められ、投与 2 日後の剖検では軽微又は軽度の出血、軽微な腫脹が観察されたが、投与 14 日後には異常は認められなかった。投与部位の病理組織学的検査では投与 2 日後に軽微又は中等度の浮腫及び単核細胞浸潤、軽微又は軽度の出血、軽微な炎症性細胞浸潤が認められたが、投与 14 日後には異常は認められなかった。対照とした生理食塩水群ではこれらの変化は認められなかったが、溶媒投与群においても同様の変化が認められたことから、本薬 1 mg/mL 溶液 (30 w/v % PEG400 溶液に溶解) の障害性は生理食塩水群に比べてやや強いものの、軽微であり回復性は良好であるとされている。

(7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、依存性試験、代謝物及び不純物の毒性試験が実施された。依存性については、ラット及びサルにおける身体依存性試験、ラットにおける条件付け場所嗜好性試験、サルにおける自己投与試験及び薬物弁別試験が実施され、身体依存形成能や精神依存形成能は示されなかった。代謝物の毒性については、ヒトでの主代謝物は M-II (2S, 8S) であることから、M-II (2S, 8S) についてサルの 4 週間静脈内投与試験及びラットの胚・胎児発生に関する試験が実施され、安全性が確認されている。また、不純物の毒性については、本薬の規格値ではいずれの不純物の含量も 0.15 %以下であり、安全性の確認を行う必要のある閾値を超えてはいないが、開発過程の初期において原薬中の不純物が閾値を超える可能性があったことから、U-5 (構造未知) 及び U-6 (本薬の ) についての毒性試験が実施され、安全性が確認されている。

1) 依存性試験

① ラット身体依存性試験 (4.2.3.7.4-1)

雄性ラット (10 例/群) に本薬 200 及び 600 mg/kg/日又はジアゼパム 300 mg/kg/日を 4 週間混餌経口投与し、その後薬物混入飼料を普通飼料に置換したとき、ジアゼパム群では退薬症候 (体重減少、摂餌量減少、易刺激性及び糞量減少) が認められたが、本薬群ではこれらの症状は認められなかったことから、本薬はラットにおいて身体依存形成能を有さないと考えられている。

② サル身体依存性試験 (参考 4.2.3.7.4-2)

サル（雄3例、雌1例）を2レバーの複合FRスケジュール¹¹⁾によってオペラント反応を示すよう訓練し、本薬10 mg/kg/日を4回の休薬期間（14、27、40及び53週時の各5日間）を除いて1年間胃内投与したとき、投与期間及び休薬期間を通じて、体重、オペラント反応及び一般状態に異常は観察されず、退薬症候は認められなかったことから、本薬はサルにおいて身体依存形成能を有さないものと考えられている。

③ ラット条件付け場所嗜好性試験（参考 4.2.3.7.4-3）

雄性ラット（8～11例/群）に本薬3、10及び30 mg/kg又はメラトニン10、30及び100 mg/kgを経口投与した条件付け場所嗜好性試験¹²⁾において、薬物投与側コンパートメントの滞在時間の増加は認められず、本薬及びメラトニンともに強化効果は示されなかった。なお、陽性対照として用いたモルヒネ（1 mg/kg）、ジアゼパム（5 mg/kg）及びトリアゾラム（0.5 mg/kg）では、薬物投与側コンパートメントの滞在時間に有意な増加が認められた。

④ サル自己投与試験（4.2.3.7.4-5）

サル（雄3例、雌1例）に本薬1又は2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、いずれの動物にも一般状態の変化は認められず、急性中枢神経作用は示されなかった。

サル（雌雄各2例）に本薬0.025、0.05、0.1、0.2及び0.4 mg/kg/回又はペントバルビタール0.125、0.25、0.5及び1.0 mg/kg/回を1日2時間の条件で静脈内に自己投与させたとき、ペントバルビタール群では自己投与回数の増加が認められたが、本薬群では認められず、強化効果は示されなかった。

サル（雌雄各2例）に本薬0.025、0.1及び0.4 mg/kg/回を1日24時間の条件で静脈内に自己投与させたとき、自己投与回数の増加は認められず、強化効果は示されなかった。

⑤ サル薬物弁別試験（参考 4.2.3.7.4-6、4.2.3.7.4-7）

ミダゾラムと溶媒を弁別するよう訓練された雌性サル（4例）に本薬0.32、1.0、3.2、5.6及び10 mg/kgの用量で静脈内投与したとき、いずれの用量においてもミダゾラム様の弁別刺激効果は示されなかった。

ジアゼパムで身体依存を形成させ、フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬、3.2～320 µg/kg、s.c.）によって惹起される退薬症候を弁別できるように訓練されたサル（雄3例、雌1例）に、本薬1、3.2、5.6及び10 mg/kgをフルマゼニル投与15分前に静脈内投与したとき、フルマゼニルによって誘発される弁別刺激効果の抑制は認められず、本薬はベンゾジアゼピン系薬剤と同様の作用を有さないと考えられている。

2) 代謝物の毒性試験

① サル4週間静脈内投与試験（4.2.3.7.5-2）

サル（雌雄各3例/群）にM-II（2S, 8S）1、3及び10 mg/kg/日を4週間静脈内投与したとき、投与に起因すると考えられる変化は認められなかったことから、無毒性量は10 mg/kg/日と判断されている。なお、無毒性量とヒトに臨床用量である8 mgを投与した際のM-II（2S, 8S）の暴露量（AUC_{0-24h}⁸⁾）の比較では、30倍以上であった。

② ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.7.5-4）

¹¹⁾ 一方のランプ点灯時にはレバーを10回押すことにより報酬として餌が与えられ、もう一方のランプ点灯時には、同じレバーを10回押すと電撃ショックが回避されるような条件で訓練した。

¹²⁾ 薬物投与前に、動物を白・黒2コンパートメントボックスに入れ、自由に行き来できる状態で両コンパートメントの滞在時間を測定した（Phase I）。Day 1及び3に薬物を投与して非嗜好性側のコンパートメントに、Day 2及び4に生理食塩水を投与して嗜好性側のコンパートメントに閉じ込め（Phase II）、その後再度両コンパートメントを自由に行き来できる状態として（Phase III）、両コンパートメントの滞在時間を測定した。

妊娠ラット（16～17 例/群）に M-II（2S, 8S）10 及び 30 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで静脈内投与したとき、母動物、胎児及び胎盤の検査において異常は認められなかったことから、無毒性量は、母動物及び胎・胎児のいずれについても 30 mg/kg/日と判断されている。

3) 不純物の毒性試験

① U-5 の毒性試験

ラット（雌雄各 5 例/群）に U-5 を 0.12 %含む本薬又は U-5 が定量下限（0.02 %）未満である本薬 2000 mg/kg をそれぞれ単回経口投与し、急性毒性を比較したとき、発現した毒性所見に差異は認められず、急性毒性は同等と判断されている（4.2.3.7.6-1）。

U-5 を 0.1 %含む本薬について、細菌を用いる復帰突然変異試験で、変異原性は認められなかった（4.2.3.7.6-3）。

② U-6 の毒性試験

ラット（雌雄各 10 例/群）に U-6 を 0.1 %含む本薬又は U-6 が定量下限（0.02 %）未満である本薬 150 mg/kg/日を 4 週間経口投与し、反復毒性を比較したとき、発現した毒性所見に差異は認められず、反復毒性は同等と判断されている（4.2.3.7.6-2）。

U-6 を 0.1 %含む本薬について、細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いる染色体異常試験で、変異原性及び染色体異常誘発作用は示されなかった（4.2.3.7.6-4、4.2.3.7.6-5）。

<審査の概略>

機構は、ラット反復投与毒性試験で認められた副腎皮質細胞及び卵巣間質細胞の空胞化の毒性学的意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、副腎皮質細胞及び卵巣間質細胞はステロイド合成のために脂肪滴としてコレステロールエステルを貯蔵しており、ステロイド合成・分泌が低下するとコレステロールエステルの貯蔵量が増加すること（Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD editors, *Casarett & Doull's Toxicology*, McGraw-Hill Medical Pub, 711-759, 2001）、メラトニン、ACTH、グルココルチコイド及びゴナドトロピンの分泌を抑制するとの報告があることから（Preslock JP, *Endocr Rev*, 5: 282-308, 1984）、副腎皮質細胞及び卵巣間質細胞の空胞化は、本薬の薬理作用に起因するステロイドホルモンの合成・分泌の抑制を反映したものと考えられるが、雌性ラットに本薬 15～250 mg/kg/日を 5 週間又は雄性ラットに本薬 15～1000 mg/kg/日を 4 週間経口投与し、血中ホルモン濃度について検討した試験（参考 4.2.3.4.3-6、参考 4.2.3.4.3-7）では、エストラジオールに変化はなく、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）やコルチコステロンは高値を示したこと、認められた空胞化についても、投与期間の延長による発現用量の低下及び所見の増悪は認められないことから、副腎皮質細胞及び卵巣間質細胞でのステロイドの合成・分泌の低下があったとしても、ホルモンの恒常性に著しい影響を及ぼすものでないことを説明した。

機構は、がん原性試験で認められた腫瘍性病変（肝腫瘍、ハーダー腺腺腫及び精巣間細胞腫瘍）について、その発生機序を説明するとともに、ヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、肝腫瘍については、マウスがん原性試験の用量設定のために実施した 13 週間経口投与試験（4.2.3.4.1-2）及びラット 4 週間反復投与試験（4.2.3.2-3）において、それぞれ 100 及び 150 mg/kg/日以上で肝臓代謝酵素活性の増加が認められ、当該用量と肝腫瘍発現頻度が増加する用量がほぼ相関していること、代表的な肝臓代謝酵素誘導剤で肝腫瘍プロモーターであるフェノバルビタール（PB）の 1 週間経口投与試験（参考 4.2.3.4.3-2、参考 4.2.3.4.3-3）において、誘導される代謝酵素の種類を本薬で誘導される代謝酵素の種類と比較したところ、誘導される CYP 分子種の種類はほぼ同様であったことから、本薬による肝腫瘍の発生は、肝臓代謝酵素誘導によるプロモーション

作用に起因すると考えることを説明した。なお申請者は、これまでの疫学調査から PB はヒトで発がん性を示さないこと (Whysner J et al, *Pharmacol Ther*, 71: 153-191, 1996)、本プロモーション作用に起因するマウス及びラット肝腫瘍のヒトへの外挿性は低いと考えられていること (Monro A, *Exp Toxicol Pathol*, 48: 155-166, 1996、Williams GM et al, *Exp Toxic Pathol*, 48: 189-195, 1996、Williams GM, *Cancer Lett*, 117: 175-188, 1997) を併せて説明した。また申請者は、雄性ラットに本薬 15~1000 mg/kg/日を 4 週間経口投与し、血中ホルモン濃度及び肝組織に対する影響を検討した試験 (参考 4.2.3.4.3-7) において、ペルオキシゾーム増生作用を有する副腎皮質ホルモンと考えられている DHEA の増加が 250 mg/kg/日以上で認められており、DHEA はラットへの長期間投与によって肝細胞腺腫及び肝細胞がんを誘発し、ラットでの肝腫瘍プロモーション作用を有することが示されていることから (Mayer D et al, *Toxicol Pathol*, 31: 103-112, 2003)、内在性の DHEA の増加が肝薬物代謝酵素の誘導に関連するプロモーション作用の増強に寄与している可能性は否定できないものの、ペルオキシゾーム増生物質による肝腫瘍の誘発についてもマウス及びラットに特異的であることが報告されていること (Williams GM, *Cancer Lett*, 117: 175-188, 1997) を説明した。

また申請者は、マウスがん原性試験で認められたハーダー腺腺腫について、ハムスターでは、メラトニンは直接又は甲状腺ホルモン濃度を変動させることにより、ハーダー腺の細胞分化に影響を及ぼすことが示唆されており (Coto-Montes AM et al, *Endocrine Research*, 19: 101-111, 1993)、メラトニンを長期間持続投与することで、ハーダー腺の肥大が生じると報告されていること (Djeridane Y et al, *J Pineal Res*, 29: 65-73, 2000)、また *in vitro* 試験 (参考 4.2.3.4.3-11) において、本薬及びその代謝物はラット肝ミクロソームにおけるメラトニン代謝を抑制することが示されており、加齢マウス (62-63 週齢) に本薬 3~300 mg/kg/日を 4 週間経口投与した試験 (参考 4.2.3.4.3-3) では、血漿中甲状腺ホルモン濃度に変化は認められないが、30 mg/kg/日以上で血漿中及びハーダー腺中のメラトニン濃度の増加が認められていることを説明し、メラトニン濃度の持続的な上昇が、ハーダー腺腺腫の発生頻度の増加に関与する可能性が考えられるが、本薬 15~1000 mg/kg/日によるラット 4 週間経口投与試験 (参考 4.2.3.4.3-7) では、60 mg/kg/日以上で血漿中メラトニン濃度の上昇が認められたものの、がん原性試験ではハーダー腺への影響は認められていないことから、ハーダー腺腺腫の発生はマウス特有であると考えられている。なお申請者は、ハーダー腺はげっ歯類に固有な器官であり、ヒトでは対応する臓器/組織は認められないことから、ハーダー腺腺腫はヒトへの外挿性はないと考えることを説明した。

さらに申請者は、精巣の間細胞腫瘍について、雄性ラットに本薬 6~200 mg/kg/日を 1 週間又は 250 及び 1000 mg/kg/日を 4 週間経口投与し、血漿中ホルモン濃度について検討した試験 (参考 4.2.3.4.3-5、参考 4.2.3.4.3-10) において、200 mg/kg/日群で投与 1 週後に血漿中テストステロン濃度の低下、250 mg/kg/日以上で投与 4 週後に血漿中テストステロン濃度の低下及び黄体形成ホルモン (LH) 濃度の上昇が認められ、これらの用量は間細胞腫瘍の発現頻度の増加が認められる用量とほぼ一致することから、当該腫瘍の発生は、テストステロン低下とそれに伴う LH の上昇に起因すると考えられることを説明した。なお申請者は、このような視床下部-下垂体-精巣系のネガティブフィードバック系を介する機序で発現するラットの精巣間細胞腫は、ヒトへの外挿性に乏しいことが報告されており (Prentice DE et al, *Human & Exp Toxicol*, 14: 562-572, 1995、Cook JC et al, *Crit Rev Toxicol*, 29: 169-261, 1999)、ヒトでの危険性は低いと考えることを併せて説明した。

機構は、ラットのがん原性試験で認められた精巣の間細胞腫について、その発生機序とされる血中テストステロンの低下の要因について説明するとともに、ヒトでの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、メラトニンは下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制すると報告されていることから

(Preslock JP, *Endocr Rev*, 5: 282-308, 1984)、本薬投与時にも同様の機序により精巣のライディッヒ細胞におけるステロイド合成・分泌が低下した可能性があるが、ラットに本薬 6~200 mg/kg/日を 1 週間経口投与し、各種血中ホルモンを測定した試験（参考 4.2.3.4.3-5）においては、血漿中テストステロン濃度の低下が認められた用量（200 mg/kg/日）群において、LH を含むいずれのゴナドトロピン濃度にも変化は認められなかったこと、雄性ラットに本薬 250 及び 1000 mg/kg/日を 4 週間経口投与した試験（参考 4.2.3.4.3-10）においては、血漿中テストステロン濃度の低下とともに LH 濃度の高値が認められたことから、下垂体を介したテストステロンの合成・分泌抑制の可能性は低いと考えられることを説明した。その上で申請者は、メラトニン受容体は精巣のライディッヒ細胞にも存在し、メラトニンにより cAMP の減少や細胞内 Ca 濃度上昇の抑制が生じることで、ライディッヒ細胞でのステロイド合成が抑制されることが報告されていることから（Valenti S et al, *Ann NY Acad Sci*, 966: 284-289, 2002）、本薬による血漿中テストステロン濃度の低下は、精巣のライディッヒ細胞に存在するメラトニン受容体を介して生じる可能性が考えられることを説明した。また申請者は、国内外臨床試験のうち、血中ホルモン濃度を測定した試験（国内: 5.3.5.2-1.1: OCT002、海外: 5.3.5.4-9: TL031、5.3.5.4-10: TL032 及び 5.3.5.2-2: TL022）において、TL022 試験では、テストステロンの軽微な減少が認められたものの、他の試験では増加も認められており、一定の傾向は認められなかったことから、臨床用量において影響はないと考えることを説明した。

機構は、マウス及びラットを用いたがん原性試験で認められた非腫瘍性病変について、ヒトで認められる可能性がないか説明するとともに、ラットで観察された網膜萎縮について、患者が太陽光等を浴びることによって網膜障害を発症する懸念がないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、がん原性試験における本薬投与との関連性が疑われる主な非腫瘍性病変の非発現量（マウス: 100 mg/kg/日、ラット: 15 mg/kg/日）とヒトに臨床用量である 8 mg を投与した際の未変化体及び各代謝物の暴露量（ AUC_{0-24h} ⁸⁾）の比較では、いずれもマウスでは 20 倍以上、ラットでは 10 倍以上の安全域があることから、これらの非腫瘍性病変はいずれもヒトでの臨床使用において問題にならないと考えることを説明した。また申請者は、ラットにおける網膜萎縮については、一般にアルビノラットの網膜は光線に対する感受性が高く、有色ラットと比べて網膜萎縮を起こしやすいとされているが（Imai R et al, *J Vet Med Sci*, 55: 367-370, 1993）、メラトニンは光線によるアルビノラットの網膜障害を増悪させるという報告もあることから（Sugawara T et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39: 2458-2465, 1998）、ラットにおいて認められた網膜萎縮の発現頻度の増加は、本薬の薬理作用に起因する可能性も考えられるが、この発現頻度の増加は 1000 mg/kg/日群のみで認められており、サルにおける薬効用量（0.03~0.3 mg/kg）やヒトでの臨床用量（8 mg）と比較して極めて高い用量で生じていることから、薬理作用による影響とは考えられず、当該用量では著しい体重増加抑制が認められていることを踏まえると、動物の状態悪化に伴って自然発生病変の発現頻度が上昇したものと考えられることを説明した。さらに申請者は、有色動物である B6C3F1 マウスでのがん原性試験及びサル 39 週間投与試験において、網膜萎縮は認められておらず、有色動物では網膜萎縮は起きにくいと考えられること、ラットにおいて網膜萎縮発現頻度の増加が認められない用量とヒトに臨床用量である 8 mg を投与した際の未変化体及び主代謝物（M-II）を含めた代謝物の暴露量（ AUC_{0-24h} ）の比較では 13 倍以上の安全域があること、本薬の血中濃度の半減期は未変化体及び主代謝物ともに約 1~2 時間程度であり蓄積性はないと考えられること、本薬の服用時刻は就寝前であることから血中濃度が高い時間帯に太陽光線を浴びるとは考えにくいこと等を踏まえると、ヒトにおいて網膜障害が発現する懸念は極めて低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された食事の影響に関する試験成績(5.3.1.1-2: CPH007)等が提出され、参考資料として海外で実施されたバイオアベイラビリティ(BA)に関する試験成績(5.3.1.1-1: EC003)等が提出された。血清中未変化体及び代謝物濃度は、LC/MS/MS法を用いてバリデートされた方法で測定された(定量下限: 未変化体: 0.05 ng/mL、代謝物: 0.5 ng/mL)。 ^{14}C 標識体(本薬)の放射能は、液体シンチレーションカウンタによって測定された(定量下限: バックグラウンド値の■倍)。

なお、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-3.1: CCT003)では、申請製剤(8 mg 錠)が用いられており、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1-2.1: CCT002)では、その他に4 mg 錠も用いられているが、両製剤の同等性は溶出試験により確認されている。また、国内第Ⅰ相試験及び海外臨床試験においては、処方及び含量の異なる製剤(第Ⅰ相製剤及び第Ⅱ/Ⅲ相製剤)が用いられているが、これらの製剤と申請製剤は、溶出挙動の類似性等から同等と考えられている。

(1) 食事の影響(5.3.1.1-2: CPH007)

日本人健康成人男性(薬物動態評価例数18例)を対象として、本剤(申請製剤)8 mgを朝食時又は朝食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響が交叉比較法にて検討された。朝食時投与に対する食後投与の C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の平均値の比とその90%信頼区間は、それぞれ0.96 [0.71, 1.30] 及び1.30 [1.01, 1.67] であり、 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ ともに0.8~1.25の範囲から逸脱した。

(2) 絶対バイオアベイラビリティ(BA)(参考 5.3.1.1-1: EC003)

外国人健康成人男性(薬物動態解析例数18例)を対象として、本剤(第Ⅱ/Ⅲ相製剤16 mg 錠)16 mgを単回経口投与又は本薬2 mgを単回静脈内投与し、経口投与時のBAを交叉比較法により検討したとき、血清中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ から算出した経口投与時のBAは1.77%であった。また、血清中の主代謝物は静脈内投与及び経口投与のいずれにおいてもM-IIであったが、静脈内投与時の血清中未変化体濃度及び血清中M-II濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は同程度であったのに対し、経口投与時の血清中M-II濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は血清中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の約60倍であったことから、初回通過効果が大きいものと考えられている。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示唆されていることから、本剤の投与時期により有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がないか説明し、投与時期を規定する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、申請製剤を用いた食事の影響試験(5.3.1.1-2: CPH007)において、食後投与により未変化体の C_{\max} の生物学的同等性の基準(0.8~1.25)からわずかに逸脱し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は30%程度増加したが、本剤は未変化体だけでなくその主代謝物であるM-IIも MT_1 受容体に結合し、活性を有することが示唆されていることから(4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)、M-IIの C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の平均値の比(食後投与/空腹時投与)とその90%信頼区間について検討したところ、それぞれ72.3 [63.1, 82.9] 及び93.8 [89.3, 98.5]

であり、 AUC_{0-inf} は影響を受けなかったが、 C_{max} については食事の影響が認められたことを説明した。その上で申請者は、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験（5.3.3.1-1: CPH001）成績より、臨床用量である8 mgを食後投与した場合でも16 mgを空腹時投与した場合の暴露量を超えないと考えられること、食事の影響を検討した国内外臨床試験（5.3.3.1-1: CPH001、5.3.1.1-2: CPH007、及び参考 5.3.1.1-3: TL004）において、空腹時及び食後投与時の有害事象及びその発現頻度に大きな違いは認められておらず、本剤16 mg投与時の安全性は担保されていること等を踏まえると、本剤8 mgを食後投与することにより本剤の暴露量が上昇しても、安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えられるが、食後投与時には空腹時投与よりも T_{max} の遅延（未変化体: 空腹時0.75時間、食後0.88時間、M-II: 空腹時0.75時間、食後1.75時間）が認められており、本剤の効果発現が遅延する可能性があることから、添付文書において食事と同時又は食直後の服用は避けるよう注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤の薬物動態は食事により影響を受けるが、投与時期別の安全性について特に大きな差異はなく、臨床上問題となる事象も認められていないことから、以上について了承するが、本剤の使用実態下における食事の影響については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

（ii）臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象に実施された第I相試験（5.3.3.1-1: CPH001、5.3.3.1-2: CPH002、5.3.3.1-3: CPH006）及び高齢者を対象とした試験（5.3.3.3-1: CPH005）の結果が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象に実施された第I相試験（参考 5.3.3.1-4: EC004、参考 5.3.3.1-5: PNFP001、参考 5.3.3.1-6: EC002）、特別な集団に関する試験（参考 5.3.3.3-2: TL003、参考 5.3.3.3-3: TL029、参考 5.3.3.3-4: TL030）及び薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4-1: TL007、参考 5.3.3.4-2: TL009、参考 5.3.3.4-3: TL049、参考 5.3.3.4-4: TL034、参考 5.3.3.4-5: TL036、参考 5.3.3.4-6: TL035、5.3.3.4-7: TL026、参考 5.3.3.4-8: TL027、参考 5.3.3.4-9: TL024、参考 5.3.3.4-10: TL033、参考 5.3.3.4-11: TL037、参考 5.3.3.4-12: TL028、参考 5.3.3.4-13: TL043、参考 5.3.3.4-14: TL050、参考 5.3.3.4-15: TL054、参考 5.3.3.4-16: TL056、参考 5.3.3.4-17: TL070）の試験成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績（4.2.2.3-9、4.2.2.3-10、4.2.2.3-11、4.2.2.4-1、4.2.2.4-8、4.2.2.4-10、4.2.2.4-11、4.2.2.4-12、4.2.2.4-13、4.2.2.4-14、4.2.2.6-1、4.2.2.6-2、4.2.2.6-3、4.2.2.6-4 及び 4.2.2.6-5）等も提出されている。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血液に ^{14}C 標識体（本薬）を0.01～1 $\mu g/mL$ となるよう添加したとき、*in vitro*における血球移行率は20.9～22.0%であった（4.2.2.3-9）。

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン（HSA）、 α_1 酸性糖タンパク（AGP）及びHSAとAGPの混合溶液に ^{14}C 標識体（本薬）0.01～1 $\mu g/mL$ となるよう添加したとき、*in vitro*（XXXXXXXXXX）でのタンパク結合率は、それぞれ、85.1～88.1、72.7～76.2、56.3～62.9、83.3～84.6%であった。また、M-II（2S, 8S）のヒト血清タンパク結合率は76.5～79.1%であった（4.2.2.3-10、4.2.2.3-11）。

ヒト肝ミクロソームに ^{14}C 標識体（本薬）50 μM を添加したとき、代謝物として主にM-II、M-V及びM-VIIが認められ、その他M-III、M-VIII（XXXXXXXXXX）及びM-IXも認められた（4.2.2.4-1）。

日本人健康成人男性に本剤2 mgを単回経口投与したとき、血清中のM-IIはM-II（2S, 8S）のみであった（4.2.2.4-8）。

外国人健康成人に本剤 8 mg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 2 時間後の血清には、S 体のみが認められた (4.2.2.4-10)。

10 種のヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系ミクロソームを用いて、 ^{14}C 標識体 (本薬) の代謝に関する CYP 分子種について検討したとき、本薬の代謝には CYP1A1、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 が関与することが示唆された。また、ヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C 標識体 (本薬) の代謝活性は、CYP1A2 と最も強い相関が認められたことから、本薬は主に CYP1A2 により代謝されと考えられている (4.2.2.4-11)。

10 種のヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系ミクロソームを用いて、M-II (2S, 8S) の代謝に関する CYP 分子種について検討したとき、M-II (2S, 8S) の代謝には CYP2C19 及び CYP3A4 が関与することが示唆された。また、ヒト肝ミクロソームにおける M-II (2S, 8S) の代謝活性は、CYP3A4 と最も強い相関が認められたことから、M-II は主に CYP3A4 により代謝されと考えられている (4.2.2.4-12)。

11 種のヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系ミクロソーム及びその特異的基質を用いて、本薬及び M-II (2S, 8S) の各 CYP 分子種に対する阻害作用を検討したとき、本薬は CYP2C8、CYP2C19 及び CYP3A4 に対して 10~100 μM の IC_{50} を示したが、その他の CYP 分子種に対する IC_{50} は 100 μM 以上であり、M-II (2S, 8S) の各 CYP 分子種に対する IC_{50} は 100 μM 以上であった (4.2.2.4-13)。

ヒト初代肝細胞に本薬 (3~30 μM)、M-II (3~30 μM) 又はリファンピシン (10 μM) を添加し、CYP3A 活性の指標であるテストステロン 6 β -水酸化活性を検討したとき、本薬により陽性対照であるリファンピシンよりも弱い活性増加が認められたが、M-II では、最大濃度においても明らかな活性増加は認められなかった (4.2.2.4-14)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* における本薬の代謝に対する併用薬の影響について検討したとき、本薬の代謝はフルボキサミン (CYP1A2 阻害薬)、フルコナゾール (CYP2C9 阻害薬) でそれぞれ 60.8~64.7 及び 46.7~48.0 %阻害された (4.2.2.6-1)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* における ^{14}C 標識体 (本薬) の代謝及び M-II の生成に及ぼす併用薬の影響を検討した結果、未変化体の消失及び M-II の生成に対する IC_{50} はフルボキサミンでそれぞれ 1.7 及び 0.20 μM 、ケトコナゾールでそれぞれ 1.8 及び 21 μM であった (4.2.2.6-2)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、 ^{14}C 標識体 (本薬) の代謝に対するフルボキサミンの影響について検討したとき、未変化体の消失及び M-II の生成に対するフルボキサミンの K_i 値はそれぞれ 0.49 及び 0.14 μM であり、強い阻害作用が認められた (4.2.2.6-3)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の代謝に対するフルボキサミンの影響について検討した結果、未変化体の消失に対するフルボキサミンの K_i 値は 0.16 μM であり、 ^{14}C 標識体 (本薬) に対する K_i 値と同程度であった (4.2.2.6-4)。

ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝活性は、フルボキサミン非存在下では CYP1A2 活性との間に最も強い相関が認められたが、フルボキサミン存在下では CYP1A2 活性との相関は認められなかったことから、フルボキサミンが CYP1A2 による本薬の代謝を阻害することが示唆されている (4.2.2.6-5)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (各ステップ 8 例) を対象に、本剤 (第 I 相製剤 0.1 mg 錠、1 mg 錠及び 4 mg

錠) 0.3、1、2、4、8 又は 16 mg を朝空腹時に単回経口投与したとき、血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血清中未変化体濃度の 4 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 2 mg 投与時よりも低値を示したが、その要因は明確になっていない。なお、血清中 M-II 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴って上昇した (5.3.3.1-1: CPH001)。

表 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | 0.3 mg | 1 mg | 2 mg | 4 mg | 8 mg | 16 mg |
|------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 未変化体 | C_{max} (ng/mL) | 0.06 ± 0.09 | 0.09 ± 0.10 | 0.48 ± 0.41 | 0.30 ± 0.22 | 1.82 ± 1.54 | 4.19 ± 4.61 |
| | t_{max} (h) | 0.58 ± 0.14 ^{a)} | 0.60 ± 0.14 ^{b)} | 0.69 ± 0.18 | 0.72 ± 0.25 | 0.66 ± 0.27 | 0.63 ± 0.23 |
| | $t_{1/2}$ (h) | - | 0.75 ^{c)} | 0.64 ± 0.16 ^{a)} | 0.67 ± 0.43 ^{d)} | 0.87 ± 0.34 ^{e)} | 0.89 ± 0.13 ^{e)} |
| | AUC_{0-24h} (ng·h/mL) | 0.03 ± 0.05 | 0.08 ± 0.11 | 0.64 ± 0.61 | 0.33 ± 0.21 | 1.89 ± 1.31 | 6.08 ± 7.00 |
| M-II | C_{max} (ng/mL) | 2.53 ± 0.46 | 8.58 ± 1.90 | 15.99 ± 4.00 | 31.35 ± 8.66 | 63.89 ± 19.54 | 138.57 ± 43.00 |
| | t_{max} (h) | 0.75 ± 0.19 | 0.69 ± 0.12 | 0.84 ± 0.13 | 0.91 ± 0.42 | 0.81 ± 0.26 | 0.78 ± 0.36 |
| | $t_{1/2}$ (h) | 1.43 ± 0.27 ^{f)} | 1.70 ± 0.16 ^{e)} | 1.77 ± 0.36 ^{d)} | 1.63 ± 0.09 ^{b)} | 1.88 ± 0.17 ^{d)} | 2.07 ± 0.27 ^{f)} |
| | AUC_{0-24h} (ng·h/mL) | 5.62 ± 2.50 | 19.47 ± 5.42 | 48.25 ± 18.35 | 82.31 ± 19.61 | 195.64 ± 50.00 | 445.14 ± 116.42 |

a) 3 例、b) 5 例、c) 1 例、d) 6 例、e) 4 例、f) 7 例

日本人健康成人男性（各用量 8 例）を対象に、本剤（第 I 相製剤 4 mg 錠）8 又は 16 mg を 1 日 1 回 7 日間夕食 3 時間後（就寝 2 時間前）に反復経口投与したとき、投与初日及び 7 日目における血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤 16 mg の投与 7 日目における血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与初日と比較して高値を示したが、本薬の BA が低いためにばらつきが影響したと考えられており、トラフ値は両投与量において定量限界未満であったこと、主代謝物である M-II では投与初日と投与 7 日目の薬物動態パラメータに大きな差は認められていないことから、蓄積性はないと考えられている (5.3.3.1-2: CPH002)。

表 日本人健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | AUC_{0-24h} (ng·h/mL) |
|------|-------|------|-------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|
| 未変化体 | 8 mg | 1 日目 | 1.39 ± 1.05 | 1.31 ± 0.84 | 1.08 ± 0.23 ^{a)} | 2.34 ± 1.01 |
| | | 7 日目 | 1.47 ± 1.03 | 1.09 ± 0.38 | 0.92 ± 0.31 ^{b)} | 2.64 ± 1.40 |
| | 16 mg | 1 日目 | 1.85 ± 2.91 | 1.22 ± 0.47 | 1.25 ± 0.25 ^{c)} | 4.23 ± 6.45 |
| | | 7 日目 | 2.42 ± 3.63 | 1.31 ± 0.46 | 1.32 ± 0.61 ^{c)} | 6.08 ± 9.46 |
| M-II | 8 mg | 1 日目 | 54.18 ± 21.20 | 1.53 ± 0.80 | 2.26 ± 0.42 ^{b)} | 234.79 ± 62.20 |
| | | 7 日目 | 54.15 ± 10.53 | 1.53 ± 0.54 | 2.05 ± 0.54 ^{b)} | 229.07 ± 66.03 |
| | 16 mg | 1 日目 | 75.58 ± 24.39 | 1.72 ± 0.65 | 2.12 ± 0.36 | 339.48 ± 124.17 |
| | | 7 日目 | 76.60 ± 23.17 | 2.00 ± 0.85 | 2.17 ± 0.41 | 380.39 ± 148.19 |

a) 5 例、b) 6 例、c) 7 例

日本人健康成人男性（単回投与 8 例及び反復投与 8 例）を対象に、本剤（第 I 相製剤 1 mg 錠及び 10 mg 錠）32 mg を朝空腹時に単回又は 1 日 1 回夕食 3 時間後に 7 日間反復経口投与したとき、本剤の血清中未変化体及び血清中 M-II 濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 7 日目の血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与初日と比較して高値を示したが、血清中 M-II 濃度は反復投与により大きな差は認められなかった (5.3.3.1-3: CPH006)。

表 日本人健康成人男性に本剤を単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | AUC_{0-24h} (ng·h/mL) |
|------|------|------|-------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|
| 未変化体 | 単回投与 | | 4.02 ± 4.28 | 0.75 ± 0.23 | 1.01 ± 0.13 ^{a)} | 5.63 ± 5.09 |
| | 反復投与 | 1 日目 | 2.58 ± 1.47 | 1.06 ± 0.40 | 1.23 ± 0.23 ^{b)} | 5.90 ± 3.77 |
| | | 7 日目 | 3.30 ± 3.13 | 1.28 ± 0.49 | 1.18 ± 0.16 ^{b)} | 7.01 ± 5.78 |
| M-II | 単回投与 | | 249.93 ± 105.95 | 0.84 ± 0.23 | 1.63 ± 0.15 ^{c)} | 686.43 ± 201.17 |
| | 反復投与 | 1 日目 | 180.04 ± 40.95 | 1.56 ± 0.32 | 2.35 ± 0.45 | 841.10 ± 246.96 |
| | | 7 日目 | 189.68 ± 51.01 | 1.59 ± 0.50 | 2.17 ± 0.23 | 824.09 ± 226.37 |

a) 4 例、b) 6 例、c) 5 例

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 6 例を対象に、 ^{14}C 標識体（本薬）16 mg を朝空腹時に単回経口投与したとき、血清中放射能濃度は投与 0.5 時間後に C_{max} は 552 ± 1.26 ng eq./mL に達し、112 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

血清中には未変化体及び代謝物 M-I、M-II、M-III、M-IV、M-IX のグルクロン酸抱合体及び M-VIII のグルクロン酸抱合体等が認められた。投与 192 時間後までの尿中及び糞中には、投与放射能のそれぞれ約 84.31 及び 3.96 %が排泄された。また、尿中における主な代謝物は M-VIII 及びそのグルクロン酸抱合体であった（参考 5.3.3.1-4: EC004）。

外国人健康成人男性（各群 8 例）を対象に、本剤（第 I 相製剤 1 mg 錠、4 mg 錠及び 10 mg 錠）4、8、16、32 又は 64 mg を朝食時に単回経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度は投与 0.75～1 時間後に C_{max} （それぞれ 1.15 ± 1.25 、 5.73 ± 5.58 、 6.92 ± 5.32 、 17.41 ± 13.21 及び 25.86 ± 19.87 ng/mL）に達し、0.8～1.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-inf} は、それぞれ 1.71 ± 1.95 、 6.95 ± 7.50 、 9.88 ± 7.68 、 22.50 ± 18.10 及び 36.10 ± 25.72 ng·h/mL であった。また血清中 M-II 濃度は、投与 0.75～1.25 時間後に C_{max} （それぞれ 34.40 ± 11.54 、 73.01 ± 16.69 、 129.34 ± 34.64 、 283.63 ± 80.66 及び 463.25 ± 112.90 ng/mL）に達し、 $t_{1/2}$ は 2.3～3.4 時間、 AUC_{0-inf} はそれぞれ 101.92 ± 42.24 、 224.62 ± 54.55 、 384.86 ± 123.28 、 914.87 ± 215.84 及び 1515.45 ± 584.47 ng·h/mL であり、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度ともに投与量の増加に伴って上昇した（参考 5.3.3.1-5: PNFP001）。

外国人健康成人男性（各群 10 例）を対象に、本剤（第 I 相製剤 4 mg 錠及び 10 mg 錠）16 又は 64 mg を 1 日 1 回夕食 3 時間後に 7 日間反復経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 7 日目の血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与初日と比較して高値を示したが、血清中 M-II 濃度の薬物動態パラメータは、反復投与による大きな影響は認められなかった（参考 5.3.3.1-6: EC002）。

表 外国人健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | | C_{max} (ng/mL) | $t_{max}^{a)}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC^{b)}$ (ng·h/mL) |
|------|-------|------|-------------------|--------------------|-----------------|----------------------|
| 未変化体 | 16 mg | 1 日目 | 1.58 ± 2.34 | 0.88 (0.50, 2.00) | 1.49 ± 0.51 | 3.76 ± 7.00 |
| | | 7 日目 | 2.58 ± 4.23 | 0.88 (0.50, 3.00) | 1.27 ± 0.39 | 6.63 ± 14.08 |
| | 64 mg | 1 日目 | 14.69 ± 25.78 | 0.75 (0.50, 2.00) | 1.40 ± 0.63 | 23.71 ± 45.57 |
| | | 7 日目 | 13.00 ± 13.49 | 0.75 (0.50, 2.00) | 1.52 ± 0.57 | 25.16 ± 40.72 |
| M-II | 16 mg | 1 日目 | 78.22 ± 30.54 | 1.50 (0.75, 3.00) | 2.38 ± 0.66 | 325.67 ± 193.06 |
| | | 7 日目 | 83.13 ± 26.84 | 1.50 (0.50, 3.00) | 2.36 ± 0.63 | 343.69 ± 217.41 |
| | 64 mg | 1 日目 | 388.0 ± 161.2 | 1.00 (0.50, 3.00) | 2.72 ± 0.88 | 1380.33 ± 749.94 |
| | | 7 日目 | 350.2 ± 93.9 | 1.00 (0.50, 3.00) | 2.57 ± 0.73 | 1322.08 ± 744.79 |

a) 中央値（最小値、最大値）

b) 1 日目: AUC_{0-inf} 、7 日目: AUC_{0-24h}

(3) 内因性要因の検討

<日本人における成績>

1) 年齢の影響

日本人健康男性（高齢者及び非高齢者各 12 例）を対象に、本剤（第 II/III 相製剤 16 mg 錠）16 mg を空腹時に単回経口投与したとき、高齢者では非高齢者と比較して血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 31 及び 85 %高値を示し、 $t_{1/2}$ は 0.6 時間延長した。また血清中 M-II 濃度の C_{max} は同様であったが、 AUC_{0-inf} で 28 %高値を示した（5.3.3.3-1: CPH005）。

表 日本人健康男性（高齢者及び非高齢者）に本剤 16 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | C_{max} (ng/mL) | $t_{max}^{a)}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | AUC_{0-inf} (ng·h/mL) |
|------|-------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------------|
| 未変化体 | 非高齢男性 | 7.46 ± 6.95 | 0.75 (0.50, 2.00) | 0.96 ± 0.19 | 10.29 ± 10.41 |
| | 高齢男性 | 10.81 ± 10.50 | 0.75 (0.50, 2.00) | 1.59 ± 0.32 | 18.48 ± 15.71 |
| M-II | 非高齢男性 | 128.16 ± 27.39 | 1.00 (0.75, 2.00) | 2.30 ± 0.53 | 400.73 ± 120.01 |
| | 高齢男性 | 126.86 ± 32.30 | 1.50 (1.00, 2.00) | 3.29 ± 0.75 | 514.59 ± 160.79 |

a) 中央値（最小値、最大値）

<外国人における成績>

1) 年齢及び性別の影響

外国人健康成人（男女各 12 例）及び外国人健康高齢者（男女各 12 例）を対象に、本剤（第 I 相製剤 8 mg 錠）16 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、高齢者では非高齢者と比較して血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長が認められた。また、高齢者においては血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度ともに薬物動態パラメータに性差は認められなかったが、非高齢者では男性と比較して女性において、血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は高値を示した（参考 5.3.3.3-2: TL003）。

表 外国人健康成人及び高齢者に本剤 8 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | AUC_{0-inf} (ng·h/mL) |
|------|-------|----------------------|-------------------|------------------|----------------------------|
| 未変化体 | 非高齢男性 | 5.86 ± 5.80 | 1.50 (0.75, 2.50) | 1.48 ± 0.91 | 7.83 ± 6.01 |
| | 非高齢女性 | 7.95 ± 9.24 | 1.50 (0.25, 2.50) | 1.67 ± 0.62 | 13.09 ± 17.08 |
| | 高齢男性 | 12.00 ± 18.59 | 1.25 (0.75, 3.00) | 2.27 ± 0.76 | 17.17 ± 23.69 |
| | 高齢女性 | 11.19 ± 7.35 | 1.00 (0.50, 3.00) | 2.94 ± 1.38 | 20.18 ± 14.75 |
| M-II | 非高齢男性 | 102.97 ± 33.40 | 2.00 (1.00, 3.00) | 2.29 ± 0.27 | 333.35 ± 98.21 |
| | 非高齢女性 | 117.53 ± 24.81 | 2.00 (0.75, 3.03) | 2.56 ± 0.75 | 418.37 ± 152.75 |
| | 高齢男性 | 125.06 ± 34.24 | 1.50 (0.75, 3.00) | 3.32 ± 0.54 | 476.28 ± 147.34 |
| | 高齢女性 | 124.77 ± 31.05 | 1.50 (0.75, 4.00) | 3.11 ± 0.80 | 488.99 ± 145.85 |

2) 肝機能の影響

軽度又は中等度（Child-Pugh スコア 5～6 又は 7～9）の外国人肝機能障害患者及び外国人健康成人¹³⁾（各群 12 例）を対象に、本剤（第 II/III 相製剤 16 mg 錠）16 mg を朝空腹時に単回経口投与又は 1 日 1 回 5 日間、朝空腹時に反復経口投与したとき、投与 8 日目（反復投与 5 日目）の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者における反復投与後の血清中未変化体濃度の $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 3.6 及び 10.7 倍、 C_{max} はそれぞれ 2.5 及び 8.4 倍上昇し、 $t_{1/2}$ の延長も認められた。なお、血清中 M-II 濃度については、肝機能障害患者において $t_{1/2}$ の延長が認められたが、 $AUC_{0-\tau}$ については健康成人と大きな違いは認められなかった（参考 5.3.3.3-3: TL029）。

表 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤 16 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL) |
|------|------------|----------------------|-------------------|------------------|-----------------------------|
| 未変化体 | 軽度肝機能障害患者 | 24.6 ± 19.4 | 0.75 (0.50, 1.50) | 1.77 ± 0.64 | 46.7 ± 41.5 |
| | 健康成人 | 9.6 ± 10.3 | 0.63 (0.50, 1.00) | 1.18 ± 0.30 | 10.3 ± 11.7 |
| | 中等度肝機能障害患者 | 105 ± 105 | 0.63 (0.25, 1.00) | 3.85 ± 2.84 | 333 ± 446 |
| | 健康成人 | 11.8 ± 12.0 | 1.00 (0.50, 1.50) | 1.28 ± 0.33 | 20.3 ± 25.9 |
| M-II | 軽度肝機能障害患者 | 124 ± 42.7 | 1.00 (0.50, 3.00) | 3.28 ± 0.81 | 548 ± 185 |
| | 健康成人 | 128 ± 31.0 | 0.88 (0.50, 1.00) | 2.79 ± 0.86 | 426 ± 146 |
| | 中等度肝機能障害患者 | 86.9 ± 33.1 | 1.00 (0.50, 4.00) | 6.39 ± 5.51 | 514 ± 136 |
| | 健康成人 | 111 ± 34.5 | 1.50 (0.75, 2.00) | 2.99 ± 0.84 | 524 ± 235 |

3) 腎機能の影響

外国人腎機能障害患者（CLcr (mL/min/1.73 m²) がそれぞれ 50～80（軽度）、3～49（中等度）、30 未満（重度）及び血液透析患者）29 例及び外国人健康成人¹⁴⁾ 21 例を対象に、本剤（第 II/III 相製剤 16 mg 錠）16 mg を朝空腹時に単回投与及び 1 日 1 回 5 日間、朝空腹時に反復投与したとき、投与 8 日目（反復投与 5 日目）の腎機能低下患者における血清中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、健康成人と

¹³⁾ 各肝機能障害患者と人種、性別、年齢、体重及び喫煙状態を対応させた健康成人。

¹⁴⁾ 各腎機能障害患者と人種、性別、年齢、体重及び喫煙状態を対応させた健康成人。

比較して C_{\max} でそれぞれ 0.6、1.6、1.2 及び 0.7 倍、 $AUC_{0-\tau}$ でそれぞれ 0.7、1.3、1.8 及び 0.5 倍であったが、 $t_{1/2}$ に大きな影響は認められなかった。また、血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、健康成人と比較して C_{\max} でそれぞれ 1.2、1.0、1.0 及び 0.9 倍、 $AUC_{0-\tau}$ でそれぞれ 1.3、0.8、1.4 及び 0.7 倍であった（参考 5.3.3.3-4: TL030）。

表 外国人健康成人及び腎機能障害患者に本剤 16 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | | 評価 例数 | C_{\max} (ng/mL) | t_{\max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL) |
|------|------------|----------|-----------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 未変化体 | 軽度腎機能障害患者 | 8 | 9.6 ± 7.6 | 0.50 (0.50, 1.50) | 1.73 ± 0.58 | 12.6 ± 11.8 |
| | 健康成人 | 5 | 13.6 ± 10.4 | 0.75 (0.50, 1.00) | 1.51 ± 0.29 | 15.9 ± 15.3 |
| | 中等度腎機能障害患者 | 5 | 13.7 ± 17.8 | 0.50 (0.50, 2.00) | 1.36 ± 0.47 | 16.9 ± 23.1 |
| | 健康成人 | 5 | 5.7 ± 3.4 | 0.75 (0.50, 2.00) | 1.33 ± 0.51 | 8.4 ± 5.4 |
| | 重度腎機能障害患者 | 7 | 8.8 ± 7.2 | 0.75 (0.50, 1.50) | 1.87 ± 0.34 | 14.5 ± 11.8 |
| | 健康成人 | 7 | 8.1 ± 8.1 | 0.50 (0.50, 1.00) | 1.27 ± 0.47 | 13.0 ± 15.9 |
| | 血液透析患者 | 8 | 7.9 ± 10.1 | 0.50 (0.25, 0.75) | 1.20 ± 0.50 ^{a)} | 6.0 ± 6.3 |
| M-II | 健康成人 | 4 | 8.0 ± 5.3 | 0.63 (0.50, 0.75) | 1.22 ± 0.23 | 9.2 ± 5.5 |
| | 軽度腎機能障害患者 | 8 | 168 ± 77.0 | 0.75 (0.50, 2.00) | 2.61 ± 0.73 | 498 ± 154.7 |
| | 健康成人 | 5 | 130 ± 37.5 | 0.75 (0.75, 1.00) | 2.44 ± 0.54 | 369 ± 108.2 |
| | 中等度腎機能障害患者 | 5 | 91.2 ± 30.2 | 0.75 (0.50, 2.00) | 2.50 ± 1.06 | 274 ± 120.9 |
| | 健康成人 | 5 | 89.3 ± 25.2 | 1.00 (0.75, 2.00) | 2.88 ± 0.97 | 332 ± 108.2 |
| | 重度腎機能障害患者 | 7 | 117 ± 35.3 | 1.00 (0.50, 3.00) | 3.42 ± 1.05 | 514 ± 185.1 |
| | 健康成人 | 7 | 115 ± 46.8 | 1.00 (0.50, 4.00) | 2.29 ± 1.06 ^{b)} | 388 ± 206.7 |
| | 血液透析患者 | 8 | 125 ± 61.8 | 0.63 (0.50, 1.00) | 3.90 ± 1.73 ^{a)} | 273 ± 90.2 |
| | 健康成人 | 4 | 128 ± 20.5 | 0.88 (0.50, 1.00) | 2.58 ± 0.59 | 378 ± 87.1 |

a) 7 例、b) 6 例

(4) 薬物相互作用の検討

1) ケトコナゾール

外国人健康成人（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 16 mg 錠）16 mg を朝に単回経口投与又はケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 4 日間（4 日目は朝のみ）反復経口投与し、4 日目の朝に本剤 16 mg を単回経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\inf}$ の平均値の比（ケトコナゾール併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.36 [1.10, 1.68] 及び 1.84 [1.57, 2.16]、M-II でそれぞれ 1.23 [1.13, 1.34] 及び 1.93 [1.82, 2.05] であり、ケトコナゾールの併用により高値を示した（参考 5.3.3.4-1: TL007）。

2) フルコナゾール

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 16 mg 錠）16 mg を朝に単回経口投与又はフルコナゾール（1 日目 200 mg/回、1 日 2 回、2～4 日目 200 mg/回、1 日 1 回）を朝に反復経口投与し、4 日目に本剤 16 mg を併用経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\inf}$ の平均値の比（フルコナゾール併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 2.44 [1.93, 3.08] 及び 2.52 [2.15, 2.95]、M-II でそれぞれ 1.55 [1.43, 1.68] 及び 2.99 [2.75, 3.25] であり、フルコナゾール併用により高値を示した（参考 5.3.3.4-2: TL009）。

3) フルボキサミン (FLV)

外国人健康成人（薬物動態評価例数 47 例）を対象に、1 日目に本剤（申請製剤）8 mg を朝に単回経口投与し、3 日間休薬後、5～11 日目に FLV 200 mg を 1 日 1 回、朝に反復経口投与し、11 日目に本剤 8 mg を併用経口投与（投与順序Ⅰ）、又は 1 日目に FLV 200 mg を朝に単回経口投与し、3 日間休薬後、5～11 日目に本剤 8 mg を 1 日 1 回、朝に反復経口投与し、11 日目に FLV 200 mg を併用投与（投与順序Ⅱ）したとき、本剤の血清中未変化体濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\inf}$ の平均値の比（FLV 併用/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 28.1 [19.8, 39.8] 及び 82.6 [59.7, 114.3] であり、FLV 併用により著しく増加し、 $t_{1/2}$ は 1.8 時間延長した。また、血清中 M-II 濃度は、FLV との併用により $AUC_{0-\inf}$ は 1.30

[1.09, 1.56] でありわずかに高値を示したが、 C_{\max} は 0.34 [0.27, 43.0] と約 1/3 に低下し、 $t_{1/2}$ (8.2 時間) は単独投与時 (2.6 時間) と比較して延長した。なお、血漿中 FLV 濃度の薬物動態パラメータは、本剤併用により影響を受けなかった (参考 5.3.3.4-3: TL049)。

4) フルオキセチン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 27 例) を対象に、本剤 (第Ⅱ/Ⅲ相製剤 16 mg 錠) 16 mg を朝に単回経口投与又はフルオキセチン 40 mg を 1 日 1 回 11 日間、朝に反復経口投与し、11 日目に本剤 16 mg を併用経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比 (フルオキセチン併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.40 [1.18, 1.66] 並びに 1.50 [1.27, 1.77]、M-II でそれぞれ 1.17 [1.08, 1.26] 及び 1.52 [1.43, 1.61] であり、フルオキセチン併用により高値を示した (参考 5.3.3.4-4: TL034)。

5) オメプラゾール

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 29 例) を対象に、本剤 (第Ⅱ/Ⅲ相製剤 16 mg 錠) 16 mg 又はオメプラゾール 40 mg を朝空腹時に 1 日 1 回 7 日間単独又は併用にて反復経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比 (オメプラゾール併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 0.73 [0.59, 0.90] 及び 0.67 [0.60, 0.76]、M-II でそれぞれ 1.16 [1.07, 1.26] 及び 1.29 [1.23, 1.36] であり、オメプラゾール併用により血清中未変化体濃度は低下し、血清中 M-II 濃度は上昇した。なお、本剤併用により血漿中オメプラゾール濃度の薬物動態パラメータに影響は認められなかった (参考 5.3.3.4-5: TL036)。

6) リファンピシン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 27 例) を対象に、本剤 (第Ⅱ/Ⅲ相製剤 32 mg 錠) 32 mg を朝に単回経口投与又はリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、11 日目に本剤 32 mg を併用経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比 (リファンピシン併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 0.18 [0.14, 0.23] 及び 0.19 [0.15, 0.24]、M-II でそれぞれ 0.19 [0.17, 0.21] 及び 0.11 [0.10, 0.12] であり、リファンピシンとの併用により低下が認められた (参考 5.3.3.4-6: TL035)。

7) デキストロメトर्फアン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 35 例) を対象に、本剤 (第Ⅱ/Ⅲ相製剤 32 mg 錠) 32 mg 又はデキストロメトर्फアン 30 mg を単独又は併用にて朝空腹時に単回経口投与したとき、本剤とデキストロメトर्फアンは相互の薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった (参考 5.3.3.4-7: TL026)。

8) テオフィリン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 34 例) を対象に、本剤 (第Ⅱ/Ⅲ相製剤 32 mg 錠) 32 mg 又はテオフィリン 300 mg を単独又は併用にて 1 日 1 回 10 日間、朝空腹時に反復経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比 (テオフィリン併用時/単独投与時) とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.35 [1.08, 1.70] 及び 1.40 [1.23, 1.60] であり、テオフィリン併用により高値を示したが、血清中 M-II 濃度に大きな影響は認められなかった。また、本剤併用により血漿中テオフィリン濃度に大きな影響は認められなかった (参考 5.3.3.4-8: TL027)。

9) ミダゾラム

外国人健康成人 28 例を対象に、ミダゾラム 10 mg を朝空腹時に単回経口投与又は本剤 (第Ⅱ/Ⅲ相製剤 32 mg 錠) 32 mg を 1 日 1 回 10 日間、朝に反復投与 (7~10 日目は空腹時投与) し、10 日目にミダゾラム 10 mg を併用経口投与したとき、ミダゾラムは本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった (参考 5.3.3.4-9: TL024)。

10) ワルファリン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、ワルファリン（プロトロンビン時間がベースラインの 1.2～1.7 倍になるように 1～15 mg の範囲内で調節した至適用量）を単回経口投与又は本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 16 mg 錠）16 mg と併用にて 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、本剤併用により血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリン濃度に影響は認められず、プロトロンビン時間及び INR（International Normalization Ratio）に対しても統計学的な有意差は認められなかった（参考 5.3.3.4-10: TL033）。

11) ジゴキシシン

外国人健康成人（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、1 日目の朝にジゴキシシン 0.5 mg を単独又は本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 16 mg 錠）16 mg と併用経口投与し、1 日目の夕にジゴキシシン 0.25 mg を単回経口投与、2～12 日目の朝にジゴキシシン 0.2 mg を単独又は本剤 16 mg を併用にて 1 日 1 回反復経口投与（1～6 日目は朝食後投与、7～12 日目は空腹時投与）したとき、血清中ジゴキシシン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.91 [0.79, 1.04] 及び 0.97 [0.92, 1.02] であり、併用により C_{max} の 90 %信頼区間が 0.80～1.25 の範囲をわずかに逸脱したが、 $AUC_{0-\tau}$ の 90 %信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であったことから、臨床上問題となる可能性は低いと考えられている（参考 5.3.3.4-11: TL037）。

12) エタノール

外国人健康成人（薬物動態解析例数 21 例）を対象に、本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 32 mg 錠）32 mg 又はプラセボを朝食から約 1.5 時間後に単回経口投与し、本剤投与直後、10 分後及び 20 分後にエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボを 3 回に分けて経口投与したとき、本剤の血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.43 [0.94, 2.18] 及び 1.47 [1.04, 2.07] であり、エタノールとの併用により高値を示したが、血清中 M-II 濃度に大きな影響は認められなかった。また、本剤併用により血漿中エタノール濃度に影響は認められなかった。なお、精神運動機能検査（Psychomotor Vigilance Task Test: PVT）、VAS による覚醒度及び注意機能検査（Digit symbol substitution test: DSST）について、エタノール単独投与時と比較し、本剤とエタノール併用投与時に有意な影響が認められたが、記憶機能検査（Hopkins Verbal Learning Test: HVLT）には影響を及ぼさなかった（参考 5.3.3.4-12: TL028）。

外国人健康成人 28 例を対象に、本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 32 mg 錠）32 mg 又はプラセボを朝食から約 1.5 時間後に単回経口投与し、本剤投与直後、10 分後及び 20 分後にエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボを 3 回に分けて経口投与したとき、PVT、VAS による覚醒度及び DSST について、エタノール単独投与時と比較し、本剤とエタノールの併用投与時に有意な変動を示したが、記憶機能検査（Delayed Word Recognition: DWR）には影響を及ぼさなかった（参考 5.3.3.4-13: TL043）。

13) セルトラリン（SRT）

外国人健康成人 48 例を対象に、1 日目に本剤（申請製剤）8 mg を朝空腹時に単回経口投与し、13 日間休薬した後、15～27 日目に SRT 50 mg を 1 日 1 回、朝空腹時に反復経口投与し、27 日目に本剤 8 mg を併用経口投与（投与順序 I）、又は 1 日目に SRT 50 mg を朝空腹時に単回経口投与し、13 日間休薬した後、15～27 日目に本剤 8 mg を 1 日 1 回、朝空腹時に反復経口投与し、27 日目に SRT 50 mg を併用経口投与（投与順序 II）したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の平均値の比とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 0.57 [0.43, 0.74] 及び 0.77 [0.62, 0.97]、M-II でそれぞれ 0.82 [0.75, 0.90] 及び 0.98 [0.92, 1.04] であり、SRT との併用により、血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} 並びに M-II の C_{max} で低値を示した。なお、SRT の血漿中未変化体濃度及び血漿

中代謝物濃度の薬物動態パラメータは、本剤の併用によりに大きな影響を受けなかった（参考 5.3.3.4-14: TL050）。

14) ガバペンチン (GBP)

外国人健康成人 48 例を対象に、1 日目に本剤（申請製剤）8 mg を朝空腹時に単回経口投与し、3 日間休薬した後、5～10 日目に GBP 400 mg/回を 1 日 3 回反復経口投与し、11 日目に本剤 8 mg と GBP 400 mg を朝空腹時に併用経口投与（投与順序 I）、又は 1 日目に GBP 400 mg を朝空腹時に単回経口投与し、3 日間休薬した後、5～11 日目に本剤 8 mg を朝空腹時に 1 日 1 回反復経口投与し、11 日目に GBP 400 mg を朝空腹時に併用経口投与（投与順序 II）したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.27 [1.03, 1.57] 及び 1.14 [0.93, 1.39]、M-II でそれぞれ 0.78 [0.59, 1.05] 並びに 1.01 [0.95, 1.07] であり、GBP 併用により、血清中未変化体濃度は上昇し、血清中 M-II 濃度の C_{\max} は低下した。また、血漿中ガバペンチン濃度の薬物動態パラメータは、本剤の併用によりに影響を受けなかった（参考 5.3.3.4-15: TL054）。

15) ドネペジル

外国人健康成人（薬物動態評価例数 45 例）を対象に、1 日目に本剤（申請製剤）8 mg を朝空腹時に単回経口投与し、3 日間休薬した後、5～27 日目にドネペジル（5～11 日目: 5 mg、12～27 日目: 10 mg）を 1 日 1 回、朝空腹時に反復経口投与し、27 日目に本剤 8 mg を併用経口投与（投与順序 I）、又は 1 日目にドネペジル 5 mg を朝空腹時に単回経口投与し、18 日間休薬した後、20～27 日目に本剤 8 mg を 1 日 1 回、朝空腹時に反復経口投与し、27 日目にドネペジル 5 mg を併用経口投与（投与順序 II）したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.87 [1.36, 2.55] 及び 2.00 [1.45, 2.75]、M-II でそれぞれ 0.97 [0.92, 1.03] 及び 1.07 [1.02, 1.13] であり、ドネペジルとの併用により、本剤の血清中未変化体濃度が上昇した。なお、血漿中ドネペジル濃度の薬物動態パラメータは、本剤の併用により影響を受けなかった（参考 5.3.3.4-16: TL056）。

16) ゾルピデム

外国人健康成人（薬物動態評価例数 47 例）を対象に、1 日目に本剤（申請製剤）8 mg を朝空腹時に単回経口投与し、3 日間休薬した後、5～10 日目にゾルピデム 10 mg を 1 日 1 回、朝空腹時に反復経口投与し、11 日目に本剤 8 mg を併用経口投与（投与順序 I）、又は 1 日目にゾルピデム 10 mg を朝空腹時に単回経口投与し、3 日間休薬した後、5～10 日目に本剤 8 mg を 1 日 1 回、朝空腹時に反復経口投与し、11 日目に本剤 8 mg を併用経口投与（投与順序 II）したとき、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、未変化体でそれぞれ 1.03 [0.78, 1.36] 及び 1.09 [0.90, 1.33]、M-II でそれぞれ 0.86 [0.80, 0.92] 及び 1.00 [0.95, 1.05] であり、ゾルピデムとの併用により本剤の血清中未変化体濃度が同等性の判断基準 (0.8～1.25) の範囲を逸脱したが、血清中 M-II 濃度は影響を受けなかった。また、血漿中ゾルピデム濃度の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ、0.84 [0.77, 0.92] 及び 0.98 [0.92, 1.04] であり、 C_{\max} が同等性の判断基準 (0.8～1.25) の範囲をわずかに逸脱したが、臨床的に問題とならない程度と考えられている（参考 5.3.3.4-17: TL070）。

(5) 特別な試験

1) 概日リズムへの影響

外国人健康成人 18 例を対象に、1 及び 3 日目の 17 時にプラセボを単回経口投与、2 日目の 17 時に本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 4 mg 錠又は 16 mg 錠）4 及び 16 mg、メラトニン 5 mg 又はプラセボを単回経口

投与し、メラトニン分泌開始時刻 (Dim-Light Salivary Melatonin Onset: DLSMO)¹⁵⁾ について検討したとき、1日目から3日目のDLSMOは本剤4及び16 mg並びにメラトニン投与によりそれぞれ18.0及び17.1並びに22.5分の位相前進が認められ、プラセボ投与では18.8分遅延した(参考5.3.5.4-11: TL006)。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態における性差について

機構は、外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験(参考5.3.3.3-2: TL003 試験)において、本剤の血清中未変化体濃度は、男性よりも女性で高値を示す傾向にあることから、本剤の薬物動態における性差について説明するとともに、有効性及び安全性に対する影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、TL003 試験(参考5.3.3.3-2)以外に男性と女性が組み入れられ、薬物動態が検討された試験(参考5.3.3.1-5: PNFP001、参考5.3.3.1-6: EC002、参考5.3.3.3-3: TL029、参考5.3.3.3-4: TL030、参考5.3.3.4-1: TL007、参考5.3.3.4-2: TL009、参考5.3.3.4-3: TL049、参考5.3.3.4-4: TL034、参考5.3.3.4-5: TL036、参考5.3.3.4-14: TL050、参考5.3.3.4-15: TL054及び参考5.3.3.4-16: TL056)における C_{max} 及びAUCを併合した結果、男性と比較して女性では血清中未変化体濃度及び血清中M-II濃度の C_{max} 及びAUCは未変化体で約2倍、M-IIで約1.2倍高値を示したことを説明し、その要因として、代謝酵素及び体重の性差について検討したが、本剤の代謝酵素であるCYP1A2、CYP2Cサブファミリー及びCYP3A4について大きな性差があることは知られていないこと、体重については、いずれの試験でも女性より男性で約1.1~1.3倍高値を示したが、その程度は血清中未変化体濃度で認められた差よりも小さいことから、体重差のみで薬物動態の性差を説明することは困難であること、試験によって、女性よりも男性で高い血清中未変化体濃度及び血清中M-II濃度を示している試験もあることから、個人間のバラツキによる影響も考えられることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-3.1: CCT003)において、本剤投与1週後の自覚的睡眠潜時(Subjective sleep latency: sSL)のプラセボ群との群間差(最小二乗平均値)は男性で-2.37分、女性で-5.81分であり、女性で大きい傾向が認められたが、海外でのプラセボ対照比較試験(参考5.3.5.1-10: TL020、参考5.3.5.1-9: TL021、参考5.3.5.1-11: TL025)では、試験ごとに一貫性は認められなかったこと、国内臨床試験において申請用量である本剤8 mgが投与された患者におけるの全有害事象発現率は短期試験(5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002及び5.3.5.1-3.1: CCT003)で男性19.2%(94/490例)、女性26.8%(214/799例)、長期試験(5.3.5.2-1.1: OCT002)で男性44.1%(26/59例)、女性39.7%(52/131例)であり、海外臨床試験では、短期試験(参考5.3.5.1-7: TL005、参考5.3.5.1-8: TL017、参考5.3.5.1-10: TL020、参考5.3.5.1-9: TL021、参考5.3.5.1-11: TL025及び参考5.3.5.1-12: TL069)で男性39.9%(184/461例)、女性43.5%(308/708例)、長期試験(5.3.5.1-4: EC302、5.3.5.2-2: TL022)で男性60.7%(119/196例)、女性62.9%(176/280例)であり、認められた有害事象の種類及び重症度についても顕著な性差は認められていないことから、薬物動態の性差が臨床上大きな問題にはならないものと考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態で性差が認められているが、本剤の有効性及び安全性について、明確な性差は認められていないことから、薬物動態における性差が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、本剤の有効性及び安全性における性差については製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(2) 高齢者及び特殊集団(肝機能障害患者、腎機能障害患者)における安全性について

¹⁵⁾ 唾液中のメラトニン濃度が4.0 pg/mLを超えた最初の時点。

機構は、肝機能障害及び腎機能障害患者における本剤の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、軽度から中等度の肝機能障害患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.3.3-3: TL029）において、肝機能障害患者では健康成人¹³⁾と比較して血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の上昇（軽度肝機能障害患者でそれぞれ 2.5 倍及び 3.6 倍、中等度肝機能障害患者で 8.4 倍及び 10.7 倍）が認められたが、発現した有害事象は軽度肝機能障害患者 83.3 % (10/12 例) 及び健康成人¹³⁾ 75.0 % (9/12 例)、中等度肝機能障害患者 75.0 % (9/12 例) 及び健康成人¹³⁾ 83.3 % (10/12 例) であり、ほとんどの事象が軽度であったことを説明した。また申請者は、国内プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）では肝機能障害患者¹⁶⁾の組み入れを可能としており、肝機能障害患者における有害事象の発現頻度は、本剤群及びプラセボ群ともに高い傾向が認められたが、プラセボ群と本剤群との差は肝機能障害の有無別で大きな差異はなかったこと（肝機能障害患者: プラセボ群 31.6 % (6/19 例)、本剤群 48.8 % (20/41 例)、正常肝機能患者: プラセボ群 23.3 % (211/904 例)、本剤群 34.3 % (560/1633 例))、認められた有害事象も肝機能障害患者で特異的な事象はなく、その多くが軽度であり投与中に回復していること、2005 年 7 月 22 日～2009 年 9 月 30 日までの海外市販後安全性情報において、肝臓疾患の合併症の有無により副作用の内容に大きな差異は認められていないことを説明した。以上を踏まえて申請者は、軽度から中等度の肝機能障害患者では、本剤の用量調節は必要ないと考えるものの、本剤は主として肝臓で代謝されることから、これらの患者に本剤を投与する場合には慎重に投与する必要があると考え、添付文書において「慎重投与」と設定したこと、高度の肝機能障害を有する患者では、有効性及び安全性は確認されていないことから、禁忌と設定したことを説明した。

また申請者は、腎機能障害患者について、下記の①～④を説明し、腎機能障害患者における用量調節は必要ないと考えることを説明した。

- ① ¹⁴C 標識体（本薬）を用いたマスバランス試験（参考 5.3.3.1-4: EC004）において、主な尿中代謝物は M-VIII 及びそのグルクロン酸抱合体であり、M-VIII はラット及びサル尿中でも認められ、ラット 13 週間がん原性試験の用量設定試験（4.2.3.4.1-5）において、150 mg/kg/日以上用量で好塩基性尿細管等の病理所見が認められたが、サルでは腎毒性に関連した所見は認められていないこと、M-VIII のグルクロン酸抱合体については、いずれの動物種の尿中にも検出されていないが、水溶性が高くエーテル型グルクロン酸抱合体であることから、生体成分と反応して共有結合体を形成する懸念は低く、毒性上問題となる可能性は低いと考えること。
- ② 腎機能障害患者を対象とした臨床試験（参考 5.3.3.3-4: TL030）において、血清中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はバラツキが大きく、健康成人¹⁴⁾との比較を行うことは困難であったが、本剤の腎クリアランスは腎機能障害の程度により大きな影響を受けなかったこと。
- ③ 国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）では重篤でない腎機能障害を有する患者の組み入れを可能としており、腎機能障害患者における有害事象発現率は、プラセボ群 25.0 % (2/8 例) 及び本剤群 34.8 % (8/23 例) であり、正常腎機能患者（プラセボ群 23.5 % (215/915 例) 及び本剤群 34.6 % (572/1651 例)) と大きな差異はなく、少数例での検討ではあるが、腎機能の程度により有害事象の発現頻度及び重症度は大きく異ならなかったこと。
- ④ 2005 年 7 月 22 日～2009 年 9 月 30 日までの海外市販後安全性情報において、腎臓疾患の有無によ

¹⁶⁾ CCT001 及び CCT002 では「肝疾患を有する者」、CCT003 では「重大な肝疾患を有する者（ただし、観察期開始 30 日以上前から併用可能薬が安定的に投与されており、かつ病状が安定している者を除く）を除外基準に設定している。

り副作用の内容に大きな差異は認められていないこと。

機構は、日本人健康成人及び健康高齢者を対象とした臨床試験（5.3.3.3-1: CPH005）において、健康成人と比較して高齢者では血清中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC が高値を示していることから、高齢者における用量調節の必要性及び注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、薬物動態に及ぼす年齢の影響について検討した国内外の臨床試験（5.3.3.3-1: CPH005 及び参考 5.3.3.3-2: TL003）において、本剤 16 mg を投与した際の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度は非高齢者と比較して高齢者で高値を示したものの、国内プラセボ対照試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）における有害事象発現率は、非高齢者でプラセボ群 24.0 %（193/805 例）、本剤群 36.1 %（504/1395 例）、高齢者でプラセボ群 20.3 %（24/118 例）、本剤群 27.2 %（76/279 例）であり、高齢者で高くなることはなく、高齢者で特異的に発現する有害事象は認められなかったことから、高齢者における安全性に特に大きな問題はなく、用量調節は必要ないと考えるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることから添付文書において高齢者では慎重に投与することを注意喚起すると説明した。

機構は、現時点では、高度の肝機能障害を禁忌、軽度から中等度の肝機能障害患者並びに高齢者を慎重投与の項に設定した上で、軽度から中等度の肝機能障害患者並びに高齢者に本剤を投与した際の用量調節を不要と設定することに大きな問題はないと考えるが、少数例での検討であり、情報量が限られていることから、高齢者及び特殊集団患者（肝機能障害患者及び腎機能障害患者）における有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

（3）薬物相互作用について

機構は、本剤と相互作用を生じる可能性のある薬剤について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は主に CYP1A2、CYP3A4、CYP2C サブファミリーにより代謝され、薬物相互作用試験において CYP1A2 の阻害剤であるフルボキサミン（FLV）の併用により血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度の著しい上昇が認められたことから、FLV については併用禁忌と設定したことを説明した。また申請者は、FLV 以外の CYP1A2 阻害剤について、ヒト肝ミクロソームを用いた相互作用試験（4.2.2.6-1、4.2.2.6-2）の結果から、本薬の代謝に及ぼす影響は大きくないと考えられたが、ヒトでの薬物相互作用試験は実施しておらず、強力な CYP1A2 阻害剤との併用により本剤の暴露量の増加が想定されることから、CYP1A2 阻害剤を併用注意と設定したことを説明した。さらに申請者は、強力な CYP 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本剤の血清中未変化体濃度及び血清中 M-II 濃度が著しく低下したことから、本剤の有効性に対する影響が懸念されたため、併用注意に設定したことを説明するとともに、エタノールとの併用により、本剤の血清中未変化体濃度が上昇し、薬力学的な影響も認められたことから、併用注意に設定したことを説明した。なお申請者は、上記の薬剤以外に、ケトコナゾール、フルコナゾール、フルオキシセチン、オメプラゾール、デキストロメトर्फアン、テオフィリン、ガバペンチン、セルトラリン、ドネペジル及びゾルピデムとの薬物相互作用試験において、血清中未変化体濃度又は血清中 M-II 濃度の C_{max} 又は AUC の変動が認められたものの、活性化化合物（未変化体と活性代謝物（M-II）の効力比を考慮した総和）を検討した場合では、血中薬物濃度に大きな影響は認められなかったこと、これら薬剤との併用時の忍容性に大きな問題はなく、日本人健康成人を対象とした臨床試験（5.3.3.1-3: CPH006）及び第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: CCT001）において、本剤 32 mg までの忍容性が示されていること等から、これらの薬剤との相互作用が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、ケトコナゾール及びフルコナゾールについては、米国添付文書において併用注意とされていることを踏まえ、国内添付文書においても併用注意の項に記載し、注意

喚起を行っていることを説明した。

機構は、喫煙により CYP1A2 の誘導が知られていることから、本剤の有効性及び安全性に及ぼす喫煙の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内：5.3.3.1-1: CPH001 及び 5.3.3.1-3: CPH006、海外：参考 5.3.3.3-3: TL029）において、本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを喫煙の有無別に検討した結果、血清中未変化体濃度についてはバラツキが大きく、喫煙の有無による影響を評価することは困難であったが、個々の被験者の分布は重なっていたこと、CYP1A2 により生成される代謝物である M-II については、血清中 M-II 濃度の C_{max} 及び AUC は喫煙の有無により大きな違いは認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外臨床試験（国内：5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003、海外：参考 5.3.5.1-10: TL020、参考 5.3.5.1-9: TL021 及び参考 5.3.5.1-11: TL025）において、本剤投与時の有効性に及ぼす喫煙の影響は、試験間で一定の傾向は認められなかったこと、安全性についても、国内プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）における有害事象発現率は、喫煙者でプラセボ群 24.6 %（43/175 例）、本剤群 38.1 %（175/459 例）、非喫煙者でプラセボ群 23.3 %（174/748 例）、本剤群 33.3 %（405/1215 例）、海外プラセボ対照比較試験（参考 5.3.5.1-7: TL005、参考 5.3.5.1-8: TL017、参考 5.3.5.1-10: TL020、参考 5.3.5.1-9: TL021 及び参考 5.3.5.1-11: TL025）では、喫煙者でプラセボ群 54.3 %（44/81 例）、本剤群 57.1 %（112/196 例）、非喫煙者でプラセボ群 42.5 %（347/816 例）、本剤群 50.7 %（712/1403 例）であり、認められた有害事象の種類及び程度にも大きな差異は認められなかったことから、本剤の有効性及び安全性に喫煙が大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、フルボキサミンとの相互作用試験（参考 5.3.3.4-3）の結果等を踏まえると、フルボキサミンを併用禁忌として設定することは適切であると考ええる。また機構は、他の CYP1A2 阻害剤併用時の安全性について、本剤と併用投与する際には十分に注意する必要があると考えており、添付文書上で注意喚起を行うとともに、製造販売後調査においても検討を行い、得られた情報を適切に医療現場へ伝達する必要があると考える。なお、その他の併用薬及び喫煙の影響については、現時点では申請者の説明について特に問題はないと考え了承するが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、不眠症患者を対象とした国内臨床試験 4 試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002、5.3.5.1-3.1: CCT003 及び 5.3.5.2-1.1: OCT002）の成績が、安全性に関する評価資料として日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.1.1-2: CPH007、5.3.3.1-1: CPH001、5.3.3.1-2: CPH002、5.3.3.1-3: CPH006、5.3.3.3-1: CPH005 及び 5.3.5.4-13: CPH003）の成績が提出された。その他、海外で実施された臨床試験成績が、評価資料又は参考資料として提出された。

（1）臨床薬理試験

1) 臨床薬物動態試験（5.3.1.1-2: CPH007<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 20 例、各群 10 例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため、非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（申請製剤）8 mg を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与すると設定され、休薬

期間は、14 日間と設定された。

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与で 60.0 %（12/20 例）及び食後投与で 65.0 %（13/20 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与で 50.0 %（10/20 例）、食後投与で 65.0 %（13/20 例）に認められ、主な事象は、傾眠（空腹時投与 10 例及び食後投与 13 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍）には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 8 mg を朝空腹時又は朝食後に単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 単回投与試験 (5.3.3.1-1: CPH001<19 年 月～19 年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 48 例、各ステップ 12 例（本剤群 8 例及びプラセボ群 4 例）、延べ 84 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態並びに食事の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（第 I 相製剤 0.1 mg 錠、1 mg 錠及び 4 mg 錠）0.3 mg（ステップ 1）、1 mg（ステップ 2）、2 mg（ステップ 3）、4 mg（ステップ 4）、8 mg（ステップ 5）、16 mg（ステップ 6）又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与し、Step 5 では朝食後にも単回経口投与すると設定された。なお、ステップ 1 及びステップ 3、ステップ 2 及びステップ 4 並びにステップ 5 の空腹時投与及び食後投与については、それぞれ同一の被験者で実施すると設定された。

総投与症例 50 例（延べ 84 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与でプラセボ群 70.8 %（17/24 例）、0.3 mg 群 75.0 %（6/8 例）、1 mg 群 100.0 %（8/8 例）、2 mg 群 100.0 %（8/8 例）、4 mg 群 75.0 %（6/8 例）、8 mg 群 62.5 %（5/8 例）及び 16 mg 群 87.5 %（7/8 例）、食後投与ではプラセボ群 100.0 %（4/4 例）及び 8 mg 群 75.0 %（6/8 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与でプラセボ群 62.5 %（15/24 例）、0.3 mg 群 75.0 %（6/8 例）、1 mg 群 100.0 %（8/8 例）、2 mg 群 87.5 %（7/8 例）、4 mg 群 75.0 %（6/8 例）、8 mg 群 62.5 %（5/8 例）及び 16 mg 群 87.5 %（7/8 例）、食後投与ではプラセボ群 100.0 %（4/4 例）及び 8 mg 群 75.0 %（6/8 例）に認められ、主な事象は、空腹時投与で眠気（プラセボ群 10 例、0.3 mg 群 5 例、1 mg 群 7 例、2 mg 群 5 例、4 mg 群 4 例、8 mg 群 5 例及び 16 mg 群 6 例）、平衡障害（プラセボ群 2 例、0.3 mg 群 1 例、1 mg 群 2 例、2 mg 群 2 例、4 mg 群 1 例、8 mg 群 0 例及び 16 mg 群 1 例）、ぼんやり（プラセボ群 6 例、0.3 mg 群 1 例、1 mg 群 1 例、2 mg 群 3 例、4 mg 群 0 例、8 mg 群 1 例及び 16 mg 群 0 例）、徐波化（プラセボ群 1 例、0.3 mg 群 1 例、1 mg 群 1 例、2 mg 群 1 例、4 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例及び 16 mg 群 1 例）等であり、食後投与では眠気（プラセボ群 3 例及び 8 mg 群 6 例）及び平衡障害（プラセボ群 1 例及び 8 mg 群 1 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍及び呼吸数）及び心電図には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に対して本剤 0.3～16 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 反復投与試験 (5.3.3.1-2: CPH002<19 年 月～19 年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 24 例、各ステップ 12 例（本剤群 8 例及びプラセボ群 4 例））を

対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、ステップ1では本剤（第Ⅰ相製剤4 mg 錠）8 mg 又はプラセボを、ステップ2では本剤16 mg 又はプラセボを、1日1回就寝2時間前に経口投与し、投与期間は7日間と設定された。

総投与症例24例（プラセボ群、本剤8及び16 mg 群各8例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群及び本剤8及び16 mg 群とも100.0 %（8/8例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群87.5 %（7/8例）、8 mg 群100.0 %（8/8例）及び16 mg 群100.0 %（8/8例）に認められ、主な事象は、眠気（プラセボ群7例、8 mg 群8例及び16 mg 群8例）、平衡障害（プラセボ群1例、8 mg 群2例及び16 mg 群1例）及び倦怠（感）（プラセボ群1例、8 mg 群1例及び16 mg 群1例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤8又は16 mg を1日1回7日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 高用量の単回及び反復投与試験（5.3.3.1-3: CPH006<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数24例、各ステップ12例（本剤群8例及びプラセボ群4例））を対象に、本剤を単回及び反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、ステップ1では本剤（第Ⅰ相製剤1 mg 錠及び10 mg 錠）32 mg 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与、ステップ2では本剤32 mg 又はプラセボを1日1回7日間夕食3時間後に反復経口投与すると設定された。

総投与症例24例（各ステップともプラセボ群4例及び本剤群8例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、ステップ1でプラセボ群25.0 %（1/4例）及び本剤群87.5 %（7/8例）に認められ、ステップ2でプラセボ群100.0 %（4/4例）及び本剤群87.5 %（7/8例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、ステップ1でプラセボ群0.0 %（0/4例）及び本剤群75.0 %（6/8例）に、ステップ2でプラセボ群75.0 %（3/4例）及び本剤群87.5 %（7/8例）に認められ、主な事象は、両ステップともに眠気（ステップ1: プラセボ群0例及び本剤群4例、ステップ2: プラセボ群2例及び本剤群5例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図では、ステップ1の本剤群で上室性期外収縮1例が認められたが、因果関係は否定されており、その他に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤32 mg を単回又は1日1回7日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

5) 高齢者の単回投与薬物動態試験（5.3.3.3-1: CPH005<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康高齢男性及び健康成人男性（非高齢者）（目標症例数24例、各群12例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤16 mg 錠）16 mg を朝食摂取90分後に単回経口投与すると設定された。

総投与症例 24 例（高齢者群及び非高齢者群各 12 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、高齢者群 58.3 %（7/12 例）、非高齢者群 75.0 %（9/12 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、高齢者群 58.3 %（7/12 例）、非高齢者群 66.7 %（8/12 例）に認められた。主な事象は、眠気（高齢者群 4 例及び非高齢者群 7 例）及び頭痛（高齢者群 2 例及び非高齢者群 0 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、高齢者及び非高齢者に本剤 16 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

6) PSG 第 I 相試験（5.3.5.4-13: CPH003<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 12 例）を対象に、本剤の睡眠に及ぼす影響及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験（3 剤×3 期）が実施された。

用法・用量は、順応夜（入院 1 日目）ではプラセボを就寝 30 分前に単回経口投与し、二重盲検期（入院 2～4 日目）では、プラセボ、本剤（第 I 相製剤 8 mg 錠）8 又は 32 mg を 1 日 1 回就寝 30 分前に経口投与すると設定され、各投与期の休薬期間は 10 日間と設定された。

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象であり、このうち試験中に同意を撤回した 1 例を除外した 11 例が薬理学的データ解析対象であった。

主要評価項目である睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography: PSG）による睡眠潜時（Latency to Persistent Sleep: LPS）は下表のとおりであり、入院 2 及び 4 日目の睡眠潜時において、本剤のいずれの用量においてもプラセボ投与期と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

表 日本人健康成人における PSG による LPS（分）

| | | プラセボ | 8 mg | 32 mg | p 値 ^{a)} |
|---------|-------------------|---------------|---------------|--------------|-------------------|
| 入院 2 日目 | 平均値 ± 標準偏差 | 12.49 ± 10.86 | 7.79 ± 8.22 | 7.21 ± 6.58 | 0.2169 |
| | 最小二乗平均値 | 12.44 | 7.68 | 7.37 | |
| | p 値 ^{b)} | - | 0.1436 | 0.1210 | |
| 入院 4 日目 | 平均値 ± 標準偏差 | 11.27 ± 8.03 | 12.03 ± 11.18 | 10.64 ± 8.02 | 0.9497 |
| | 最小二乗平均値 | 11.39 | 11.84 | 10.72 | |
| | p 値 ^{b)} | - | 0.8989 | 0.8507 | |

a) 投与薬剤（投与量）及び投与期を要因とした分散分析

b) プラセボ群との対比較

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ投与時で 36.4 %（4/11 例）、8 mg 投与時で 50.0 %（6/12 例）及び 32 mg 投与時で 54.5 %（6/11 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ投与時 27.3 %（3/11 例）、8 mg 投与時 33.3 %（4/12 例）及び 32 mg 投与時 54.5 %（6/11 例）に認められた。主な事象は、眠気（プラセボ投与時 1 例、8 mg 投与時 3 例及び 32 mg 投与時 4 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）並びに心電図においては、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人に本剤 8 又は 32 mg を 1 日 1 回 3 日間投与したとき、PSG による LPS ではプラセボに対する統計学的な有意差は認められなかったが、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第 II 相試験

1) PSG による用量反応試験 (5.3.5.1-1: CCT001<20 年 月~20 年 月>)

慢性不眠症患者¹⁷⁾ (目標症例数 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験 (5 剤×5 期) が実施された。

用法・用量は、プラセボを 1 日 1 回就寝 30 分前に 2 日間経口投与し、その後、本剤 (申請製剤並びに第Ⅱ/Ⅲ相製剤 4 mg 錠、16 mg 錠及び 32 mg 錠) 4、8、16、32 mg 又はプラセボを、1 日 1 回就寝 30 分前に 2 日間経口投与すると設定された。各投与期の休薬期間は、5~12 日間と設定された。

総投与症例 65 例 (プラセボ投与 61 例、4 mg 投与 62 例、8 mg 投与 61 例、16 mg 投与 63 例及び 32 mg 投与 63 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における PSG による睡眠潜時 (LPS) は下表のとおりであり、本剤 8 及び 32 mg 群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意に短縮し (それぞれ $p=0.0204$ 及び $p=0.0065$ 、薬剤 (用量) 効果、時期効果、順序効果及び持ち越し効果を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル<Dunnett の多重比較>)、また、用量反応関係が認められた ($p=0.0046$ 、対比係数 (2, 1, 0, -1, -2) を用いた分散分析)。

表 PSG による LPS (各投与期 1 日目及び 2 日目の平均値) (FAS)

| | プラセボ | 4 mg | 8 mg | 16 mg | 32 mg | p 値 ^{a) c)} |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|
| 評価例数 | 61 | 62 | 61 | 63 | 63 | 0.0046 |
| LPS (分) | 36.03 ± 5.14 | 29.50 ± 3.26 | 22.52 ± 2.34 | 28.97 ± 3.51 | 24.99 ± 4.06 | |
| プラセボ群との差 | - | -6.53 | -13.51 | -7.06 | -11.04 | |
| p 値 ^{a) b)} | - | 0.2738 | 0.0204 | 0.2323 | 0.0065 | |

最小二乗平均 ± 標準誤差

- a) 薬剤 (用量) 効果、時期 (投与期) 効果、順序効果及び持ち越し効果を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル
- b) プラセボ投与期との対比較 (Dunnett の多重比較)
- c) 対比係数 (2, 1, 0, -1, -2) を用いた分散分析

副次評価項目である睡眠後調査表による自覚的睡眠潜時 (Subjective sleep latency: sSL) (分、最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、プラセボ群 51.65 ± 5.78、4 mg 群 52.32 ± 5.77、8 mg 群 40.02 ± 3.99、16 mg 群 45.50 ± 4.50、32 mg 群 48.98 ± 6.12 であり、いずれもプラセボ群との比較において、統計学的な有意差は認められず、用量反応関係は認められなかった ($p=0.1972$ 、対比係数 (2, 1, 0, -1, -2) を用いた分散分析)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 18.0 % (11/61 例)、4 mg 群 12.9 % (8/62 例)、8 mg 群 18.0 % (11/61 例)、16 mg 群 28.6 % (18/63 例) 及び 32 mg 群 27.0 % (17/63 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 8.2 % (5/61 例)、4 mg 群 8.1 % (5/62 例)、8 mg 群 11.5 % (7/61 例)、16 mg 群 23.8 % (15/63 例) 及び 32 mg 群 20.6 % (13/63 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (プラセボ群 2 例、4 mg 群 2 例、8 mg 群 3 例、16 mg 群 6 例及び 32 mg 群 8 例)、頭痛 NOS (プラセボ群 1 例、4 mg 群 0 例、8 mg 群 3 例、16 mg 群 4 例及び 32 mg 群 0 例)、倦怠感 (プラセボ群 1 例、4 mg 群 0 例、8 mg 群 1 例、16 mg 群 4 例及び 32 mg 群 1 例)、浮動性めまい (プラセボ群 0 例、4 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例、16 mg 群 0 例及び 32 mg 群 2 例) 等であった。

¹⁷⁾ DSM-IV により原発性不眠症と診断され、以下の基準を満たす患者。

- 1) 自覚的睡眠潜時が 30 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間未満で、日中に睡眠障害に伴った愁訴があり、これらの所見が 3 ヶ月以上持続している患者。
- 2) 2 夜連続の PSG スクリーニングにおいて、LPS が 2 夜平均で 20 分以上かついずれも 15 分以上であり、全覚醒時間が 2 夜平均で 60 分以上かついずれも 45 分以上である患者。
- 3) 平均的な就寝時刻が午後 8 時 30 分から午前 0 時の間である患者。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、PSG による LPS において本剤 4～32 mg で統計学的に有意な用量反応関係が認められ、安全性においても大きな問題は認められなかったと考えることを説明した。

(3) 第Ⅱ/Ⅲ試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002<20 年 月～20 年 月>)

慢性不眠症患者¹⁸⁾（目標症例数 1083 例、各群 361 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検証するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを 1 日 1 回就寝 30 分前に 7 日間経口投与し、その後二重盲検期として、1～14 日目まではプラセボ（L 群）、本剤（第Ⅱ/Ⅲ相製剤 4 mg 錠）4 mg（M 群）又は 8 mg（H 群）、15～28 日目まではそれぞれ、本剤 4 mg（L 群）、8 mg（M 群）又は 16 mg（H 群）を 1 日 1 回就寝 30 分前に経口投与すると設定された。

総投与症例 1143 例（L 群 383 例、M 群 375 例及び H 群 385 例）のうち、複数の医療機関で重複して症例登録された 13 例（L 群 3 例、M 群 3 例及び H 群 7 例）を除外した 1130 例（L 群 380 例、M 群 372 例及び H 群 378 例）が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における投与 1 週目（投与 1 日目から投与 7 日目の平均値）の自覚的睡眠潜時（sSL）は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤 8 mg 群との比較において、統計学的な有意差は認められなかった。また、探索的なプラセボ群と本剤 4 mg 群との比較において、統計学的な有意差は認められなかった。

表 投与 1 週目の sSL（分）（FAS）

| 投与群 | 評価例数 | sSL | | プラセボ群との差 ^{b)} | | |
|------|------|---------------|---------------|------------------------|---------------|-------------------|
| | | 観察期 | 投与 1 週目 | 差 | 95 %信頼区間 | p 値 ^{a)} |
| プラセボ | 380 | 79.86 ± 42.35 | 64.27 ± 37.18 | - | - | - |
| 4 mg | 372 | 83.28 ± 44.84 | 64.80 ± 42.51 | 0.16 | [-3.44, 3.76] | 0.9315 |
| 8 mg | 378 | 77.46 ± 44.30 | 59.51 ± 38.57 | -3.10 | [-6.68, 0.49] | 0.0905 |

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン値（投与 7 日前～投与 1 日前の平均値）

b) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、1～14 日目では L 群（プラセボ）28.2 %（107/380 例）、M 群（4 mg）26.1 %（97/372 例）及び H 群（8 mg）25.9 %（98/378 例）、15～28 日目では L 群（4 mg）27.0 %（100/370 例）、M 群（8 mg）23.8 %（86/361 例）及び H 群（16 mg）22.7 %（82/362 例）に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、L 群 2 例（化膿性胆管炎及び上腕骨骨折各 1 例）、M 群 2 例（ウイルス感染及びメニエール病各 1 例）、H 群 3 例（憩室炎、鼻咽頭の良性新生物及び交通事故各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、1～14 日目では L 群（プラセボ）7.1 %（27/380 例）、M 群（4 mg）8.1 %（30/372 例）及び H 群（8 mg）7.4 %（28/378 例）、15～28 日目では L 群（4 mg）7.0 %（26/370 例）、M 群（8 mg）2.8 %（10/361 例）及び H 群（16 mg）6.6 %（24/362 例）に認められ、主な事象は、1～14 日目では傾眠（L 群 6 例、M 群 11 例及び H 群 12 例）、頭痛（L 群 3 例、M 群 2 例及び H 群 4 例）等であり、15～28 日目では傾眠（L 群 7 例、M 群 2 例及び H 群 4

¹⁸⁾ DSM-IV により原発性不眠症と診断され、以下の基準を満たす患者。

一次選択基準（観察期開始時）：1) 日中に睡眠障害に伴った愁訴があり、これらの所見が 3 ヶ月以上持続している患者。

2) 自覚的睡眠潜時が 60 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間未満である患者。

3) 平均的な就寝時刻が午後 9 時から午前 1 時の間である患者。

二次選択基準（観察期終了時）：観察期において、3 夜以上で自覚的睡眠潜時が 45 分以上、就寝時刻の最大差が 2 時間以内の患者。

例)、頭痛 (L 群 2 例、M 群 0 例及び H 群 3 例)、血中トリグリセリド増加 (L 群 3 例、M 群 2 例及び H 群 0 例) 等であった。

バイタルサイン (体温、血圧及び脈拍数) 及び心電図には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、投与 1 週目の sSL において、本剤 4 mg、8 mg とともにプラセボに対する統計学的有意差は認められなかったが、本剤 8 mg ではプラセボと比較して sSL が短縮する傾向が認められ、安全性においては、大きな問題はないと考えることを説明した。

(4) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003<20 年 月~20 年 月>)

慢性不眠症患者¹⁹⁾ (目標症例数 880 例、各群 440 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを 1 日 1 回就寝 30 分前に 7 日間経口投与、その後二重盲検期として本剤 8 mg 又はプラセボを 1 日 1 回就寝 30 分前に経口投与すると設定され、投与期間は 14 日間と設定された。

総投与症例 987 例 (本剤群 495 例及びプラセボ群 492 例) のうち、複数の医療機関で重複して症例登録された 16 例 (本剤群 6 例及びプラセボ群 10 例) を除外した 971 例 (本剤群 489 例及びプラセボ群 482 例) が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における投与 1 週目 (投与 1 日目から投与 7 日目の平均値) の sSL は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は、-4.54 [-7.23, -1.85] であり、本剤群で統計学的に有意に短縮した ($p=0.0010$ 、ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析)。なお、副次評価項目である FAS における投与 2 週目の sSL は下表のとおりであり、本剤群及びプラセボ群の間では統計学的な差は認められなかった ($p=0.1093$ 、ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析)。

表 投与 1 週目及び投与 2 週目の sSL (分) (FAS)

| | | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群との差 ^{b)} [95 %信頼区間] | p 値 ^{b)} |
|---------|-------------------|---------------|---------------|--------------------------------------|-------------------|
| 観察期 | 評価例数 | 482 | 489 | | |
| | sSL ^{a)} | 77.42 ± 30.22 | 77.13 ± 30.81 | | |
| 投与 1 週目 | 評価例数 | 481 | 489 | -4.54 [-7.23, -1.85] | 0.0010 |
| | sSL | 65.77 ± 30.36 | 61.07 ± 30.65 | | |
| 投与 2 週目 | 評価例数 | 478 | 478 | -2.36 [-5.25, 0.53] | 0.1093 |
| | sSL | 59.62 ± 29.13 | 56.95 ± 31.37 | | |

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン値 (投与 7 日前~投与 1 日前の平均値)

b) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 26.4 % (129/489 例) 及びプラセボ群 20.5 % (99/482 例) に発現が認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象として、本剤群 1 例 (交通事故 1 例) に認められたが、因果関係は否定された。

¹⁹⁾ DSM-IV により原発性不眠症と診断され、以下の基準を満たす患者。

一次選択基準 (観察期開始時): 1) 日中に睡眠障害に伴った愁訴があり、これらの所見が 3 ヶ月以上持続している患者。

2) 自覚的睡眠潜時が 60 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間未満である患者。

3) 平均的な就寝時刻が午後 9 時から午前 1 時の間である患者。

二次選択基準 (観察期終了時): 1) 観察期において、就寝時刻の最大差が 2 時間以内、3 夜以上で自覚的睡眠潜時が 45 分以上の患者。

2) 観察期前期 3 日間の睡眠潜時の平均値と後期 3 日間の睡眠潜時の平均値の差が ± 30 分以内の患者。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 7.8 %（38/489 例）及びプラセボ群 7.1 %（34/482 例）に認められた。主な事象は、傾眠（本剤群 15 例及びプラセボ群 4 例）、頭痛（本剤群 3 例及びプラセボ群 3 例）、血中尿酸増加（本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例）、浮動性めまい及び倦怠感（本剤群 3 例及びプラセボ群 0 例）等であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）においては、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、慢性不眠症患者における本剤 8 mg のプラセボに対する優越性が検証され、安全性においても大きな問題はないと考えられることを説明した。

(5) 長期投与試験 (5.3.5.2-1.1: OCT002<20 年 月～20 年 月>)

第Ⅱ/Ⅲ試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) における投与終了後 4 週間以内の患者又は第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) において、投与終了後 3 ヶ月を超える患者及び第Ⅱ/Ⅲ試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) に参加歴のない慢性不眠症患者²⁰⁾（目標症例数 170 例）を対象に、本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討するために単盲検試験が実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを 1 日 1 回就寝 30 分前に 7 日間経口投与し、その後治療期として本剤 4 又は 8 mg を開始用量として、投与開始 4 週以降、効果不十分²¹⁾ 場合には 16 mg まで増量可能²²⁾ と設定された（忍容性に問題があれば、4 mg まで減量可能、4 mg で忍容性に問題があれば投与を中止すると設定された）。用法は 1 日 1 回就寝 30 分前に経口投与、投与期間は 24 週間と設定された。

総投与症例 191 例のうち、他の臨床試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) に参加していたことが判明した 1 例を除外した 190 例（開始用量 4 mg: 95 例、8 mg: 95 例）が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、7.92 ± 3.95 mg であり、最終評価時の投与量分布は、4 mg が 33.7 %（64/190 例）、8 mg が 50.5 %（96/190 例）、16 mg が 15.8 %（30/190 例）であった。

有効性評価項目である自覚的睡眠潜時（sSL）の推移は下表のとおりであった。

表 各評価時期における sSL（分）

| 評価時期 | 観察期 | 1 週 | 4 週 | 8 週 | 12 週 | 16 週 | 20 週 | 24 週 | 後観察期 |
|------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 例数 | 190 | 189 | 184 | 183 | 172 | 164 | 160 | 158 | 158 |
| sSL | 72.86 ± 50.41 | 58.42 ± 38.47 | 51.13 ± 33.49 | 47.88 ± 31.29 | 42.54 ± 30.12 | 40.43 ± 29.15 | 38.69 ± 29.95 | 38.70 ± 29.12 | 40.47 ± 29.90 |

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 77.4 %（147/190 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、2 例（腎盂腎炎及び滑膜炎各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

因果関係が否定されなかった有害事象は、11.6 %（22/190 例）に認められ、主な事象は γ-GTP 増加

²⁰⁾ 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) において投与終了後 3 ヶ月以上の患者又は第Ⅱ/Ⅲ試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) に参加していない患者については、DSM-IV により原発性不眠症と診断され、以下の基準を満たす患者。

一次選択基準（観察期開始時）：1) 日中に睡眠障害に伴った愁訴があり、これらの所見が 3 ヶ月以上持続している患者。

2) 自覚的睡眠潜時が 60 分以上、総睡眠時間が 6.5 時間未満である患者。

二次選択基準（観察期終了時）：観察期において、3 夜以上で自覚的睡眠潜時が 45 分以上の患者

²¹⁾ PGI (Patient Global Impression of Therapy) による改善が認められなかった場合。

²²⁾ 4 mg で効果不十分な場合は 8 mg に増量、8 mg で効果不十分な場合には 16 mg に増量することとした。

(4 例)、肝機能異常並びに傾眠 (各 3 例) 及び ALT (GPT) 増加 2 例等であった。

バイタルサイン (体温、血圧及び脈拍) 及び心電図には、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 16 mg までの 24 週間投与における有効性及び安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) の試験デザインについて

① 観察期における睡眠潜時に係る選択基準の妥当性について

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) における選択基準として、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) での規定に加え、「観察期前期 3 日間の睡眠潜時の平均値と後期 3 日間の睡眠潜時の平均値の差が±30 分以内」を設定した経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) における投与 1 週目の自覚的睡眠潜時 (sSL) (分、最小二乗平均値 ± 標準誤差) では、プラセボ群 64.50 ± 1.29 、本剤 4 mg 群 64.65 ± 1.31 、8 mg 群 61.40 ± 1.29 であり、4 mg 群及び 8 mg 群の sSL はプラセボ群と統計学的な有意差は認められなかったこと (4 mg 群: $p = 0.9315$ 、8 mg 群: $p = 0.0905$ 、ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析)、一方で、患者の背景因子 (年齢、性別、体容量指数 (Body Mass Index: BMI)、喫煙、アルコール摂取習慣、カフェイン摂取習慣、不眠症治療薬による前治療、罹病期間及び観察期の sSL の変動) 別のサブグループ解析の結果は下表のとおりであり、「非喫煙者又は過去に喫煙経験あり」、「アルコール摂取あり」、「カフェイン摂取経験なし」、「不眠症治療薬による前治療なし」、「罹病期間 1 年未満」及び「観察期における sSL の変動が小さい又は変動が正方向の患者」集団において、本剤 8 mg 群の effect size (プラセボとの差) が大きくなる傾向が認められたが、喫煙、アルコール及びカフェイン摂取の有無や前治療、罹病期間については、製造販売後にこれら背景因子を有する患者に対して本剤が投与される可能性があり、このような背景を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性について検討する必要があると考えたことから、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) ではこれらの因子に関して規定しなかったことを説明した。その上で申請者は、sSL については自覚的評価指標であることから、様々な要因により変動を受けることで、薬効評価が困難となる可能性があると考えられるが、観察期における sSL の変動が小さい又は変動が正方向の患者は、プラセボ効果を受けにくく、sSL の自己評価がある程度的確に実施でき、薬効を適切に評価できると考えたことを説明した。

表 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) における第 1 週の sSL に影響を及ぼす因子の検討

| | | 例数 | | 個別調整解析 ^{a)} | | 同時調整解析 ^{b)} | |
|-------|-------------|-------|--------|----------------------|-------|----------------------|-------|
| | | プラセボ群 | 8 mg 群 | 点推定値 | p 値 | 点推定値 | p 値 |
| 全集団 | | 380 | 378 | -3.10 | 0.091 | -7.30 | 0.045 |
| 年齢 | 65 歳以上 | 91 | 82 | -3.05 | 0.427 | -7.91 | 0.111 |
| | 65 歳未満 | 289 | 296 | -3.15 | 0.131 | -6.68 | 0.071 |
| 性別 | 女性 | 240 | 237 | -2.25 | 0.329 | -6.27 | 0.122 |
| | 男性 | 140 | 141 | -4.51 | 0.133 | -8.33 | 0.056 |
| BMI | 23 以上 | 160 | 165 | -3.03 | 0.278 | -6.28 | 0.130 |
| | 20 以上 23 未満 | 121 | 123 | -2.64 | 0.415 | -6.73 | 0.126 |
| | 20 未満 | 99 | 90 | -3.67 | 0.318 | -8.89 | 0.078 |
| 喫煙歴 | 非喫煙 | 215 | 177 | -4.24 | 0.096 | -8.89 | 0.036 |
| | 過去に喫煙経験あり | 56 | 65 | -6.34 | 0.166 | -9.13 | 0.085 |
| | 現在喫煙 | 109 | 136 | -0.37 | 0.909 | -3.88 | 0.401 |
| アルコール | なし | 307 | 313 | -2.75 | 0.175 | -5.69 | 0.113 |
| | あり | 73 | 65 | -4.98 | 0.246 | -8.90 | 0.079 |
| カフェイン | なし | 81 | 83 | -5.08 | 0.195 | -8.45 | 0.083 |

| | | 例数 | | 個別調整解析 ^{a)} | | 同時調整解析 ^{b)} | |
|--------------|---------|-------|--------|----------------------|-------|----------------------|-------|
| | | プラセボ群 | 8 mg 群 | 点推定値 | p 値 | 点推定値 | p 値 |
| 前治療薬 | あり | 299 | 295 | -2.59 | 0.210 | -6.15 | 0.086 |
| | なし | 231 | 230 | -5.37 | 0.022 | -9.99 | 0.009 |
| | 非 BZD | 39 | 31 | -2.29 | 0.705 | -8.72 | 0.188 |
| | BZD | 110 | 117 | 1.76 | 0.599 | -3.18 | 0.464 |
| 罹病期間 | 1 年未満 | 89 | 102 | -7.91 | 0.030 | -10.41 | 0.031 |
| | 1 年以上 | 291 | 276 | -1.53 | 0.468 | -4.19 | 0.244 |
| 観察期の sSL の変動 | 5 分以上 | 99 | 114 | -5.87 | 0.089 | -10.38 | 0.028 |
| | -15～5 分 | 124 | 120 | -4.12 | 0.200 | -7.59 | 0.095 |
| | -15 分未満 | 157 | 144 | -0.43 | 0.883 | -3.92 | 0.353 |

a) ベースライン値、個別の背景因子、薬剤群、個別の背景因子と薬剤群の交互作用を要因とした共分散分析

b) ベースライン値、すべての背景因子、薬剤群、それぞれの背景因子と薬剤群の交互作用すべてを要因とした共分散分析

以上を踏まえ申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）の結果から合致する症例の割合を算定したところ、観察期の sSL の変動が 15 分以上短縮した症例は全体の 40 %、30 分以上短縮した症例は全体の 20 %であったこと、観察期の sSL の変動幅が 30 分未満及び 30 分以上の患者におけるサブグループ解析を行った結果は下表のとおりであり、観察期の sSL の変動が-30 分以上 30 分未満の患者で本剤の有効性が示唆されたことから、実施可能性を考慮して第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）では、観察期の sSL の変動が± 30 分以内の患者を対象として実施することが適切と判断したことを説明した。

表 第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）における観察期の sSL の変動による影響

| 観察期 sSL の変動 | 評価時期 | プラセボ群 | 8 mg 群 | プラセボ群との差 [95 %信頼区間] | p 値 |
|-------------------------|---------|---------------------|---------------------|------------------------|--------|
| -30 分以上 30 分未満 | 観察期 | 69.53 ± 1.94 (267) | 65.10 ± 1.97 (258) | - | - |
| | 投与 1 週後 | 60.53 ± 1.26 (267) | 54.85 ± 1.29 (258) | -5.68 [-9.23, -2.14] | 0.0017 |
| | 投与 2 週後 | 54.48 ± 1.26 (265) | 50.30 ± 1.30 (252) | -4.17 [-7.72, -0.62] | 0.0213 |
| -30 分未満 又は 30 分以上 | 観察期 | 104.28 ± 5.31 (113) | 104.03 ± 5.15 (120) | - | - |
| | 投与 1 週後 | 73.59 ± 3.10 (113) | 77.11 ± 3.01 (120) | 3.52 [-5.00, 12.01] | 0.4158 |
| | 投与 2 週後 | 65.95 ± 3.29 (113) | 74.40 ± 2.25 (116) | 8.46 [-0.64, 17.55] | 0.068 |

最小二乗平均 ± 標準誤差（評価例数）

ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

② 主要評価項目及び評価時期の設定について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）の主要評価項目として、sSL を設定した理由及びその評価時期を 1 週間としたことの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤はその作用機序より睡眠誘導に寄与すると考えられることから（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験の概要」の項参照）、主として睡眠潜時の短縮について評価を実施したことを説明し、睡眠潜時の評価方法としては、客観的評価である PSG による LPS と、自覚的評価である睡眠調査表による sSL があり、sSL と比較して PSG による LPS は感度が高いと考えられるものの、PSG は煩雑であり、大規模試験への適用が困難であること、米国の睡眠薬の臨床評価ガイドライン（Prien RF and Robinson DS editors, *Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs -Principles and Guidelines- In association with the NIMH and the ACNP*, Raven Press, 579-592, 1994）では、用量反応試験では感度のよい PSG パラメータを用い、検証的試験では多数例での評価が可能である自覚的パラメータを用いることが推奨されていることから、国内臨床試験での主要評価項目においても、用量反応試験（5.3.5.1-1: CCT001）では PSG による LPS を、第Ⅱ/Ⅲ試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）では睡眠調査票による sSL を設定したことを説明した。

また申請者は、国内の睡眠薬の臨床評価ガイドライン（「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（昭和 63 年 7 月 18 日付薬審 I 第 18 号 厚生省薬務局審査第一課長通知））において、投与期間として少なくとも 2 週間以上とされていること、米国の睡眠薬の臨床評価ガイドライン（Prien RF and Robinson DS editors, *Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs -Principles and Guidelines- In association*

with the NIMH and the ACNP, Raven Press, 579-592, 1994) では、短期間の評価は 1~2 週間とされていることから、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) では、評価期間を 2 週間としたが、睡眠潜時の短縮には速やかな効果の発現が臨床的に重要であり、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) において、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) の選択基準と同様の患者集団 (観察期の sSL が -30 分以上 30 分未満) におけるサブグループ解析結果は下表のとおりであり、投与 1 週後から sSL にプラセボとの間に統計学的な有意差が認められていることから、投与後 1 週間を主要評価項目の評価時期と設定したことを説明した。

表 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) における観察期の sSL が -30 分以上 30 分未満の患者での sSL

| | プラセボ群 | 4 mg 群 | 8 mg 群 | プラセボ群との差 [95 %信頼区間] p 値 ^{a)} | |
|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--|--------------------------------|
| | | | | 4 mg 群 | 8 mg 群 |
| 観察期 | 69.53 ± 1.94 (267) | 73.79 ± 1.95 (265) | 65.10 ± 1.97 (258) | - | - |
| 投与 1 週後 | 60.53 ± 1.26 (267) | 58.00 ± 1.27 (265) | 54.85 ± 1.29 (258) | -2.53 [-6.05, 0.99] 0.1592 | -5.68 [-9.23, -2.14] 0.0017 |
| 投与 2 週後 | 54.48 ± 1.26 (265) | 51.20 ± 1.27 (261) | 50.30 ± 1.30 (252) | -3.28 [-6.79, 0.24] 0.0674 | -4.17 [-7.72, -0.62] 0.0213 |

最小二乗平均 ± 標準誤差 (評価例数)

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

③ 用量設定について

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) において、本剤の投与量として 8 mg のみを設定した経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、有効性評価指標として PSG による LPS を用いた第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: CCT001) において、本剤 8 mg 以上における本剤の有効性が示唆されたことから、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) では 1 週目にプラセボ、4 mg 及び 8 mg の比較を行うこととし、診療実態における使用方法を考慮して、3 週目以降は漸増により最大で 16 mg を投与するデザインとしたが、投与 1 週目の sSL において 4 mg 群では有効性が示されなかったこと、投与 2 週目から投与 3 週目の sSL 変化量は下表のとおりであり、4 mg から 8 mg (M 群) 及び 8 mg から 16 mg (H 群) に増量した場合の sSL の変化量は、プラセボから 4 mg (L 群) に切り替えた際の変化量を上回るものではなかったことから、8 mg から 16 mg に増量しても十分な効果は得られないと考えたことを説明した。以上を踏まえて申請者は、本剤の至適用量は 8 mg と判断し、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) における本剤群の用量を 8 mg と設定したことを説明した。

表 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) 投与 2 及び 3 週目の sSL (FAS)

| | | L 群 | M 群 | H 群 |
|----------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|
| 第 2 週 (増量前) | 投与薬剤 | プラセボ | 4 mg | 8 mg |
| | 評価例数 | 378 | 364 | 368 |
| | sSL (分) ^{a)} | 57.9 ± 1.33 | 57.9 ± 1.35 | 57.5 ± 1.35 |
| 第 3 週 (増量後) | 投与薬剤 | 4 mg | 8 mg | 16 mg |
| | 評価例数 | 370 | 361 | 362 |
| | sSL (分) ^{a)} | 51.5 ± 1.39 | 53.9 ± 1.41 | 52.4 ± 1.40 |
| 第 3 週 - 第 2 週 | sSL (分) | -5.99 ± 1.22 | -3.79 ± 1.23 | -4.79 ± 1.23 |

最小二乗平均値 ± 標準誤差

ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

a) 投与 2 週目は投与 8 日目から 14 日目まで、投与 3 週目は投与 15 日目から 21 日目までの平均値

機構は、以上の①~③の検討を踏まえて計画された第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) の試験デザインに大きな問題はないと考える (なお、得られた結果の解釈については、「2) 本剤の睡眠潜時に対する有効性について」の項参照)。

2) 本剤の睡眠潜時に対する有効性について

① sSL と LPS の改善効果の臨床的意義及び本剤の至適用量について

機構は、本剤の薬効評価における自覚的睡眠潜時（sSL）と睡眠潜時（LPS）の関係について説明するとともに、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）における sSL の本剤とプラセボとの差（effect size）を考慮した上で本剤の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既存の不眠症治療薬（BZD 及び非 BZD）のような GABA_A 受容体作動薬では、睡眠中枢を賦活化することによる睡眠促進作用に加えて、抗不安作用や筋弛緩作用等を有することにより、LPS よりも自覚的な評価指標である sSL の effect size が大きくなる傾向があるが、本剤のようなメラトニン受容体作動薬ではそのような作用が少なく、睡眠促進作用のみを有することから、sSL の effect size は LPS と同等又は小さくなる傾向があると考えられることを説明し、Buscemi らの報告（Buscemi N et al, *General Internal Medicine*, 22: 1335-1350, 2007）では、BZD 及び非 BZD のメタアナリシスによる LPS 及び sSL の effect size とその 95 %信頼区間（分）は、BZD でそれぞれ-10.02 [-16.60, -3.44] 及び-19.56 [-23.87, -15.25]、非 BZD でそれぞれ-12.83 [-16.87, -8.80] 及び-17.00 [-20.01, -13.99] と報告されていること、ゾピクロンを対照とした海外臨床試験（5.3.5.4-7: EC301）における睡眠検査室での sSL と LPS の effect size を比較した結果は下表のとおりであり、本剤では LPS と比較して sSL の effect size が大きくなることはなかったが、GABA_A 受容体作動薬では、LPS と比較して sSL の effect size が大きくなる傾向が認められたことから、異なる作用機序を有する薬剤間で effect size を比較することは困難であると考えられることを説明した。

表 本剤及びゾピクロンの LPS 及び sSL の effect size（分）（5.3.5.4-7: EC301 試験）

| 投与群 | 評価時期 | LPS | sSL |
|-------|-----------|-----------------------|------------------------|
| 本剤 | 第 1-2 夜 | -9.71 [-18.51, -0.90] | -8.29 [-17.56, 0.98] |
| | 第 27-28 夜 | -1.94 [-10.54, 6.66] | 4.10 [-6.94, 15.13] |
| ゾピクロン | 第 1-2 夜 | -6.10 [-14.84, 2.65] | -17.78 [-26.94, -8.62] |
| | 第 27-28 夜 | 5.93 [-2.62, 14.47] | -8.08 [-18.98, 2.83] |

[] 内は 95 %信頼区間

その上で申請者は、ゾルピデムの LPS による effect size は-28～-1.1 分（Roth T et al, *Sleep*, 18: 246-251, 1995、Walsh JK et al, *J Clin Psychopharmacol*, 10: 184-189, 1990、Scharf MB et al, *J Clin Psychiatry*, 52: 77-83, 1991）、エスゾピクロンの LPS による effect size は-19.5～-6.2 分（Lunesta: *Summary Basis of Approval (NDA21-476)*）と報告されているが、本剤 8 mg の LPS による effect size は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: CCT001）で-13.15 分、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-7: TL005、参考 5.3.5.1-9: TL021 及び 5.3.5.1-4: EC302）で-13.5～-15.3 分であり、本剤 8 mg 及び既存薬の effect size は同程度であると考えられることを説明し、これまでに報告されている GABA_A 受容体作動薬による sSL の短縮効果と比較すると、本剤による sSL の短縮効果の effect size は小さいものの、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）においてプラセボに対する本剤 8 mg の優越性が検証されており、LPS では既存の不眠症治療薬と同程度の短縮が認められていること、GABA_A 受容体作動薬における sSL の短縮には、抗不安作用及び筋弛緩作用等が寄与しており、これらの作用が反跳性不眠、依存症、転倒、ふらつき及び退薬症状等を誘引する可能性があることを勘案すると、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において認められた sSL の本剤とプラセボとの差に臨床的意義はあると考えることを説明した。

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において認められた群間差が十分な臨床的意義を持っているか否かについては、必ずしも明確になっていないと考えるが、第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: CCT001）において LPS では既存の不眠症治療薬と同程度の効果が認められており、sSL を主要評価項目として実施された第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）でプラセボに対する優越性が検証されていることを踏まえると、本試験結果をもって、本剤 8 mg における有効性は示されていると判断し、安全性についても特段大きな問題は認められていないことから、本剤の臨床推奨用量を 8 mg と設定することに大きな問題

はないと考える。なお、本剤の薬理学的作用機序は、既存の不眠症治療薬とは異なっており、抗不安作用及び筋弛緩作用等が sSL の評価に加味されるという申請者の主張についても、その可能性は否定できないと考えられることから、抗不安作用及び筋弛緩作用を有しない不眠症治療薬において、どの程度 sSL が改善した場合に臨床的意義があるかについては、今後も検討を続けていく必要があると考える。

② 本剤の長期使用における有効性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）における本剤 8 mg とプラセボとの比較において、投与 1 週目では、統計学的な有意差が認められたが、投与 2 週目では、sSL の群間差が小さくなり、統計学的な有意差が認められなかった要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、第 1 週で認められたプラセボ群と本剤群の sSL の差（-4.54 分）が、第 2 週では-2.36 分に短縮したが、海外臨床試験試験（参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020 及び参考 5.3.5.1-12: TL069）においては、下表のとおり、第 1 週で示されたプラセボとの差は第 2 週以降に特に低下する傾向は認められていないことを説明した。

表 国内外の臨床試験における sSL の経時推移（分）（FAS）

| | | 評価時期 | プラセボ群 | 本剤 8 mg 群 | プラセボ群との差 [95 %信頼区間] | p 値 ^{a,b)} |
|----|--------|---------|--------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
| 国内 | CCT003 | ベースライン | 77.42 ± 1.39 (482) | 77.13 ± 1.38 (489) | - | - |
| | | 投与 1 週目 | 65.69 ± 0.97 (481) | 61.15 ± 0.97 (489) | -4.54 [-7.23, -1.85] | 0.0010 |
| | | 投与 2 週目 | 59.47 ± 1.04 (478) | 57.11 ± 1.04 (478) | -2.36 [-5.25, 0.53] | 0.1093 |
| 海外 | TL021 | ベースライン | 74.7 ± 3.66 (131) | 71.4 ± 3.58 (139) | - | - |
| | | 投与 1 週目 | 64.3 ± 2.38 (131) | 62.9 ± 2.34 (138) | -1.4 [-7.8, 5.0] | 0.665 |
| | | 投与 3 週目 | 61.8 ± 2.36 (131) | 56.6 ± 2.32 (138) | -5.2 [-11.6, 1.1] | 0.104 |
| | TL020 | ベースライン | 85.5 ± 2.99 (287) | 85.2 ± 3.03 (277) | - | - |
| | | 投与 1 週目 | 74.4 ± 2.17 (283) | 74.8 ± 2.20 (270) | 0.4 [-5.5, 6.3] | 0.888 |
| | | 投与 2 週目 | 71.4 ± 2.10 (284) | 69.4 ± 2.14 (270) | -2.1 [-7.8, 3.7] | 0.481 |
| | | 投与 3 週目 | 70.7 ± 2.14 (284) | 69.5 ± 2.18 (270) | -1.3 [-7.1, 4.6] | 0.668 |
| | TL069 | ベースライン | 83.8 ± 2.1 (274) | 84.8 ± 2.1 (272) | - | - |
| | | 投与 1 週目 | 73.1 ± 1.8 (270) | 69.0 ± 1.8 (261) | -4.1 [-8.9, 0.6] | 0.088 |
| | | 投与 2 週目 | 71.0 ± 1.8 (271) | 68.2 ± 1.8 (262) | -2.8 [-7.6, 2.0] | 0.258 |
| | | 投与 3 週目 | 71.8 ± 1.9 (271) | 66.9 ± 1.9 (262) | -4.9 [-10.0, 0.2] | 0.060 |

最小二乗平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析（CCT003、TL020）

b) ベースライン値を共変量、薬剤群、施設を要因とした共分散分析（TL021、TL069）

また申請者は、国内外で異なる傾向が認められた要因として、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020 及び参考 5.3.5.1-12: TL069）のプラセボ群におけるベースラインからの変化率は、投与 1 週で-13.9～-12.8 %、投与 2 又は 3 週目で-17.3～-14.3 %であり、投与 1 週目ではほぼ定常状態に達していると考えられたのに対し、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）では、投与 1 及び 2 週目でそれぞれ-15.2 及び-23.2 %であり、プラセボ群の sSL は投与 2 週目においても短縮が認められたことから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において投与 2 週目の sSL にプラセボ群との統計学的な有意差が認められなかった要因として、プラセボ効果の国内外の違いが影響したと考えられることを説明した。

その上で申請者は、国内外で異なるプラセボ効果が認められた要因を検討するため、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）及び海外臨床試験（参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020 及び参考 5.3.5.1-12: TL069）の患者背景（性別、年齢、BMI、喫煙習慣の有無、飲酒習慣の有無、カフェイン摂取習慣の有無、罹病期間、BZD の前治療の有無及びベースラインの sSL）を比較したこと、その結果、海外臨床試験に組み入れられた患者では、BMI がやや高く、飲酒習慣及び喫煙習慣のある患者の割合が高くなっていたことから、これらの因子について国内外の臨床試験のプラセボ群での sSL 変化量について個別調整解析及び同時調整解析を実施したが、sSL 変化量に一定の傾向は認められなかったこ

とから、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）で投与2週目におけるプラセボ群のsSL変化量が、海外臨床試験（参考5.3.5.1-9: TL021、参考5.3.5.1-10: TL020及び参考5.3.5.1-12: TL069）と比較して大きかったことの要因は明確にはならなかったことを説明した。

機構は、本剤を1週間以上投与することの臨床的意義及び本剤の有効性の持続期間について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）における患者背景因子（年齢、性別、BMI、喫煙、アルコール摂取の有無、カフェイン摂取の有無、罹病期間、観察期におけるsSLの変動、自己評価式抑うつ性尺度（Zung Self-Rating Depression Scale: SDS）²³⁾、コンプライアンス²⁴⁾）を用いて、投与1及び2週目のsSLのeffect size（本剤とプラセボとの差）に影響を及ぼす因子について検討した結果は下表のとおりであり、「現在喫煙」、「観察期のsSLの変動が-30～0分」及び「コンプライアンス良好」のサブグループで投与1及び2週目のeffect sizeが近似し、その他の集団では投与1週目と比較して投与2週目ではeffect sizeが小さくなっていたことから、これらの因子がsSLに影響する可能性があると考えられることを説明した。

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）における部分集団でのsSLのeffect size

| | | 第1週 | | | | 第2週 | | | |
|------------|-------------------|------|-----|----------------------|----------------------|------|-----|----------------------|----------------------|
| | | 例数 | | 個別調整解析 ^{a)} | 同時調整解析 ^{b)} | 例数 | | 個別調整解析 ^{a)} | 同時調整解析 ^{b)} |
| | | プラセボ | 本剤 | 点推定値 (p値) | 点推定値 (p値) | プラセボ | 本剤 | 点推定値 (p値) | 点推定値 (p値) |
| 全集団 | | 481 | 489 | -4.54 (0.001) | -2.82 (0.547) | 478 | 478 | -2.36 (0.109) | -0.27 (0.956) |
| 年齢 | 65歳以上 | 27 | 30 | -0.28 (0.961) | -1.06 (0.878) | 27 | 29 | 0.49 (0.935) | 0.40 (0.957) |
| | 65歳未満 | 454 | 459 | -4.79 (0.001) | -4.59 (0.230) | 451 | 449 | -2.52 (0.097) | -0.94 (0.817) |
| 性別 | 女性 | 304 | 307 | -5.81 (0.001) | -3.72 (0.450) | 302 | 300 | -2.62 (0.159) | 0.63 (0.905) |
| | 男性 | 177 | 182 | -2.36 (0.295) | -1.92 (0.697) | 176 | 178 | -1.94 (0.422) | -1.17 (0.823) |
| BMI | 23以上 | 158 | 156 | -0.90 (0.709) | 0.60 (0.904) | 156 | 152 | 0.88 (0.735) | 3.47 (0.514) |
| | 20以上23未満 | 177 | 192 | -6.23 (0.005) | -4.51 (0.364) | 176 | 189 | -4.55 (0.057) | -2.72 (0.607) |
| | 20未満 | 146 | 141 | -6.28 (0.013) | -4.55 (0.394) | 146 | 137 | -3.02 (0.265) | -1.57 (0.783) |
| 喫煙歴 | 非喫煙 ^{c)} | 450 | 453 | -4.11 (0.004) | 0.99 (0.801) | 447 | 443 | -1.87 (0.221) | 4.06 (0.331) |
| | 喫煙 | 31 | 36 | -10.97 (0.036) | -6.63 (0.315) | 31 | 35 | -9.88 (0.078) | -4.61 (0.513) |
| アルコール | なし | 446 | 460 | -4.89 (0.001) | -4.93 (0.237) | 443 | 449 | -2.91 (0.057) | -4.35 (0.328) |
| | あり | 35 | 29 | 0.41 (0.939) | -0.72 (0.913) | 35 | 29 | 5.13 (0.370) | 3.80 (0.583) |
| カフェイン | なし | 164 | 180 | -2.39 (0.301) | -1.03 (0.840) | 162 | 177 | -1.54 (0.534) | 0.91 (0.867) |
| | あり | 317 | 309 | -5.69 (0.001) | -4.61 (0.325) | 316 | 301 | -2.83 (0.123) | -1.46 (0.770) |
| 罹病期間 | 1年未満 | 231 | 240 | -2.14 (0.278) | -1.10 (0.828) | 229 | 230 | 0.60 (0.776) | 2.16 (0.686) |
| | 1年以上 | 250 | 249 | -6.77 (<0.001) | -4.55 (0.338) | 249 | 248 | -5.09 (0.013) | -2.71 (0.592) |
| 観察期のsSLの変動 | 0～30分 | 214 | 217 | -6.72 (0.001) | -5.10 (0.308) | 213 | 214 | -1.92 (0.382) | -0.39 (0.942) |
| | -30～0分 | 267 | 272 | -2.79 (0.129) | -0.54 (0.910) | 265 | 264 | -2.73 (0.168) | -0.16 (0.976) |
| SDS | 38以下 | 237 | 233 | -7.28 (<0.001) | -6.91 (0.149) | 235 | 229 | -5.07 (0.016) | -4.39 (0.390) |
| | 39～47 | 189 | 188 | -2.40 (0.274) | -1.35 (0.784) | 188 | 183 | -0.91 (0.699) | 0.23 (0.964) |
| | 48以上 | 55 | 68 | -1.06 (0.784) | -0.21 (0.971) | 55 | 66 | 3.18 (0.443) | 3.34 (0.596) |
| コンプライアンス | 良好 | 245 | 260 | -4.75 (0.013) | -2.80 (0.563) | 245 | 260 | -4.35 (0.032) | -2.23 (0.665) |
| | 不良 | 236 | 229 | -4.32 (0.030) | -2.85 (0.564) | 233 | 218 | 0.03 (0.989) | 1.69 (0.749) |

a) ベースライン値、個別の背景因子、薬剤群、個別の背景因子と薬剤群の交互作用を要因とした共分散分析

b) ベースライン値、すべての背景因子、薬剤群、それぞれの背景因子と薬剤群の交互作用すべてを要因とした共分散分析

c) 過去に喫煙していた患者を含む

その上で申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、コンプライアンス²⁴⁾が良好であった患者におけるsSLの推移は下表のとおりであり、投与2週目においても本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ、本剤8mgの有効性が持続していたことを説明した。また申請者は、2週目の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子として同定された他の因子に関して、喫煙の有無に

²³⁾ 20項目からなる抑うつ症状の評価尺度（20～80点）であり、点数が高いほど抑うつ性が高い。

²⁴⁾ 良好: 二重盲検期を通じて治験薬を服用し、かつ睡眠調査票を起床後60分以内に記載している患者。不良: 「良好」以外の患者。

については、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において喫煙者は少数例のため厳密な評価は困難であり、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）においては、喫煙者でのみ有効性が維持されることはなかったこと、観察期の sSL の変動については、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、中央値である-5 分以上又は-5 分未満によるサブグループ解析を行った結果、各集団で有効性の持続に関して大きな差異は認められなかったことから、有効性に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）においてコンプライアンスが良好な患者における sSL（分）

| | プラセボ群 | 本剤群 | 群間差 ^{a)} [95 %信頼区間] | p 値 ^{b)} |
|---------|--------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------|
| 観察期 | 76.37 ± 1.92 (245) | 76.76 ± 1.87 (260) | - | - |
| 投与 1 週目 | 65.35 ± 1.35 (245) | 60.58 ± 1.31 (260) | -4.77 [-8.46, -1.08] | 0.0114 |
| 投与 2 週目 | 58.96 ± 1.42 (245) | 54.60 ± 1.38 (260) | -4.36 [-8.24, -0.47] | 0.0279 |
| 後観察期 | 55.95 ± 1.34 (245) | 53.69 ± 1.30 (258) | -2.26 [-5.92, 1.41] | 0.2276 |

最小二乗平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) 本剤群-プラセボ群の sSL、b) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

以上を踏まえ申請者は、「コンプライアンス良好な患者」とは、不眠症の治療や治験に対する意識が高い患者と考えられ、日常診療下では医師等の医療従事者から、生活習慣の自己管理を促す指導を行い、それを遵守することで、本剤の有効性を維持させることは可能と考えられることから、添付文書の「重要な基本的注意」の項で、患者に対して生活習慣に関する指導を行うとともに、定期的に継続投与の必要性を確認することを記載することで、本剤の投与期間を制限する必要はないと考えることを説明した。

なお申請者は、本剤の長期投与時の有効性について、国内長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）において、本剤 8 mg のみが投与された患者における sSL の経時推移及び海外臨床試験（5.3.5.1-4: EC302）において、本剤 8 mg 又はプラセボを 6 ヶ月間投与した患者における LPS 及び sSL の経時推移は下表のとおりであり、国内外の臨床試験ともに投与 6 ヶ月後まで本剤の有効性は持続していると考えられたことを併せて説明した。

表 LPS 及び sSL の推移（分）（国内: 5.3.5.2-1.1: OCT002、海外: 5.3.5.1-4: EC302、OC）

| | 国内 | | 海外 | | | | |
|------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| | sSL | | | | LPS | | |
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | p 値 ^{a)} | プラセボ群 | 本剤群 | p 値 ^{a)} |
| 観察期 | 70.51 ± 47.58 (74) | 78.53 ± 43.01 (223) | 79.76 ± 40.83 (224) | - | 69.53 ± 42.52 (222) | 70.75 ± 41.44 (225) | - |
| 1 週 | 54.35 ± 37.32 (74) | 64.19 ± 41.30 (220) | 51.74 ± 34.49 (221) | <0.001 | 46.47 ± 36.88 (222) | 32.25 ± 29.52 (224) | <0.001 |
| 4 週（1 ヶ月） | 43.04 ± 27.64 (70) | 57.47 ± 39.63 (208) | 48.60 ± 35.15 (210) | 0.006 | 38.32 ± 34.45 (208) | 30.71 ± 30.07 (212) | 0.008 |
| 12 週（3 ヶ月） | 37.42 ± 27.34 (66) | 54.81 ± 45.09 (190) | 48.96 ± 42.03 (191) | 0.165 | 36.26 ± 30.51 (193) | 31.15 ± 33.56 (195) | 0.097 |
| 20 週（5 ヶ月） | 33.81 ± 24.30 (61) | 53.24 ± 38.31 (185) | 43.58 ± 33.98 (172) | 0.010 | 39.06 ± 39.83 (186) | 30.63 ± 32.01 (175) | 0.022 |
| 24 週（6 ヶ月） | 38.83 ± 29.11 (60) | 51.88 ± 39.56 (179) | 44.73 ± 37.76 (164) | 0.073 | 38.96 ± 41.05 (182) | 28.44 ± 25.65 (168) | 0.003 |

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）での sSL について、主要評価として設定されていた投与 1 週目では、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められているものの、副次評価であった投与 2 週目では群間差が小さく、統計学的な有意差は認められていないことから、本剤の日本人患者における効果の持続性については、明確になっていないものとする。一方で、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-4: EC302）では、本剤の 6 ヶ月までの効果持続が確認されていること、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、「コンプライアンス良好な患者」では本剤の有効性が投与 2 週目においても示唆されていること、国内長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）は非盲検試験であるため、その結果については慎重に解釈する必要があるが、本剤の効果の持続性を否定するものではないと考えられること、安全性の観点からは、本剤を長期投与した際に現時点で特に懸念される有害事象等は認められていないこと（「(3) 本剤の安全性について」の項参照）等を踏まえると、本剤を漫然

と投与することは避けるべきであるが、本剤の効果が確認された患者に対し、適切に指導しながら本剤の投与を継続するという選択はベネフィットとリスクのバランスを考慮した上で許容されうるものとする。したがって機構は、添付文書において、本剤投与後には、有効性及び安全性を継続的に観察し、漫然とした投与を避け、患者に対しても、生活習慣の改善するよう指導を行う旨を注意喚起することが適切であり、そのような注意喚起を行うことで、本剤の投与期間を限定する必要はないと考えるが、具体的な注意喚起の記載等については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい（「(5) 本剤の不眠症治療における位置付けと適正使用について」の項参照）。

3) 本剤の睡眠潜時以外の睡眠パラメータへの影響について

機構は、本剤の睡眠パラメータに及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、睡眠調査票により評価された総睡眠時間及び中途覚醒回数は下表のとおりであり、投与 1 週目の総睡眠時間について、プラセボ群と比較して、本剤群で統計学的に有意な延長が認められたが、投与 2 週目では統計学的な有意差は認められなかったこと、中途覚醒回数については投与 1 週目では統計学的な有意差は認められなかったものの、投与 2 週目ではプラセボ群と比較して、統計学的に有意な減少が認められたことを説明した。

表 総睡眠時間及び中途覚醒回数に対する本剤の影響（5.3.5.1-3.1: CCT003）

| | | プラセボ群 | 本剤群 | 群間差 ^{a)} [95 %信頼区間] | p 値 ^{b)} |
|---------------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|
| 総睡眠時間 (時間) | 観察期 | 5.24 ± 0.04 (482) | 5.29 ± 0.04 (489) | - | - |
| | 投与 1 週目 | 5.56 ± 0.02 (481) | 5.63 ± 0.02 (489) | 0.07 [0.00, 0.13] | 0.0484 |
| | 投与 2 週目 | 5.69 ± 0.03 (478) | 5.74 ± 0.03 (478) | 0.04 [-0.03, 0.12] | 0.2378 |
| | 後観察期 | 5.78 ± 0.03 (471) | 5.82 ± 0.03 (475) | 0.04 [-0.05, 0.12] | 0.3832 |
| 中途覚醒回数 (回) | 観察期 | 1.31 ± 0.04 (482) | 1.34 ± 0.04 (489) | - | - |
| | 投与 1 週目 | 1.13 ± 0.02 (481) | 1.09 ± 0.02 (489) | -0.04 [-0.11, 0.03] | 0.2592 |
| | 投与 2 週目 | 1.07 ± 0.02 (478) | 1.00 ± 0.02 (478) | -0.07 [-0.14, -0.00] | 0.0469 |
| | 後観察期 | 1.02 ± 0.02 (471) | 0.95 ± 0.02 (475) | -0.07 [-0.14, -0.00] | 0.0379 |

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) 本剤群-プラセボ群の sSL

b) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

また申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: CCT001）における PSG による各睡眠パラメータは下表のとおりであり、総睡眠時間、睡眠効率及び中途覚醒時間について、用量反応関係は認められなかったこと、中途覚醒回数については統計学的に有意な用量反応関係が認められたが、本剤各投与期ともプラセボ投与期との間に統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: CCT001）における睡眠構築について、REM の割合に用量反応関係は認められなかったこと、Stage 1、Stage 2 及び Stage 3/4²⁵⁾ の割合には統計学的に有意な用量反応関係が認められ、本剤 8 mg 投与期ではプラセボ投与期と比較して Stage 1 の有意な増加及び Stage 3/4 の有意な減少が認められたこと、その他の本剤の各用量投与期においても、stage 1 の増加、stage 2 又は stage 3/4 の減少が認められていることを説明した上で、これらの変化は、いずれもベースラインからの変化量が 3 %程度であり、睡眠構築に及ぼす影響は少ないと考えることを説明した。

表 PSG による睡眠パラメータ及び睡眠構築（各投与期 1 及び 2 日目の平均値）（5.3.5.1-1: CCT001、FAS）

| | プラセボ | 4 mg | 8 mg | 16 mg | 32 mg | p 値 ^{b)} |
|-----------|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| 評価例数 | 61 | 62 | 61 | 63 | 63 | |
| 睡眠パラメータ | | | | | | |
| 総睡眠時間 (分) | 391.58 ± 6.82 | 403.87 ± 5.46 (0.1063) | 405.42 ± 5.55 (0.1085) | 403.00 ± 5.14 (0.0790) | 400.26 ± 6.22 (0.1678) | 0.1138 |

²⁵⁾ ノンレム (Non-rapid eye movement) 睡眠のうち、Stage 1 及び 2 は「浅いノンレム睡眠」、Stage 3/4 は「深いノンレム睡眠」に分類される。

| | プラセボ | 4 mg | 8 mg | 16 mg | 32 mg | p 値 ^{b)} |
|------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 評価例数 | 61 | 62 | 61 | 63 | 63 | |
| 睡眠効率 ^{a)} (%) | 81.60 ± 1.42 | 84.14 ± 1.14 (0.1095) | 84.46 ± 1.16 (0.1131) | 83.96 ± 1.07 (0.0854) | 83.39 ± 1.30 (0.1782) | 0.1221 |
| 中途覚醒時間 (分) | 48.57 ± 4.18 | 46.43 ± 3.70 (0.9088) | 51.61 ± 4.77 (0.8552) | 49.42 ± 3.90 (0.9968) | 54.41 ± 4.41 (0.3289) | 0.0893 |
| 中途覚醒回数 | 9.30 ± 0.67 | 8.89 ± 0.52 (0.7402) | 9.17 ± 0.52 (0.9972) | 9.68 ± 0.63 (0.7752) | 10.15 ± 0.64 (0.2873) | 0.0194 |
| 睡眠構築 | | | | | | |
| Stage 1 (%) | 16.62 ± 1.20 | 18.47 ± 1.24 (0.0003) | 18.52 ± 1.36 (0.0199) | 19.15 ± 1.33 (<0.0001) | 19.11 ± 1.33 (<0.0001) | <0.0001 |
| Stage 2 (%) | 57.94 ± 1.09 | 56.76 ± 1.02 (0.1781) | 56.35 ± 1.14 (0.0764) | 55.34 ± 1.03 (0.0022) | 56.99 ± 1.12 (0.3291) | 0.0311 |
| Stage 3/4 (%) | 3.66 ± 0.70 | 2.82 ± 0.57 (0.0434) | 2.76 ± 0.50 (0.0129) | 3.03 ± 0.53 (0.0625) | 2.75 ± 0.49 (0.0040) | 0.0080 |
| REM (%) | 21.82 ± 0.55 | 21.99 ± 0.50 (0.9833) | 22.41 ± 0.51 (0.5810) | 22.50 ± 0.53 (0.4180) | 21.15 ± 0.54 (0.2720) | 0.3961 |

最小二乗平均値 ± 標準誤差、() 内は p 値 (分散分析によるプラセボ投与期との対比較)

a) 睡眠効率 = (総睡眠時間/全就寝時間) × 100

b) 対比係数 (2, 1, 0, -1, -2) を用いた分散分析

さらに申請者は、海外臨床試験 (5.3.5.1-4: EC302) における睡眠パラメータの推移は下表のとおりであり、本剤の睡眠構築に対する影響として、全ての時点でプラセボ群と比較して本剤群で Stage 2 の割合が統計学的に有意に増加し、Stage 3/4 の割合は統計学的に有意に減少していたが、国内臨床試験と同様にその変化量は小さく、本剤の睡眠構築に及ぼす影響は少ないと考えることを説明した。

表 PSG による睡眠パラメータ及び睡眠構築 (5.3.5.1-4: EC302、FAS、OC)

| 評価時期 | プラセボ群 | 本剤群 | 群間差 [95%信頼区間] | p 値 ^{a)} |
|---------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 総睡眠時間 | | | | |
| 観察期 | 329.72 ± 3.96 (222) | 329.28 ± 3.93 (225) | - | - |
| 1 週 | 365.73 ± 3.07 (222) | 381.08 ± 3.06 (224) | 15.36 [6.83, 23.88] | <0.001 |
| 1 ヶ月 | 374.55 ± 3.14 (208) | 380.09 ± 3.11 (212) | 5.54 [-3.14, 14.22] | 0.210 |
| 3 ヶ月 | 381.09 ± 3.37 (193) | 382.31 ± 3.35 (195) | 1.21 [-8.14, 10.56] | 0.799 |
| 5 ヶ月 | 381.21 ± 3.66 (186) | 381.21 ± 3.77 (175) | -0.00 [-10.34, 10.33] | 0.999 |
| 6 ヶ月 | 381.75 ± 3.58 (182) | 381.38 ± 3.73 (168) | -0.37 [-10.54, 9.80] | 0.943 |
| Stage 1 (%) | | | | |
| 観察期 | 11.51 ± 0.36 (222) | 11.33 ± 0.36 (225) | - | - |
| 1 週 | 10.61 ± 0.23 (222) | 10.60 ± 0.23 (224) | -0.00 [-0.65, 0.65] | 0.992 |
| 1 ヶ月 | 10.51 ± 0.27 (208) | 10.10 ± 0.27 (212) | -0.41 [-1.16, 0.34] | 0.287 |
| 3 ヶ月 | 10.07 ± 0.27 (193) | 10.44 ± 0.27 (195) | 0.36 [-0.38, 1.11] | 0.335 |
| 5 ヶ月 | 10.14 ± 0.25 (186) | 10.31 ± 0.26 (175) | 0.17 [-0.55, 0.88] | 0.641 |
| 6 ヶ月 | 10.21 ± 0.32 (182) | 10.06 ± 0.33 (168) | -0.14 [-1.05, 0.76] | 0.756 |
| Stage 2 (%) | | | | |
| 観察期 | 59.56 ± 0.77 (222) | 57.09 ± 0.76 (225) | - | - |
| 1 週 | 57.78 ± 0.40 (222) | 59.93 ± 0.40 (224) | 2.15 [1.04, 3.27] | <0.001 |
| 1 ヶ月 | 57.05 ± 0.42 (208) | 58.85 ± 0.42 (212) | 1.80 [0.64, 2.97] | 0.002 |
| 3 ヶ月 | 57.17 ± 0.47 (193) | 59.09 ± 0.46 (195) | 1.92 [0.62, 3.22] | 0.004 |
| 5 ヶ月 | 57.81 ± 0.49 (186) | 59.89 ± 0.51 (175) | 2.08 [0.69, 3.48] | 0.004 |
| 6 ヶ月 | 57.62 ± 0.54 (182) | 60.15 ± 0.56 (168) | 2.53 [1.00, 4.06] | 0.001 |
| Stage 3/4 (%) | | | | |
| 観察期 | 10.37 ± 0.70 (222) | 12.89 ± 0.69 (225) | - | - |
| 1 週 | 12.72 ± 0.34 (222) | 9.76 ± 0.34 (224) | -2.96 [-3.90, -2.02] | <0.001 |
| 1 ヶ月 | 12.74 ± 0.37 (208) | 10.94 ± 0.37 (212) | -1.79 [-2.82, -0.77] | <0.001 |
| 3 ヶ月 | 12.39 ± 0.40 (193) | 10.62 ± 0.40 (195) | -1.77 [-2.88, -0.67] | 0.002 |
| 5 ヶ月 | 11.86 ± 0.40 (186) | 9.98 ± 0.41 (175) | -1.88 [-3.01, -0.74] | 0.001 |
| 6 ヶ月 | 12.41 ± 0.44 (182) | 10.60 ± 0.45 (168) | -1.81 [-3.05, -0.57] | 0.004 |
| REM (%) | | | | |
| 観察期 | 18.56 ± 0.39 (222) | 18.69 ± 0.39 (225) | - | - |
| 1 週 | 18.92 ± 0.29 (222) | 19.69 ± 0.29 (224) | 0.76 [-0.04, 1.57] | 0.063 |
| 1 ヶ月 | 19.75 ± 0.30 (208) | 20.06 ± 0.29 (212) | 0.32 [-0.50, 1.14] | 0.446 |
| 3 ヶ月 | 20.36 ± 0.33 (193) | 19.86 ± 0.33 (195) | -0.50 [-1.42, 0.42] | 0.288 |
| 5 ヶ月 | 20.19 ± 0.34 (186) | 19.82 ± 0.35 (175) | -0.37 [-1.32, 0.58] | 0.444 |
| 6 ヶ月 | 19.78 ± 0.35 (182) | 19.18 ± 0.37 (168) | -0.60 [-1.60, 0.40] | 0.237 |

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

機構は、国内外の臨床試験成績より、本剤の総睡眠時間、中途覚醒時間及び中途覚醒回数に対する明確な改善効果は認められていないと考える。また機構は、国内外臨床試験において、浅いノンレム睡眠（Stage 1 又は Stage 2）の増加及び深いノンレム睡眠（Stage 3/4）の減少が認められていることから、本剤の睡眠構築に及ぼす影響については、安全性との関係も踏まえて、慎重に検討する必要があると考える（「（3）本剤の安全性について、1）神経系障害関連及び精神障害関連の有害事象（傾眠、頭痛、不眠増悪及びうつ病）について」の項参照）。

4) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす要因について説明した上で、本剤の適切な投与対象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、sSL の変化量に影響を及ぼす因子について検討した結果（「（1）第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）の試験デザインについて、① 観察期における睡眠潜時に係る選択基準の妥当性について」及び「2）本剤の睡眠潜時に対する有効性について、② 本剤の長期使用における有効性について」の項参照）、両試験で共通して effect size が大きい傾向にあった因子は、「観察期の sSL の変動が小さい又は変動が正方向」であったこと、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）のみで検討された項目として、不眠症治療薬による前治療歴の有無、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）のみで検討された項目として、SDS 及びコンプライアンスがあり、これらの因子が本剤の effect size に影響を及ぼす可能性があると考えられたことを説明した。

その上で申請者は、「観察期の sSL の変動が小さい患者」については、sSL の自己評価がある程度的確に実施できた患者と考えられること（「（1）第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）の試験デザインについて、① 観察期における睡眠潜時に係る選択基準の妥当性について」の項参照）、「SDS が高い患者」で本剤の有効性が小さかったのは、抑うつ状態や不安状態が大きい患者と考えられることから、抗不安作用や筋弛緩作用を有さない本剤の作用機序に起因すると考えられることを説明した。また申請者は、「不眠症治療薬による前治療歴」について、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）では、BZD 治療歴のある患者は組み入れられておらず、非 BZD による治療歴を有する患者が 12 例（プラセボ群 5 例、本剤群 7 例）組み入れられたのみであったことを説明した上で、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）における不眠症治療薬による前治療歴の有無別の sSL 変化量は下表のとおりであり、不眠症治療薬による前治療歴のある患者では、本剤の有効性が認められなかったことを説明した。

表 第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）における不眠症治療薬による前治療の有無別の sSL の経時推移（分）（FAS）

| 前治療の有無 | 評価時期 | プラセボ群 | 本剤 8 mg 群 | プラセボ群との差 [95 %信頼区間] | p 値 ^{a)} |
|--------|---------|--------------------|--------------------|------------------------|-------------------|
| なし | 観察期 | 76.50 ± 2.45 (231) | 72.65 ± 2.46 (230) | - | - |
| | 投与 1 週目 | 62.66 ± 1.53 (231) | 57.16 ± 1.54 (230) | -5.50 [-9.77, -1.24] | 0.0116 |
| | 投与 2 週目 | 55.95 ± 1.59 (229) | 53.53 ± 1.62 (222) | -2.41 [-6.88, 2.05] | 0.2887 |
| 非 BZD | 観察期 | 80.77 ± 6.21 (39) | 76.58 ± 6.97 (31) | - | - |
| | 投与 1 週目 | 70.58 ± 4.53 (39) | 68.29 ± 5.09 (31) | -2.29 [-15.81, 11.23] | 0.6857 |
| | 投与 2 週目 | 57.93 ± 4.06 (39) | 66.84 ± 4.56 (31) | 8.91 [-3.19, 21.02] | 0.1473 |
| BZD | 観察期 | 86.60 ± 5.26 (110) | 87.14 ± 5.10 (117) | - | - |
| | 投与 1 週目 | 65.95 ± 2.62 (110) | 67.69 ± 2.54 (117) | 1.74 [-5.45, 8.93] | 0.6343 |
| | 投与 2 週目 | 61.81 ± 2.75 (110) | 62.28 ± 2.69 (115) | 0.48 [-7.09, 8.04] | 0.9018 |

最小二乗平均 ± 標準誤差（評価例数）

a) ベースライン値を共変量、薬剤群を要因とした共分散分析

機構は、他の不眠症治療薬から本剤へ切り替えた場合の有効性及び添付文書上での注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）の不眠症治療薬による前治療ありの患者において、

本剤の有効性が示されていないが、長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）では、不眠症治療薬による前治療の有無別による sSL の経時推移は下図のとおりであり、不眠症治療薬による前治療の有無にかかわらず、経時的な sSL の減少が認められており、長期投与時にも同程度の有効性が認められたことから、不眠症治療薬による治療歴のある患者における本剤の有効性を否定するものではないと考えることを説明し、特段の注意喚起は必要ないと考えたことを説明した。

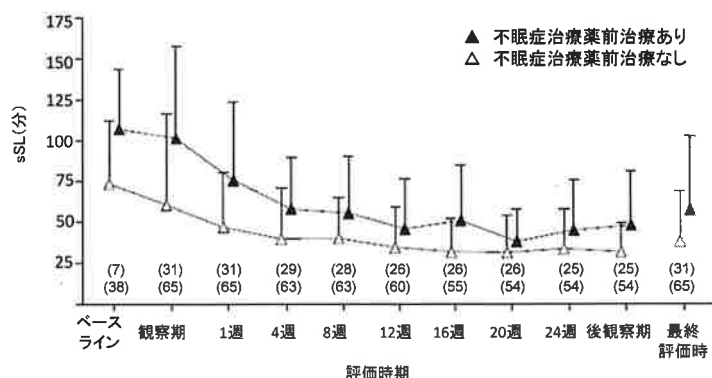


図 長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）における不眠症治療薬による前治療の有無別の sSL の推移

機構は、長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）は非盲検試験であり、本試験結果のみで本剤の有効性を評価することは困難であり、プラセボ対照二重盲検比較試験である第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）の成績及び海外臨床試験（5.3.5.1-4: EC302）における長期観察時の一定のプラセボ効果等を勘案すると、不眠症治療薬の前治療歴のある患者に対する本剤の有効性は確立していないと考える。また、本剤は、抗不安作用や筋弛緩作用を有しておらず、既存の不眠症治療薬とは異なった薬理学的プロファイルを示すことを医師等の医療従事者が正しく認識しておく必要があり、不眠を訴えている患者の背景要因として、抑うつ状態や不安状態がある場合には、本剤により十分な効果が得られない可能性があることを考慮する必要があると考える。

以上を踏まえ機構は、不眠症治療薬による前治療歴のある患者に対する本剤の有効性は示されていないこと、本剤投与前には不眠の背景要因等を十分に観察する必要がある旨を、添付文書に記載して注意喚起する必要があると考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。なお、不眠症治療薬による前治療歴のある患者に対する本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（2）本剤の翌日への機能に及ぼす影響について

機構は、不眠症治療の目的の一つは翌日の日中の活動機能を改善することにあると考えており、既存の不眠症治療薬の課題として、翌日への残遺効果が考えられることから、本剤の翌日の日中の活動機能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）における患者による概括評価（Patient Global Impression: PGI）のうち、「日中の支障」²⁶⁾の推移は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかったものの、検出感度が十分でなかった可能性があることを説明した上で、投与2週目では改善傾向が認められたこと、「悪化」を訴えた患者の割合は本剤群及びプラセボ群ともに3%程度以下と少なく、両群間で大きな差は認められないことから、本剤投与により日中の機能に悪影響を与える可能性は低いと考えることを説明した。

²⁶⁾ 不眠からくる日中の支障について、「軽減」「変化なし」「悪化」の3段階で評価した。

表 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) における PGI「日中の支障」に対する本剤の影響 (FAS)

| 評価時期 | 投与群 | 評価例数 | 改善 | 不変 | 悪化 | p 値 ^{a)} |
|-------|-------|------|--------------|--------------|------------|-------------------|
| 観察期 | プラセボ群 | 481 | 16.4 % (79) | 82.7 % (398) | 0.8 % (4) | 0.8017 |
| | 本剤群 | 489 | 17.4 % (85) | 81.4 % (398) | 1.2 % (6) | |
| 第 1 週 | プラセボ群 | 479 | 31.9 % (153) | 66.8 % (320) | 1.3 % (6) | 0.9116 |
| | 本剤群 | 488 | 33.4 % (163) | 63.7 % (311) | 2.9 % (14) | |
| 第 2 週 | プラセボ群 | 472 | 37.7 % (178) | 60.8 % (287) | 1.5 % (7) | 0.0881 |
| | 本剤群 | 475 | 42.7 % (203) | 56.6 % (269) | 0.6 % (3) | |

回答率 (%) (評価例数)

a) Wilcoxon の順位和検定

また申請者は、翌日への残遺効果²⁷⁾を検討した第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-1: OCT002) において、日中の機能 (活動力、注意力及び集中力) を指標として残遺効果について検討した結果は下表のとおりであり、残遺効果は認められなかったこと、海外臨床試験 (5.3.5.4-7: EC301 及び 5.3.5.1-4: EC302) においても、日中の機能 (活動力、注意力及び集中力) を評価したが、本剤群とプラセボ群で差は認められず、残遺効果は認められなかったことを説明した。

表 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-1.1: OCT002) における日中の機能の推移

| | 用量群 | 活動力 | 注意力 | 集中力 | 総計 |
|-----------------|--------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 第Ⅱ相試験 (CCT002) | | | | | |
| ベースライン | プラセボ群 | 4.04 ± 0.62 (380) | 4.09 ± 0.57 (380) | 4.12 ± 0.59 (380) | 4.08 ± 0.57 (380) |
| | 4 mg 群 | 4.07 ± 0.66 (372) | 4.12 ± 0.62 (372) | 4.17 ± 0.64 (372) | 4.12 ± 0.62 (372) |
| | 8 mg 群 | 4.10 ± 0.60 (378) | 4.13 ± 0.56 (378) | 4.17 ± 0.58 (378) | 4.14 ± 0.56 (378) |
| 1 週目 | プラセボ群 | 3.99 ± 0.63 (380) | 4.01 ± 0.59 (380) | 4.03 ± 0.61 (380) | 4.01 ± 0.59 (380) |
| | 4 mg 群 | 4.08 ± 0.64 (371) | 4.11 ± 0.61 (371) | 4.14 ± 0.63 (371) | 4.11 ± 0.61 (371) |
| | 8 mg 群 | 4.10 ± 0.64 (378) | 4.14 ± 0.61 (378) | 4.18 ± 0.63 (378) | 4.14 ± 0.61 (378) |
| 2 週目 | プラセボ群 | 3.97 ± 0.64 (376) | 4.01 ± 0.58 (376) | 4.03 ± 0.60 (376) | 4.00 ± 0.59 (376) |
| | 4 mg 群 | 3.93 ± 0.64 (364) | 3.98 ± 0.61 (364) | 4.00 ± 0.62 (364) | 3.97 ± 0.60 (364) |
| | 8 mg 群 | 3.94 ± 0.65 (368) | 3.99 ± 0.62 (368) | 4.02 ± 0.64 (368) | 3.98 ± 0.62 (368) |
| 長期投与試験 (OCT002) | | | | | |
| 観察期 | | 4.14 ± 0.74 (190) | 4.17 ± 0.66 (190) | 4.20 ± 0.67 (190) | 4.17 ± 0.67 (190) |
| 1 週 | | 4.11 ± 0.80 (190) | 4.15 ± 0.73 (190) | 4.20 ± 0.73 (190) | 4.15 ± 0.73 (190) |
| 4 週 | | 3.97 ± 0.77 (184) | 3.99 ± 0.72 (184) | 4.02 ± 0.73 (184) | 3.99 ± 0.73 (184) |
| 8 週 | | 3.91 ± 0.78 (183) | 3.92 ± 0.75 (183) | 3.94 ± 0.77 (183) | 3.92 ± 0.75 (183) |
| 12 週 | | 3.87 ± 0.81 (172) | 3.91 ± 0.77 (172) | 3.92 ± 0.78 (172) | 3.90 ± 0.78 (172) |
| 16 週 | | 3.81 ± 0.80 (164) | 3.83 ± 0.77 (164) | 3.86 ± 0.78 (164) | 3.83 ± 0.77 (164) |
| 20 週 | | 3.78 ± 0.74 (160) | 3.82 ± 0.70 (160) | 3.84 ± 0.71 (160) | 3.81 ± 0.71 (160) |
| 24 週 | | 3.82 ± 0.73 (158) | 3.85 ± 0.71 (158) | 3.85 ± 0.71 (158) | 3.84 ± 0.71 (158) |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

さらに申請者は、本剤 8 mg 及びゾピクロンの残遺効果を自動車走行検査により検討した海外臨床試験 (5.3.5.4-6: EC103) において、車線中心からのずれの標準偏差の幾何平均値 (cm) は、プラセボ投与時で 18.31、本剤投与時で 20.49、ゾピクロン投与時で 21.24 であり、本剤及びゾピクロンの対プラセボ比はそれぞれ 1.119 及び 1.160 であり、いずれも統計学的な有意差が認められたが (いずれも $p < 0.001$ 、分散分析)、ゾピクロン投与時よりも本剤投与時の方が車線中心からのずれの標準偏差は小さく、その程度は同等又は小さいと考えられたことを説明した。

次に申請者は、残遺効果に関連する有害事象²⁸⁾の発現率について、国内外臨床試験 (短期試験 (国内: 5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003)、海外 (参考 5.3.5.1-7: TL005、参考 5.3.5.1-8: TL017、参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020、参考 5.3.5.1-11: TL025 及び参考 5.3.5.1-12: TL069)、長期試験 (国内: 5.3.5.2-1.1: OCT002、海外: 5.3.5.1-4: EC302、5.3.5.2-2: TL022 及び 5.3.5.4-10: TL032)) での発現状況を検討した結果、短期試験においては、国内臨床試験ではこれらの有害事象は認められず、

²⁷⁾ 日中の活動力、注意力、集中力について、それぞれ「1: 非常によい」～「7: 非常に悪い」の 7 段階で評価した。

²⁸⁾ MedDRA PT で「活動性低下」、「注意力障害」及び「注意力維持の変化」に該当する事象。

海外臨床試験では注意力障害がプラセボ群 0.17 % (2/1176 例)、本剤群 0.27 % (5/1872 例) であり、プラセボ群、本剤群ともに発現率は低かったこと、長期試験においては、国内臨床試験では認められず、海外臨床試験では活動性低下 0.1 % (2/1498 例) 及び注意力障害 0.2 % (3/1498 例) であり、長期試験で認められた事象は、いずれも投与 4 週間以内に発現したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) では、本剤投与による翌日の機能の改善について明確になっていないと考えられること、その他の国内臨床試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.2-1.1: OCT002) 及び海外臨床試験 (5.3.5.4-7: EC301 及び 5.3.5.1-4: EC302) では、本剤群及びプラセボ群ともに明らかな残遺効果は認められていないものの、自動車走行検査により残遺効果を検討した海外臨床試験 (5.3.5.4-6: EC103) では、ゾピクロンとの比較は困難であるものの、プラセボと比較して残遺効果が認められていることから、本剤投与時に残遺効果が認められる可能性はあると考えられ、既存の不眠症治療薬と同様に注意喚起を行うことが必要と考える (なお、本事項については、既に「重要な基本的注意」の項に注意喚起されている)。また、翌日の機能に対する本剤の影響については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 神経系障害関連及び精神障害関連の有害事象 (傾眠、頭痛、不眠増悪及びうつ病) について

機構は、神経系障害関連及び精神障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外プラセボ対照試験 (国内: 5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003、海外: 参考 5.3.5.1-7: TL005、参考 5.3.5.1-8: TL017、参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020、参考 5.3.5.1-11: TL025 及び参考 5.3.5.1-12: TL069) のデータを基に、国内外別にデータを併合して、神経系障害関連及び精神障害関連の有害事象を集計した結果は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現頻度が高かった事象は、国内外ともに、傾眠及び頭痛等であったこと、海外試験では不眠増悪及びうつ病等が認められたが、認められた事象の多くが軽度であり、プラセボ群と本剤群で重症度に差異は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における神経系障害関連及び精神障害関連の有害事象の発現率

| | 国内 | | 海外 | |
|--------|------------|------------|------------|------------|
| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 評価例数 | 923 | 1674 | 1176 | 1872 |
| 全体 | 23.5 (217) | 34.6 (580) | 40.6 (478) | 48.3 (904) |
| 傾眠 | 1.3 (12) | 3.6 (60) | 2.3 (27) | 5.3 (99) |
| 頭痛 | 1.8 (17) | 2.3 (39) | 7.1 (83) | 9.5 (177) |
| 浮動性めまい | 0.1 (1) | 0.8 (13) | 3.4 (40) | 4.0 (74) |

発現率 (%) (発現例数)

機構は、国内外の臨床試験において、PSG による検討では本剤投与により睡眠構築への影響が認められていることから (「(1) 本剤の有効性について、3) 本剤の睡眠潜時以外の睡眠パラメータへの影響について」の項参照)、神経系障害関連及び精神障害関連の有害事象 (傾眠、頭痛、不眠増悪及びうつ病) の発現頻度の経時的推移を説明した上で、本剤による睡眠構築の変化との関連を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-1.1: OCT002) において、傾眠及び頭痛の発現がそれぞれ 3 例 3 件及び 7 例 8 件認められているが、傾眠は投与 8 週まで、頭痛は投与 12 週までに発現していること、海外長期投与試験 (5.3.5.1-4: EC302、5.3.5.2-2: TL022 及び 5.3.5.4-10: TL032) における傾眠、頭痛、不眠増悪及びうつ病の発現頻度の推移は下図のとおりであり、傾眠及び頭痛は投与初期に多く発現し、

不眠増悪及びうつ病については投与期間によらず散見されたことを説明し、海外臨床試験（5.3.5.1-4: EC302）における本剤による睡眠構築の変化は投与 6 ヶ月後まで継続しているにもかかわらず、傾眠及び頭痛の有害事象は投与初期から認められ、不眠増悪及びうつ病についても長期投与に伴って増加する傾向は認められないことから、本剤投与により認められた睡眠構築の変化と本剤投与時の安全性を関連性は明らかではないが、安全性上の懸念は小さいと考えることを説明した。

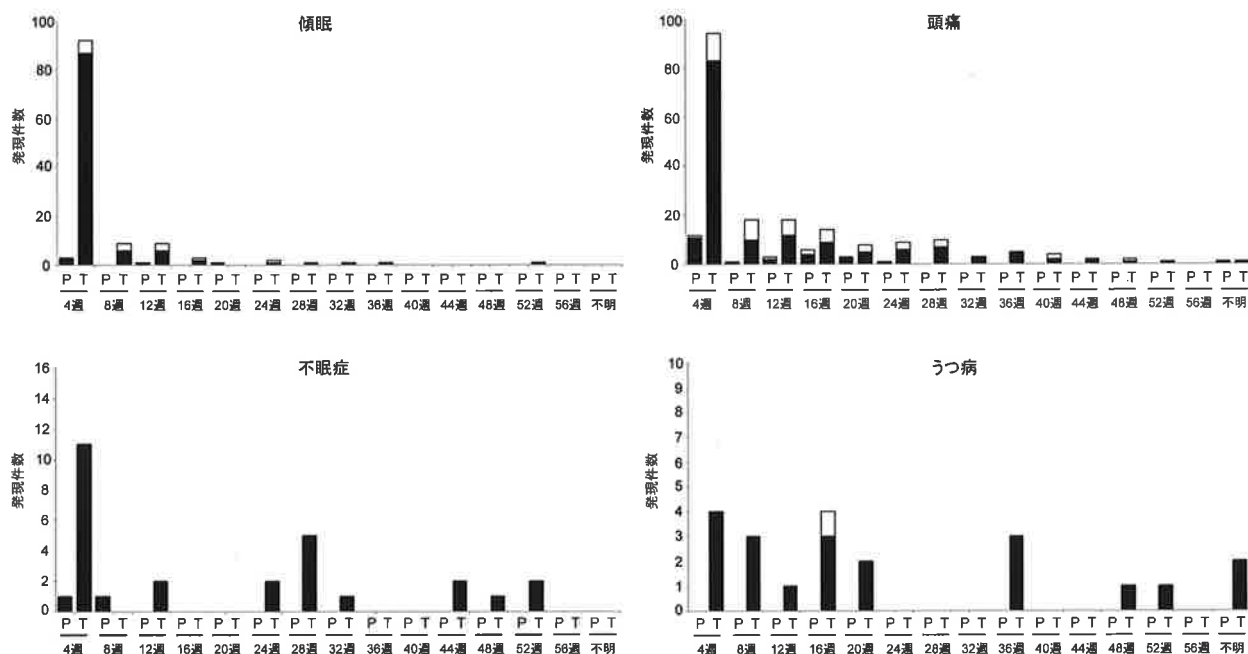


図 海外長期投与試験における傾眠、頭痛、不眠増悪及びうつ病の発現頻度の推移
(P: プラセボ群、T: 本剤群、■: 初発、□: 再発)

さらに申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-9: TL021、5.3.5.1-4: EC302）の成績をもとに、睡眠構築への影響の有無別（Stage 1 及び Stage 2 については、出現率が 2 %以上増加、Stage 3/4 については出現率が 2 %以上減少）に有害事象発現率について検討した結果は下表のとおりであり、睡眠構築への影響の有無により有害事象発現率に一定の傾向での変化は認められず、発現した事象についても大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 海外臨床試験（参考 5.3.5.1-9: TL021、5.3.5.1-4: EC302）における睡眠構築への影響の有無別の有害事象発現率

| | | Stage1 への影響 | | Stage2 への影響 | | Stage3/4 への影響 | |
|-------|---------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | あり | なし | あり | なし | あり | なし |
| TL021 | プラセボ群 | 47.6 (10/21) | 48.2 (53/110) | 39.6 (19/48) | 53.0 (44/83) | 37.5 (15/40) | 52.7 (48/91) |
| | 8 mg 群 | 59.0 (23/39) | 48.5 (48/99) | 40.6 (28/69) | 62.3 (43/69) | 45.6 (26/57) | 55.6 (45/81) |
| | 16 mg 群 | 44.8 (13/29) | 57.5 (61/106) | 47.7 (31/65) | 61.4 (43/70) | 46.8 (22/47) | 59.1 (52/88) |
| EC302 | プラセボ群 | 52.5 (21/40) | 49.7 (90/181) | 44.8 (30/67) | 52.6 (81/154) | 47.7 (21/44) | 50.8 (90/177) |
| | 8 mg 群 | 50.0 (19/38) | 52.9 (99/187) | 55.4 (56/101) | 50.0 (62/124) | 54.3 (50/92) | 51.1 (68/133) |

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、傾眠の発現状況について他の不眠症治療薬と比較するとともに、既存の不眠症治療薬の添付文書では警告欄に「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。」と記載されていることから、本剤投与後の意識障害について説明し、本剤でも注意喚起が必要ないか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-1: CCT001、5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）及び海外臨床試験（参考 5.3.5.1-7: TL005、参考 5.3.5.1-8: TL017、参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020、

参考 5.3.5.1-11: TL025 及び参考 5.3.5.1-12: TL069) における傾眠、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）及び入眠まで又は中途覚醒時の記憶障害への関連が疑われる有害事象²⁹⁾ の発現状況は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で傾眠は多く認められるものの、その他の事象で特に大きな差異は認められておらず、多くは軽度から中等度であったことを説明した。

表 国内外プラセボ対照試験における意識障害に関連する有害事象の発現率

| | 国内 | | 海外 | |
|-------|----------|----------|----------|-----------|
| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 評価例数 | 923 | 1674 | 1176 | 1872 |
| 傾眠 | 1.3 (12) | 3.6 (60) | 2.3 (27) | 5.3 (100) |
| 失神 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (3) | 0.1 (2) |
| 嗜眠 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (3) | 0.7 (14) |
| 鎮静 | 0.2 (2) | 0.1 (1) | 0.2 (2) | 0.4 (8) |
| 注意力障害 | 0 (0) | 0 (0) | 0.2 (2) | 0.3 (5) |
| 判断力低下 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.1 (1) |
| 異常な夢 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (3) | 0.5 (10) |
| 夢遊症 | 0 (0) | 0 (0) | 0.2 (2) | 0 (0) |
| 記憶障害 | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (3) | 0.8 (15) |
| 健忘 | 0 (0) | 0 (0) | 0.1 (1) | 0.1 (1) |

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、既存の不眠症治療薬（ゾピクロン又はゾルピデム）を対照とした海外臨床試験（5.3.5.4-6: EC103、5.3.5.4-7: EC301 及び 5.3.5.4-8: TL060）において認められた傾眠、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）及び入眠まで又は中途覚醒時の記憶障害への関連が疑われる有害事象²⁹⁾ は下表のとおりであり、一過性前向性健忘を示唆する事象は、対照薬群で高い傾向が認められたことを説明し、本剤の薬理学的作用機序も考慮すると、添付文書で警告として注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

表 海外実薬対照試験（5.3.5.4-6: EC103、5.3.5.4-7: EC301、5.3.5.4-8: TL060）における意識障害に関連する有害事象の発現率

| | EC103 | | | EC301 | | | TL060 | | |
|----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | P 群 | T 群 | ZP 群 | P 群 | T 群 | ZP 群 | P 群 | T 群 | ZL 群 |
| 評価例数 | 30 | 30 | 30 | 94 | 88 | 93 | 33 | 33 | 33 |
| 意識レベルの低下 | 0 (0) | 10.0 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 傾眠 | 33.3 (10) | 66.7 (20) | 73.3 (22) | 1.1 (1) | 9.1 (8) | 8.6 (8) | 0 (0) | 6.1 (2) | 6.1 (2) |
| 嗜眠 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 鎮静 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 注意力障害 | 20.0 (6) | 40.0 (12) | 23.3 (7) | 0 (0) | 1.1 (1) | 1.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 異常な夢 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1.1 (1) | 1.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 記憶障害 | 0 (0) | 3.3 (1) | 23.3 (7) | 0 (0) | 1.1 (1) | 1.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 前向性健忘 | 0 (0) | 0 (0) | 6.7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

発現率 (%) (発現例数)

P 群: プラセボ群、T 群: 本剤群、ZP 群: ゾピクロン群、ZL 群: ゾルピデム群

さらに申請者は、上記臨床試験（5.3.5.4-6: EC103、5.3.5.4-7: EC301 及び 5.3.5.4-8: TL060）において記憶機能に及ぼす影響を検討した結果は下表のとおりであり、ほとんどの項目において、本剤はゾピクロン又はゾルピデムと比較して影響が小さいか又は認められなかったことを併せて説明した。

²⁹⁾ MedDRA の高位用語 (HLT) で「意識障害 NEC」、「精神的機能障害 (認知症及び記憶喪失を除く)」、「睡眠関連異常事象」及び「記憶喪失 (認知症を除く)」に含まれる PT のうち、以下の事象。

意識消失、意識変動、意識変容状態、意識レベルの低下、傾眠、昏眠、昏迷、失神、嗜眠、鎮静、発作後状態、注意力障害、認知障害、判断力低下、異常な夢、錯乱性覚醒、睡眠慣性、睡眠関連異常事象、睡眠時驚愕、睡眠時性行為、睡眠時麻痺、ねごと、夢遊症、夢欠如、記憶障害、逆行性健忘、健忘、健忘障害、全健忘及び前向性健忘

表 海外実薬対照試験 (5.3.5.4-6: EC103、5.3.5.4-7: EC301、5.3.5.4-8: TL060) における記憶機能検査

| | | プラセボ群 | 本剤群 | 対照群 ^{a)} |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|----------------------|
| EC103 | | | | |
| Sternberg 記憶機能検査 ^{b)} | 反応時間 (ms) | 536.1 ± 20.8 (30) | 565.6 ± 20.8 (30) | 584.1 ± 20.8 (30) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | 29.5 [4.0, 55.0] | 48.1 [22.6, 73.6] |
| | p 値 | - | 0.024 | <0.001 |
| | 誤答率 (%) | 4.2 ± 0.8 (30) | 5.2 ± 0.8 (30) | 5.2 ± 0.8 (30) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | 1.0 [-0.2, 2.2] | 1.0 [-0.2, 2.2] |
| | p 値 | - | 0.109 | 0.109 |
| 語彙記憶検査 ^{b)} | 直後再生 | 13.5 ± 0.3 (30) | 13.5 ± 0.3 (30) | 13.1 ± 0.3 (30) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | -0.0 [-0.6, 0.6] | -0.4 [-1.1, 0.2] |
| | p 値 | - | 1.000 | 0.171 |
| | 遅延再生 | 12.2 ± 0.5 (30) | 11.1 ± 0.5 (30) | 10.1 ± 0.5 (30) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | -1.1 [-2.1, -0.1] | -2.1 [-3.1, -1.1] |
| | p 値 | - | 0.032 | <0.001 |
| | 認識スコア | 13.9 ± 0.2 (30) | 13.7 ± 0.2 (30) | 13.6 ± 0.2 (30) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | -0.2 [-0.8, 0.4] | -0.3 [-0.9, 0.3] |
| | p 値 | - | 0.579 | 0.319 |
| | 認識時間 (ms) | 713.6 ± 32.0 (30) | 722.1 ± 32.0 (30) | 767.4 ± 32.0 (30) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | 8.5 [-48.8, 65.8] | 53.7 [-3.6, 111.0] |
| | p 値 | - | 0.768 | 0.065 |
| EC301 | | | | |
| 記憶機能検査 ^{c)} | 投与前スコア ^{e)} | 8.2 ± 2.4 (91) | 8.6 ± 2.5 (85) | 8.6 ± 2.4 (84) |
| | 投与後スコア ^{e)} | 6.3 ± 1.9 (91) | 6.4 ± 2.2 (85) | 5.5 ± 2.1 (84) |
| | 変化量 | -2.0 ± 0.2 | -2.1 ± 0.2 | -3.0 ± 0.2 |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | -0.1 [-0.6, 0.4] | -1.0 [-1.5, -0.4] |
| | p 値 | - | 0.706 | <0.001 |
| TL060 | | | | |
| 記憶機能検査 ^{d)} | 直後再生 | 5.40 ± 0.28 (32) | 5.56 ± 0.28 (32) | 4.10 ± 0.28 (33) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | 0.16 [-0.62, 0.95] | -1.30 [-2.08, -0.52] |
| | p 値 | - | 0.683 | 0.002 |
| | 遅延再生 | 4.00 ± 0.46 (32) | 4.16 ± 0.46 (32) | 3.59 ± 0.46 (33) |
| | プラセボとの差 [95 %信頼区間] | - | 0.16 [-0.55, 0.88] | -0.41 [-1.12, 0.29] |
| | p 値 | - | 0.650 | 0.247 |

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) EC103 及び EC301: ゾピクロン、TL060: ゾルピデム

b) 投与 9.5 時間後

薬剤、投与順序及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

c) 投与 14 日目の治験薬投与 1.5 時間前及び投与 1.5～2 時間後

ベースライン値を共変量、薬剤、投与順序及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

d) 夜間覚醒時

ベースライン値を共変量、薬剤、投与順序、投与期及び施設を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

e) 算術平均値 ± 標準偏差

機構は、本剤投与により認められた神経系障害及び精神系障害関連の有害事象について、ほとんどが軽度であり、長期投与時に増加する傾向も認められていないことから、特に大きな問題はないと考えるが、本剤投与時の傾眠については、既存の不眠症治療薬と同様の注意喚起が必要と考える（「(2) 本剤の翌日への機能に及ぼす影響について」の項参照）。

また機構は、本剤の投与による意識障害について、当該事象が発現する可能性は否定できないものの、本剤の薬理学的作用機序が類薬と異なること及び海外臨床試験における記憶機能検査で、ゾピクロン及びゾルピデムによる影響が認められているが、本剤による影響は認められていないこと（5.3.5.4-6: EC103、5.3.5.4-7: EC301 及び 5.3.5.4-8: TL060）を踏まえると、現時点で類薬と同様に警告や禁忌での注意喚起を行う必要はないと考える。さらに機構は、本剤による睡眠構築への影響及び長期投与時の安全性については、現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の投与対象には高齢者も含まれることから、本剤の安全性については製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

2) 筋弛緩作用に関連した有害事象について

機構は、筋弛緩に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期試験（国内: 5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003、海外: 参考 5.3.5.1-7: TL005、参考 5.3.5.1-8: TL017、参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020、参考 5.3.5.1-11: TL025 及び参考 5.3.5.1-12: TL069）及び国内外長期試験（国内: 5.3.5.2-1.1: OCT002、海外: 5.3.5.1-4: EC302、5.3.5.2-2: TL022 及び 5.3.5.4-10: TL032）における筋弛緩に関連する有害事象³⁰⁾の発現状況は下表のとおりであり、本剤投与により筋弛緩を誘発する危険性は低いと考えることを説明した。

表 国内外臨床試験における筋弛緩に関連する有害事象発現率

| | 短期試験 | | | | 長期試験 | | |
|-------|-------|---------|---------|---------|-------|-------|---------|
| | 国内 | | 海外 | | 国内 | 海外 | |
| | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| 評価例数 | 862 | 1609 | 1176 | 1872 | 190 | 288 | 1498 |
| 筋緊張低下 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 脱力 | 0 (0) | 0 (0) | 0.2 (2) | 0.5 (9) | 0 (0) | 0 (0) | 0.3 (5) |
| 無力症 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 筋力低下 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

発現率 (%) (発現例数)

機構は、国内外の臨床試験において、筋弛緩に関連する有害事象発現率は低く、本剤の作用機序は既存の不眠症治療薬と異なること（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の作用機序について」の項参照）を踏まえると、本剤投与時に筋弛緩が発現する可能性は低いと考えられ、現時点において当該事項を添付文書上で特に注意喚起する必要はないと考えるが、筋弛緩作用に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査において確認が必要と考える。

3) 本剤の中止による反跳性不眠及び退薬症候について

機構は、本剤の投与中止時における反跳性不眠及び退薬症候の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-2.1: CCT002、5.3.5.1-3.1: CCT003 及び 5.3.5.2-1.1: OCT002）における観察期、治療期最終時及び後観察期（7 日間の平均）における自覚的睡眠潜時 (sSL) は下表のとおりであり、本剤の投与中止後に sSL が観察期の sSL よりも延長する傾向は認めらず、不眠に関連する有害事象も認められなかったこと、海外臨床試験でも国内と同様の傾向であったことから、本剤の投与中止後に反跳性不眠が発現する可能性は低いと考えられることを説明した。

表 国内臨床試験における観察期、治療期最終時及び後観察期における sSL (分)
(5.3.5.1-2.1: CCT002、5.3.5.1-3.1: CCT003 及び 5.3.5.2-1.1: OCT002)

| | 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCT002) ^{a)} | | | 第Ⅲ相試験 (CCT003) | | 長期投与試験 (OCT002) |
|--------|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | L 群 | M 群 | H 群 | プラセボ群 | 8 mg 群 | |
| 観察期 | 79.86 ± 42.35 (380) | 83.28 ± 44.84 (372) | 77.46 ± 44.30 (378) | 77.42 ± 30.22 (482) | 77.13 ± 30.81 (489) | 72.86 ± 50.41 (190) |
| 治療期最終時 | 47.87 ± 30.29 (368) | 53.85 ± 38.83 (355) | 46.90 ± 37.86 (360) | 59.62 ± 29.13 (478) | 56.95 ± 31.37 (478) | 38.70 ± 29.12 (158) |
| 後観察期 | 49.08 ± 33.40 (366) | 55.02 ± 35.78 (349) | 47.68 ± 36.35 (352) | 57.14 ± 29.90 (471) | 55.89 ± 29.80 (475) | 41.67 ± 31.58 (114) |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) L、M 及び H 群で、投与 1～14 日目はそれぞれプラセボ、4 及び 8 mg、投与 15～28 日目はそれぞれ 4、8 及び 16 mg を投与。

また申請者は、国内臨床試験において後観察期終了時における治療期最終時からのベンゾジアゼピン退薬症候質問票 (Benzodiazepine Withdrawal Syndrome Questionnaire: BWSQ) 合計スコアの変化量³¹⁾を評価した結果、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）では、本剤 4 mg 群で 0.0 ± 0.87 (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、8 mg 群で -0.1 ± 1.33、16 mg 群で -0.1 ± 0.81 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1.1: OCT002)

³⁰⁾ MedDRA PT で「筋緊張低下」「脱力」「無力症」「筋力低下」に該当する事象。

³¹⁾ ベンゾジアゼピン系薬剤の離脱時に特有と考えられる異常感覚等に関する 20 項目からなる質問表であり、各項目は 3 段階（症状なし: 0、中等度の症状あり: 1、重度の症状あり: 2）でスコア化される。

においても -0.1 ± 0.59 であり退薬症候は認められておらず、退薬症候に関連する有害事象も認められなかったこと、海外臨床試験においても国内と同様の傾向であったことから、本剤の投与中止により退薬症候が発現する可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、提示された国内外の試験成績から、本剤の投与中止により、反跳性不眠及び既存の不眠症治療薬で問題となるような退薬症候が発現する可能性は低いと考えるが、これらの事象の発現状況については、製造販売後調査において確認が必要と考える。

4) 依存性及び乱用の可能性について

機構は、既存の不眠症治療薬では、薬剤の連用により依存性が形成されることが示されているが、本剤の投与により、依存性が形成され乱用される可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において本剤投与により依存性が示唆される成績は得られていないこと（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、(7) その他の試験」の項参照）、薬物依存の既往歴を有する患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.4-1: TL014 及び 5.3.5.4-2: TL015）において、トリアゾラムを陽性対照として本剤の依存性について検討した結果、トリアゾラムでは臨床用量の 0.25 mg からその 3 倍の 0.75 mg まで薬剤に対する嗜好性の評価等の項目で用量相関的な効果が認められたが、本剤では臨床推奨用量の 20 倍となる 160 mg においても、プラセボと比較して大きな差異は認められなかったことから、臨床使用においても本剤は依存性を示さないと考えることを説明した。また申請者は、本剤は米国において乱用物質管理の規制（Controlled Substance Act）の対象となっていない最初の不眠症治療薬として承認されており、市販後安全性情報（2005 年 7 月 22 日（国際誕生日）～2009 年 7 月 21 日）においても、乱用の可能性を示す報告はないことを説明した。なお申請者は、国内臨床試験において依存性調査票を用いて本剤の依存性について検討した結果、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）、長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）ともに、依存性は認められなかったことを説明した。

機構は、非臨床試験成績及び臨床試験成績を踏まえると、本剤は、既存の不眠症治療薬と異なり、臨床用法・用量において依存性を形成することはないと考える。なお、本剤の依存性については、製造販売後調査において確認が必要と考える。

5) 本剤の内分泌機能に及ぼす影響について

機構は、メラトニン、ACTH やグルココルチコイド、ゴナドトロピンの分泌を抑制することが報告されていることから（Preslock JP et al, *Endocr Rev*, 5: 282-308, 1984、「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞」の項参照）、本剤の内分泌機能に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血中ホルモン濃度（下垂体系ホルモン（副腎皮質刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン及びプロラクチン）、甲状腺系ホルモン（トリヨードサイロニン（T₃）、サイロキシニン（T₄）及び遊離サイロキシニン）、副腎系ホルモン（コルチゾール）及び精巣系ホルモン（エストラジオール、総テストステロン及び遊離テストステロン））³²⁾が測定された国内長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）及び海外臨床試験（参考 5.3.5.4-9: TL031、参考 5.3.5.4-10: TL032 及び参考 5.3.5.2-2: TL022）において、複数の測定時点で同一方向への変動が認められたのはプロラクチン上昇のみであったこと、国内長期投与試験（5.3.5.2-1.1: OCT002）におけるプロラクチン値の推移は下表のとおりであり、本剤投与により上昇傾向を示したが、本試験で認められたプロラクチン増加に関連した有害事象はプロラクチン異常（増加）1 例のみであったことを説明した。

³²⁾ 海外長期投与試験（5.3.5.2-2: TL022）では、プロラクチン及びエストラジオールの測定は行われなかった。

表 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1.1: OCT002) における血中プロラクチン濃度 (ng/mL) の推移

| | 全体 | | 男性 | | 女性 | |
|------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | 血中濃度 | p 値 ^{a)} | 血中濃度 | p 値 ^{a)} | 血中濃度 | p 値 ^{a)} |
| 観察期 | 11.42 ± 5.69 (47) | - | 8.63 ± 2.93 (13) | - | 12.49 ± 6.15 (34) | - |
| 1 週 | 13.36 ± 6.23 (47) | 0.0126 | 9.68 ± 3.97 (13) | 0.1868 | 14.76 ± 6.40 (34) | 0.0282 |
| 4 週 | 12.41 ± 6.22 (45) | 0.1662 | 8.58 ± 1.84 (13) | 0.9401 | 13.97 ± 6.71 (32) | 0.1476 |
| 8 週 | 13.04 ± 8.56 (45) | 0.1293 | 9.31 ± 3.97 (13) | 0.4986 | 14.55 ± 9.47 (32) | 0.1689 |
| 12 週 | 14.74 ± 11.83 (42) | 0.0568 | 9.84 ± 4.35 (12) | 0.1960 | 16.70 ± 13.30 (30) | 0.0900 |
| 16 週 | 13.06 ± 7.94 (42) | 0.0889 | 10.28 ± 4.23 (12) | 0.0228 | 14.17 ± 8.83 (30) | 0.2406 |
| 20 週 | 13.70 ± 7.61 (40) | 0.0193 | 10.86 ± 3.62 (11) | 0.0425 | 14.78 ± 8.46 (29) | 0.0676 |
| 24 週 | 13.11 ± 7.02 (40) | 0.0244 | 11.15 ± 5.29 (11) | 0.0741 | 13.86 ± 7.52 (29) | 0.1146 |

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 一標本 t 検定

また申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002) 及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) において認められたプロラクチン増加に関連した有害事象³³⁾ は月経困難症 (第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2.1: CCT002): L 群 0.3 % (1/380 例)、M 群 1.3 % (5/372 例)、H 群 0.5 % (2/378 例)、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003): プラセボ群及び本剤群ともに 0.2 % (それぞれ 1/482 例、1/489 例)) であり、ほとんどが軽度であったこと、海外長期試験 (5.3.5.2-2: TL022、5.3.5.4-10: TL032 及び 5.3.5.1-4: EC302) におけるプロラクチン増加に関連する有害事象は下表のとおりであり、TL022 試験 (5.3.5.2-2) では用量の増加に伴ってプロラクチン増加に関連する有害事象が多く認められたが、TL022 試験 (5.3.5.2-2) では年齢別に用量を設定しており (65 歳以上: 8 mg、65 歳未満: 16 mg)、用量依存性については評価できないこと、海外市販後データ (2005 年 7 月 22 日 (国際誕生日) ~ 2009 年 7 月 27 日) において、プロラクチン上昇との関連が否定できない有害事象は 57 件報告されているが、本剤の推定暴露患者数 (2005 年 7 月 22 日 (国際誕生日) ~ 2009 年 7 月 21 日、355512 人・年) を用いた発現頻度は 1.60 件/10000 人・年であり、重篤な副作用としては膣出血及び乳房腫瘍各 1 件が認められたが、いずれも一過性の事象であり、本剤の投与中止により回復したことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤投与によりプロラクチン増加に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考えるが、本剤投与により血中プロラクチンの増加が認められていることから、本剤投与中にプロラクチン増加に関連した症状 (月経異常、乳汁漏出、性欲減退など) が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行う必要と考えることから、添付文書においてその旨を注意喚起することを説明した。なお申請者は、本剤による血中プロラクチン増加の発現機序は明確にはなっていないことを併せて説明した。

表 海外臨床試験におけるプロラクチン上昇に関連する有害事象発現率

| | TL022 | | TL032 | | EC302 | |
|----------------|---------|----------|----------|-----------|---------|--------|
| | 8 mg 群 | 16 mg 群 | プラセボ群 | 16 mg 群 | プラセボ群 | 8 mg 群 |
| 評価例数 | 248 | 965 | 65 | 57 | 223 | 228 |
| プロラクチン上昇関連事象全体 | 0.4 (1) | 5.2 (50) | 13.8 (9) | 22.8 (13) | 0.4 (1) | 0 (0) |
| 無月経 NOS | 0 (0) | 0.3 (3) | 6.2 (4) | 1.8 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 乳房分泌 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 乳房うっ滞 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 機能障害性子宮出血 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1.8 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 月経困難症 | 0 (0) | 1.1 (11) | 1.5 (1) | 5.3 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| 勃起機能不全 NOS | 0 (0) | 0.2 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 月経障害 NOS | 0 (0) | 1.8 (17) | 3.1 (2) | 1.8 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 不規則月経 | 0 (0) | 1.7 (16) | 7.7 (5) | 3.5 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| 月経前症候群 | 0 (0) | 0 (0) | 1.5 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| リビドー減退 | 0.4 (1) | 0.5 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 0.4 (1) | 0 (0) |
| プロラクチン産生腫瘍 | 0 (0) | 0.1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中プロラクチン増加 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 10.5 (6) | 0 (0) | 0 (0) |

発現率 (%) (発現例数)

³³⁾ 血中プロラクチン変動に関連する事象 (血中プロラクチン異常、血中プロラクチン減少及び血中プロラクチン増加) 及び MedDRA の SOC 分類「生殖系及び乳房障害」並びに「内分泌障害」のうち生殖作用に関連すると考えられる事象。

機構は、本剤投与によりプロラクチンが増加する可能性は否定できないと考えられるが、プロラクチンの増加に関連する有害事象の多くは軽度であったことを踏まえると、添付文書において、適切な注意喚起を行うことで大きな問題が生じる可能性は低いと考える。なお、本剤投与時におけるプロラクチン増加に関連した有害事象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

(4) 欧州で不承認となった経緯等について

機構は、本剤は欧州において 2007 年 3 月に承認申請がなされているが、2008 年 6 月に CHMP より negative opinion が発出され、2008 年 9 月に承認申請を取り下げていることから、本剤の欧州における審査の経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欧州における審査における主な論点は、① 睡眠潜時以外の睡眠パラメータに関する有効性が十分に示されていないこと、② 本剤の薬効評価は実薬を対照としておらず、睡眠潜時の短縮作用について明確ではないこと、また睡眠検査室で実施された試験では有効性が示されているものの、自宅での有効性は十分に示されていないこと、③ EC302 試験 (5.3.5.1-4) では、プラセボ群でも経時的に睡眠潜時が短縮しており、長期投与時の本剤の有効性が示されていないことであったことを説明した。なお申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) は、欧州申請時には終了していなかったため、欧州申請時の臨床試験データパッケージに含めていないことを併せて説明した。

欧州規制当局から指摘された上記の点に対して申請者は、まず①について、欧州での申請効能・効果は、申請当時には「18 歳以上の不眠症」としていたが、本剤の臨床試験では、睡眠潜時以外の評価項目については一定した有効性が確認されなかったことから、審査中に申請効能・効果を「入眠困難の特徴を有する 18 歳以上の不眠症」に変更したことを説明し、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV) では、症状により不眠症の診断基準を定義し、主訴が入眠困難である場合も不眠症と診断されるとされており、これは不眠症治療薬の開発に関する欧州のガイダンス (European Medicines Agency, *Clinical investigation of hypnotic medicinal products*, 1991) でも支持されていることから、「入眠困難を特徴とする不眠症」を申請効能・効果とする場合、睡眠潜時における有効性を検討する必要はあるが、睡眠潜時以外の睡眠パラメータに対する有効性まで検証する必要はないと考えることを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験 (参考 5.3.5.1-7: TL005、参考 5.3.5.1-8: TL017、参考 5.3.5.1-9: TL020、参考 5.3.5.1-10: TL021、参考 5.3.5.1-11: TL025 及び 5.3.5.1-4: EC302) における睡眠潜時以外の推移は下表のとおりであり、総睡眠時間 (TST) については延長効果が示された試験もあったが、評価指標 (PSG 又は自覚的評価)、評価時点及び試験によって一貫性のある結果は得られず、中途覚醒時間、中途覚醒回数及び睡眠の質³⁴⁾ については明らかな効果が認められなかったこと、また睡眠効率については本剤による改善効果がほぼ一貫して示されたと考えることを説明した。

³⁴⁾ 7 段階で評価 (1: 非常に良い、2: 良い、3: 少し良い、4: 普通、5: 少し悪い、6: 悪い、7: 非常に悪い)。

表 海外臨床試験における本剤 8 mg 群とプラセボ群との総睡眠時間 (TST) の群間差 (分) (FAS、LOCF)

| 評価時期 | PSG による TST | | | | 自覚的評価による TST | | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | TL021 | EC302 | TL005 | TL017 | TL020 | TL021 | TL025 | EC302 | TL005 | TL017 |
| 1~2 日 | - | - | 12.6 ± 4.2 | 11.5 ± 4.2 | - | - | - | - | 9.8 ± 6.5 | 3.1 ± 5.4 |
| 1 週 | 19.0 ± 5.5 | 15.4 ± 4.3 | - | - | -1.2 ± 4.4 | 4.9 ± 5.1 | 7.3 ± 3.8 | 6.8 ± 5.2 | - | - |
| 1 ヶ月 (5 週) | 5.6 ± 5.6 | 6.2 ± 4.3 | - | - | 2.8 ± 5.1 | 6.6 ± 6.0 | 4.3 ± 4.6 | 1.9 ± 5.7 | - | - |
| 3 ヶ月 | - | 3.2 ± 4.4 | - | - | - | - | - | 7.4 ± 5.9 | - | - |
| 6 ヶ月 | - | 1.3 ± 4.6 | - | - | - | - | - | -4.1 ± 6.1 | - | - |

最小二乗平均値 ± 標準誤差

-: 該当せず

表 海外臨床試験における本剤 8 mg 群とプラセボ群との中途覚醒時間の群間差 (分) (FAS、LOCF)

| 評価時期 | PSG による中途覚醒時間 | | | 自覚的評価による中途覚醒時間 | | |
|------------|---------------|-----------|------------|----------------|--------------|-----------|
| | TL021 | TL005 | TL017 | TL021 | EC302 | TL017 |
| 1~2 日 | - | 1.6 ± 3.5 | -4.6 ± 3.6 | - | - | 5.5 ± 5.1 |
| 1 週 | -2.4 ± 4.0 | - | - | -13.8 ± 6.2 | 2.89 ± 4.95 | - |
| 1 ヶ月 (5 週) | 3.6 ± 4.2 | - | - | -0.9 ± 6.5 | 5.94 ± 5.25 | - |
| 3 ヶ月 | - | - | - | - | 2.75 ± 5.01 | - |
| 6 ヶ月 | - | - | - | - | 11.35 ± 5.39 | - |

最小二乗平均値 ± 標準誤差

-: 該当せず

表 海外臨床試験における本剤 8 mg 群とプラセボ群との中途覚醒回数の群間差 (回) (FAS、LOCF)

| 評価時期 | PSG による中途覚醒回数 | | | 自覚的評価による中途覚醒回数 | | | | | |
|------------|---------------|-----------|-----------|----------------|-----------|------------|--------------|------------|-----------|
| | TL021 | TL005 | TL017 | TL020 | TL021 | TL025 | EC302 | TL005 | TL017 |
| 1~2 日 | - | 0.6 ± 0.3 | 0.5 ± 0.3 | - | - | - | - | -0.1 ± 0.2 | 0.3 ± 0.2 |
| 1 週 | 0.4 ± 0.4 | - | - | 0.2 ± 0.1 | 0.0 ± 0.1 | -0.0 ± 0.1 | 0.08 ± 0.20 | - | - |
| 1 ヶ月 (5 週) | 0.4 ± 0.4 | - | - | 0.0 ± 0.1 | 0.1 ± 0.1 | 0.1 ± 0.1 | 0.28 ± 0.16 | - | - |
| 3 ヶ月 | - | - | - | - | - | - | -0.18 ± 0.20 | - | - |
| 6 ヶ月 | - | - | - | - | - | - | 0.12 ± 0.22 | - | - |

最小二乗平均値 ± 標準誤差

-: 該当せず

表 海外臨床試験における本剤 8 mg 群とプラセボ群との睡眠効率の群間差 (%) (FAS、LOCF)

| 評価時期 | TL021 | TL005 | TL017 |
|------------|-----------|-----------|-----------|
| 1~2 日 | - | 2.6 ± 0.9 | 2.4 ± 0.9 |
| 1 週 | 4.0 ± 1.1 | - | - |
| 1 ヶ月 (5 週) | 1.3 ± 1.2 | - | - |

最小二乗平均値 ± 標準誤差

-: 該当せず

表 海外臨床試験における本剤 8 mg 群とプラセボ群との睡眠の質の群間差 (FAS、LOCF)

| 評価時期 | TL020 | TL021 | TL025 | EC302 | TL005 | TL017 |
|------------|------------|------------|------------|--------------|------------|------------|
| 1~2 日 | - | - | - | - | -0.1 ± 0.1 | -0.0 ± 0.1 |
| 1 週 | 0.1 ± 0.1 | -0.0 ± 0.1 | -0.0 ± 0.1 | -0.12 ± 0.09 | - | - |
| 1 ヶ月 (5 週) | -0.0 ± 0.1 | -0.0 ± 0.1 | -0.1 ± 0.1 | 0.01 ± 0.09 | - | - |
| 3 ヶ月 | - | - | - | -0.03 ± 0.09 | - | - |
| 6 ヶ月 | - | - | - | -0.00 ± 0.09 | - | - |

最小二乗平均値 ± 標準誤差

-: 該当せず

なお申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3.1: CCT003) では、自覚的 TST 及び中途覚醒回数について改善が認められ (「(1) 本剤の有効性について、3) 本剤の睡眠潜時以外の睡眠パラメータへの影響について」の項参照)、睡眠概括評価 (PGI) 及び睡眠の質についても、本剤でプラセボ群と比較して改善が認められていることを説明し、本剤は睡眠潜時以外の睡眠パラメータも含めて有効性が確認されたと考えることを説明した。

次に申請者は、②について、本剤のベネフィットは既存の不眠症治療薬と異なり、抗不安作用及び筋弛緩作用を有さないことであり、既存の不眠症治療薬を対照に sSL を比較することは適切でないと考えること (「(1) 本剤の有効性について、2) 本剤の睡眠潜時に対する有効性について、① sSL と LPS の改善効果の臨床的意義及び本剤の至適用量について」の項参照)、欧州規制当局の審査では、主要な

試験として自宅での sSL を検討した TL020 試験（参考 5.3.5.1-9）、TL025 試験（参考 5.3.5.1-11）及び CCT002 試験（5.3.5.1-2.1）が評価され、睡眠検査室での LPS を評価した TL021 試験（参考 5.3.5.1-10）及び EC302 試験（5.3.5.1-4）については主要な試験として評価されなかったが、申請者は、不眠症治療薬の薬効評価を行うには、客観的評価である LPS も重要と考えることから、睡眠潜時（LPS 及び sSL）を主要評価項目とした投与期間 4 週以上のプラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1-4: EC302、参考 5.3.5.1-9: TL021、参考 5.3.5.1-10: TL020 及び参考 5.3.5.1-11: TL025）を主要な試験をして評価を行うべきであると考えたことを説明した。その上で申請者は、これらの試験成績は下図のとおりであり、LPS についてはすべての試験でプラセボに対する優越性が示されたこと、また sSL についても改善傾向が認められたが、試験間のバラツキが大きく有意差が示されない試験もあったことを説明した。

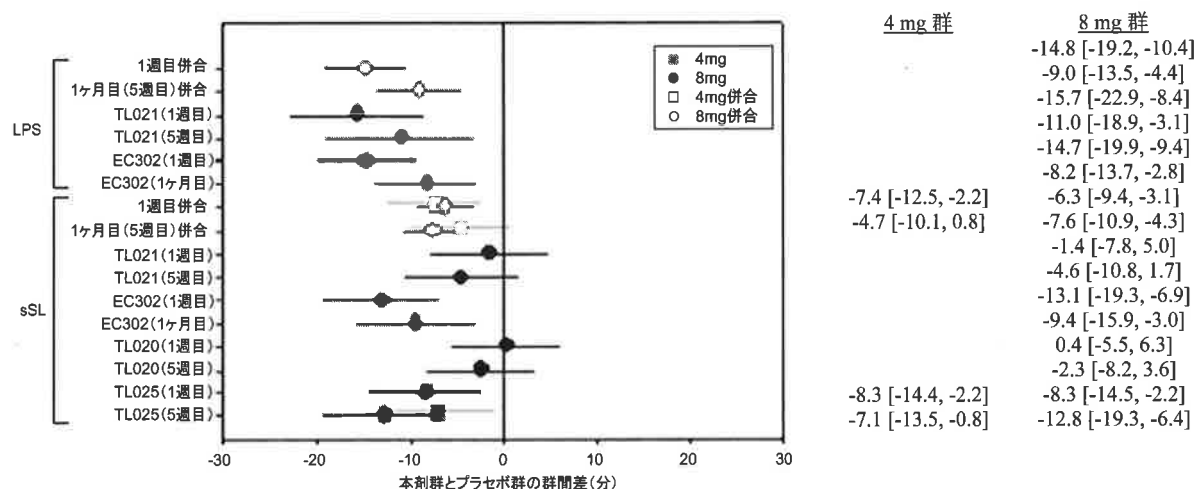


図 海外臨床試験における本剤の睡眠潜時短縮効果（プラセボとの差）

なお申請者は、国内臨床試験では、第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: CCT001）において、LPS における本剤の有効性が示されており、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）では、主要評価項目である第 1 週における自宅での sSL において、本剤のプラセボに対する優越性が示されていることから、本剤の有効性は示されていると考えることを説明した。

申請者は、③について、欧州規制当局の指摘のとおり、EC302 試験（5.3.5.1-4）では、プラセボ群でも経時的に睡眠潜時が減少しているものの、他の不眠症治療薬の臨床試験においても、プラセボ群で症状が改善することにより、effect size が経時的に減少する傾向は認められていること（Krystal AD et al, *Sleep*, 26: 793-799, 2003、Walsh JK et al, *Sleep Medicine*, 1: 41-49, 2000）を説明した上で、EC302 試験（5.3.5.1-4）では、主要評価項目である LPS について、投与 6 ヶ月後においても本剤とプラセボとの間に統計学的有意差が認められ、副次評価項目である sSL についても改善傾向が認められたことから、本剤の長期投与時における有効性は示されていると考えることを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）における sSL について、投与 1 週目では本剤のプラセボに対する優越性が認められたが、投与 2 週目では認められなかったものの、コンプライアンス良好な患者では、投与 2 週目においても引き続き本剤のプラセボに対する優越性が示されており、長期投与試験（5.3.5.1-2.1: OCT002）においても、非対照試験ではあるものの、本剤の有効性は 6 ヶ月間にわたって維持されていたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、欧州規制当局から審査過程で指摘された点に対し、申請者の見解を再度説明したものの、欧州規制当局の見解が変わることはなかったため、欧州における申請を取り下げて申請データパッケージを見直した上で、改めて欧州における申請を検討することとしたこと、本邦にお

ける申請については、欧州で審査対象となっていない国内での臨床試験成績等もデータパッケージに含まれており、これらのデータから日本人患者における本剤の有効性及び安全性は示されていると考えていることを説明した。

機構は、欧州申請時には申請資料として添付されていなかった国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、本剤の有効性及び安全性は示されており、海外臨床試験成績についても、本剤の有効性を否定するものではないと考えられ、安全性についても今後得られる情報に注視する必要があるものの、現時点で大きな問題となる事象は認められていないと考えられることを踏まえると、本剤投与によるベネフィットはリスクを上回るものとする。

（5）本剤の不眠症治療における位置付けと適正使用について

機構は、不眠症治療における本剤の位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既存の不眠症治療薬では、減量や中断による退薬症候や反跳性不眠の発現頻度が高く、そのため多くの患者において継続した服用が必要となり、また精神科医による指導で中断できる場合も少なく、服薬期間が長期化しやすことが報告されていること（内村直尚ら、*睡眠薬の中断法ガイドラインに関する研究 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究 平成11年度～13年度総括報告書 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費*）、BZD服用患者の転倒は非服用患者と比較して数倍高いことが報告されており（Herings RM et al, *Arch Intern Med*, 155: 1801-1807, 1995）、大腿骨骨折の原因となることが報告されている（Sorock GS et al, *Arch Intern Med*, 148: 2441-2444, 1988）ことを説明した。その上で申請者は、本剤は反跳性不眠、退薬症候及び筋弛緩作用に関連した有害事象のリスクが低いこと（審査の概略「（3）本剤の安全性について、2）筋弛緩作用に関連した有害事象について」及び「（3）本剤の中止による反跳性不眠及び退薬症候について」の項参照）等から既存の不眠症治療薬に比べ安全性が高いと考えられることを説明し、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）において罹病期間が短い患者や不眠症治療薬による治療歴がない患者等において本剤の有効性が高かったこと（「（1）本剤の有効性について、1）第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）の試験デザインについて、①観察期における睡眠潜時に係る選択基準の妥当性について」の項参照）を踏まえると、本剤は不眠症の初期段階の治療薬として位置付けられると考えることを説明した。

機構は、既存の不眠症治療薬において、反跳性不眠や退薬症候が発現する可能性があり、依存及び乱用のリスクがあることを考慮すると、本剤は不眠症治療における新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義があると考えが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）において、不眠症治療薬による前治療を受けていた患者における本剤の有効性が示されていないこと、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、BZDによる治療歴があった患者は組み入れられていないこと等を踏まえると、添付文書上において、これらの患者集団での有効性は示されていない旨を注意喚起すべきであり、また、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、投与2週目の有効性は示されておらず、「コンプライアンス良好な患者」においてのみ、投与2週目においても本剤の有効性が示唆されていることを踏まえると、本剤投与後には、有効性及び安全性を継続的に観察し、漫然とした投与を避け、患者に対しても、生活習慣の改善について指導を行う旨を注意喚起することが適切であるとする（「（1）本剤の有効性について、2）本剤の睡眠潜時に対する有効性について、②本剤の長期使用における有効性について」の項参照）。なお機構は、本剤の薬理学的作用機序や欧州規制当局での検討結果等を踏まえ、効能・効果の記載については、さらに検討が必要と考えているが、詳細については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（第Ⅱ/Ⅲ相試験: CCT002、第Ⅲ相試験: CCT003 及び長期投与試験: OCT002）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書に規定された除外基準の変更により改訂された説明文書を用いて治験の継続に関する被験者の再同意を文書により得ていなかった事例が認められたものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の不眠症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断しており、既存の不眠症治療薬と作用機序が異なることから、不眠症治療に新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の適正使用の方策（投与期間、生活習慣に関する患者指導等）、不眠症治療薬による前治療歴のある患者に対する注意喚起の方法等については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断したい。また、高齢者における安全性、筋弛緩作用と関連する有害事象の発現状況、反跳性不眠及び退薬症候の発現状況、依存性及び内分泌系への影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 1 月 12 日

I. 申請品目

| | |
|-----------|------------------|
| [販 売 名] | ロゼレム錠 8 mg |
| [一 般 名] | ラメルテオン |
| [申 請 者 名] | 武田薬品工業株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 20 年 2 月 29 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、以下の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の適正使用について

機構は、本剤の適正使用を推進するには、本剤が既存の不眠症治療薬とは異なる作用機序を有するため、投与対象となる患者を適切に診断するとともに、生活習慣の改善にも併せて取り組む必要があることを医師等の医療従事者及び患者が理解することが重要と考えることから、関連学会との協力、教育資材の作成等、適正使用を推進するための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤を処方する医師に対する情報提供の方策として、本剤と既存の不眠症治療薬との作用機序の差異、本剤の投与対象となる患者について説明するとともに、生活習慣の改善の必要性を説明した教育資材を作成すること、不眠症治療を専門とする診療科以外でも本剤が処方される可能性があることから、一般臨床医向けの勉強会を開催し、不眠症の治療法、本剤の適正使用等に関する情報提供を行う予定であることを説明した。また申請者は、患者に対する情報提供のための方策として、本剤の作用機序、生活習慣の改善の指導及びその必要性等を説明するための資材並びに生活リズム及び睡眠に関する日誌を提供することを計画しており、患者自らが日誌等を活用することで、治療効果について医師へ相談しやすいように配慮したいと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承するが、これらの対応について速やかに実施し、本剤の投与対象となる患者を適切に診断すること、生活習慣の改善の指導とともに、本剤投与による治療効果を確認しながら投与することを医師等の医療従事者及び患者に周知徹底することが重要と考える。

(2) 製造販売後調査について

機構は、不眠症における入眠困難を伴う患者を対象として、性別又は年齢と本剤の有効性及び安全性の関係、不眠症治療薬による前治療の有無又は罹病期間と有効性及び安全性との関係、日中の機能に及ぼす影響、意識障害、精神神経系の有害事象、既存の不眠症治療薬で問題となっている事象（離

脱症状、反跳性不眠、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用）等の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、不眠症における入眠困難を伴う患者を対象に、目標症例数として 3000 例、1 症例あたりの観察期間として本剤投与開始から 4 週間及びフォローアップ期間 2 週間の使用成績調査を実施し、投与開始 2 週後に本剤の入眠困難に対する有効性を確認するとともに、投与 4 週間又は投与終了時には生活習慣の改善に関する指導内容及びその遵守状況等を調査することを説明した。また申請者は、使用成績調査を完了した症例のうち、本剤の継続投与が必要と判断された症例における長期投与時の安全性及び有効性を検討するために、目標症例数を 200 例、1 症例あたりの観察期間として本剤の投与開始から 6 ヶ月及びフォローアップ期間 2 週間の特定使用成績調査を実施することも併せて説明した。その上で申請者は、性別又は年齢と本剤の有効性及び安全性との関係、不眠症治療薬による前治療の有無又は罹病期間と本剤の有効性及び安全性との関係、意識障害（中途覚醒時の記憶障害等）の発現状況、残遺効果、日中の機能に及ぼす影響、精神神経系の有害事象の発現状況、既存の不眠症治療薬で問題とされている事象（離脱症状、反跳性不眠、乱用及び依存性、ふらつき等の筋弛緩作用）の発現状況、血中プロラクチン濃度への影響及び関連する有害事象の発現状況、カフェイン又はアルコールの摂取状況及び喫煙習慣と本剤の有効性及び安全性との関係、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤との併用時における本剤の有効性及び安全性について調査することを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の不眠症における入眠困難を有する患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（3）本剤の効能・効果、投与対象及び投与期間について

機構は、提出された臨床試験成績より、睡眠潜時の改善は示されているものの、本剤の総睡眠時間及び中途覚醒回数に対する明確な改善効果は認められていないと考えることから、本剤の効能・効果は「不眠症における入眠困難の改善」とすることが適切と考え、この考えについては、専門委員からも支持されたことから、効能・効果を上記の通り変更するよう申請者に求め、申請者は了承した。

また機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2.1: CCT002）において、不眠症治療薬の前治療歴のある患者では本剤の有効性は示されていないこと、精神疾患（統合失調症、うつ病等）を有する患者における本剤の有効性及び安全性は検討されておらず、これらの患者に対する有効性及び安全性は明確になっていないこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3.1: CCT003）において、投与 2 週目における本剤の有効性は示されていないことを適切に情報提供する必要があると考えており、この考えについては、専門委員からも支持されたことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、「ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患（統合失調症、うつ病等）の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。」と記載するとともに、「重要な基本的注意」の項において、「本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始 2 週間後を目処に入眠困難に対する有効性を評価し、有効性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の可否を検討すること。」と記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

Ⅲ. 審査報告（１）の訂正事項

審査報告（１）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（１）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁 | 行 | 改訂前 | 改訂後 |
|----|---------------|--|---|
| 6 | 11 | 2. 非臨床に関する資料 | 3. 非臨床に関する資料 |
| 6 | 18 ～ 20 | メラトニン受容体（ニワトリ Mel_{1a}/Mel_{1c} 、ヒト MT_1 、ヒト MT_2 及びハムスター MT_3 受容体）に対する K_i 値（ Mel_{1a}/Mel_{1c} 、 MT_1 及び MT_2 受容体は pM 、 MT_3 受容体は nM ）は、 | メラトニン受容体（ニワトリ Mel_{1a}/Mel_{1c} 、ヒト MT_1 、 MT_2 受容体及びハムスター MT_3 結合部位）に対する K_i 値（ Mel_{1a}/Mel_{1c} 、 MT_1 及び MT_2 受容体は pM 、 MT_3 結合部位は nM ） |
| 7 | 35 | ニワトリ Mel_{1a}/Mel_{1c} 受容体及びハムスター MT_3 受容体に対する | ニワトリ Mel_{1a}/Mel_{1c} 受容体及びハムスター MT_3 結合部位に対する |
| 10 | 26 | N-アセチルセロトニン（ MT_3 受容体作動薬、3～30 mg/kg、p.o.） | N-アセチルセロトニン（ MT_3 結合部位作動薬、3～30 mg/kg、p.o.） |
| 56 | 4 | 生活習慣の改善するよう指導を行う旨を | 生活習慣を改善するよう指導を行う旨を |
| 60 | 12 ～ 13 | （短期試験（国内：5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003）、海外（参考 5.3.5.1-7: TL005、 | （短期試験（国内：5.3.5.1-2.1: CCT002 及び 5.3.5.1-3.1: CCT003、海外（参考 5.3.5.1-7: TL005、 |

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 不眠症における入眠困難の改善

[用法・用量] 通常、成人にはラメルテオンとして 1 回 8 mg を就寝前に経口投与する。