

# ベルソムラ錠 15 mg、20mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

## CTD 第 1 部

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

## 目次

|                            | 頁  |
|----------------------------|----|
| 表一覧.....                   | 2  |
| 図一覧.....                   | 3  |
| 略号及び用語の定義.....             | 4  |
| 1.5.1 起原又は発見の経緯.....       | 5  |
| 1.5.1.1 製品開発の背景.....       | 5  |
| 1.5.2 開発の経緯.....           | 7  |
| 1.5.2.1 品質試験.....          | 7  |
| 1.5.2.2 非臨床試験.....         | 8  |
| 1.5.2.3 臨床試験.....          | 9  |
| 1.5.2.3.1. 対面助言.....       | 12 |
| 1.5.2.3.2. 臨床データパッケージ..... | 14 |
| 1.5.3 開発の経緯のまとめ.....       | 15 |

表一覧

|                                        | 頁  |
|----------------------------------------|----|
| 表 1.5: 1 対面助言の概要 .....                 | 12 |
| 表 1.5: 2 本邦での製造販売承認申請の臨床データパッケージ ..... | 14 |
| 表 1.5: 3 申請する効能・効果及び用法・用量 .....        | 15 |

図一覧

|                       | 頁  |
|-----------------------|----|
| 図 1.5: 1 開発の経緯図 ..... | 16 |

## 略号及び用語の定義

| 略 号                                       | 定 義                                                      |                              |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|
| AUC                                       | Area under the concentration-time curve                  | 血漿中濃度－時間曲線下面積                |
| BCRP                                      | Breast cancer resistance protein                         | 乳癌耐性蛋白質                      |
| BZD                                       | Benzodiazepines                                          | ベンゾジアセピン                     |
| CYP                                       | Cytochrome P450                                          | チトクロム P450                   |
| C <sub>max</sub>                          | Maximum plasma concentration                             | 最大血漿中濃度                      |
| COPD                                      | Chronic obstructive pulmonary disease                    | 慢性閉塞性肺疾患                     |
| DSST                                      | Digit symbol substitution test                           | －                            |
| EMA                                       | European medical agency                                  | 欧州医薬品庁                       |
| EU                                        | European union                                           | 欧州連合                         |
| FDA                                       | Food and drug administration                             | 米国食品医薬品局                     |
| GABA                                      | $\gamma$ -Aminobutyric acid                              | $\gamma$ アミノ酪酸               |
| ICH                                       | International conference on harmonization                | 医薬品規制調和国際会議                  |
| IVIVC                                     | <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> correlation           | <i>in vitro in vivo</i> 相関   |
| LPS                                       | Latency to persistent sleep                              | 持続睡眠潜時                       |
| m                                         | Mean                                                     | 平均                           |
| OATP1B1                                   | Organic anion transporter polypeptide 1B1                | 有機アニオン輸送ポリペプチド1B1            |
| OCT2                                      | Organic cation transporter 2                             | 有機カチオントランスポーター2              |
| OSA                                       | Obstructive sleep apnea                                  | 閉塞性睡眠時無呼吸                    |
| OX <sub>1</sub> R 及び<br>OX <sub>2</sub> R | Orexin R1 and R2 receptors                               | オレキシン受容体 R1 及び R2            |
| P-gp                                      | P-glycoprotein                                           | P-糖蛋白質                       |
| PMDA                                      | Pharmaceuticals and medical devices agency               | 医薬品医療機器総合機構                  |
| PQ コホート                                   | PQ cohort                                                | PSG 検査と質問票の両方を実施する集団         |
| PSG                                       | Polysomnography                                          | ポリソムノグラフィ                    |
| Q コホート                                    | Q cohort                                                 | 質問票のみを実施する集団                 |
| QTc                                       | QT interval corrected for heart rate                     | 心拍数で補正した QT 間隔               |
| s                                         | Subjective                                               | 主観的評価項目                      |
| SaO <sub>2</sub>                          | Arterial oxygen saturation                               | 動脈血酸素飽和度                     |
| SDLP                                      | Standard deviation of lane position                      | 側線に沿って運転したときの車体の側線からのずれの標準偏差 |
| sTSOm                                     | Mean subjective time to sleep onset                      | 主観的睡眠潜時                      |
| sTSTm                                     | Mean subjective total sleep time                         | 主観的総睡眠時間                     |
| sWASOm                                    | Mean subjective wakefulness after persistent sleep onset | 主観的中途覚醒時間                    |
| TSO                                       | Time to sleep onset                                      | 睡眠潜時                         |
| TST                                       | Total sleep time                                         | 総睡眠時間                        |
| TQT                                       | Thorough QTc                                             | Thorough QTc                 |
| US                                        | United states                                            | 米国                           |
| WASO                                      | Wake after sleep onset                                   | 中途覚醒時間                       |

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1.5.1.1 製品開発の背景

##### 不眠症の疫学

不眠症は、欧米では総人口の約10～30%（成人人口の最大3分の1）に発症し、そのうち半数以上が活力低下、記憶障害及び集中力の欠如などの著しい日中の機能低下を引き起こしている[資料5.4: 41][資料5.4: 45]。本邦でも人口の20%～30%が何らかの不眠を訴えており[資料5.4: 1011][資料5.4: 1012]、欧米での調査での割合と大きな相違はない。しかしながら、医師の診断を受けている患者よりはるかに多くの潜在的患者がおり、多くは適切な治療を受けずに市販薬又はアルコールにより対処していることが報告されている[資料5.4: 45][資料5.4: 1024]。特に、本邦では不眠解消のために寝る前に飲酒する比率は不眠を訴える人の約30%と、他の国々と比べても高い。しかしながら、このような飲酒による解決方法では、かえって不眠（主に睡眠維持困難及び早朝覚醒）を悪化させる結果となることが懸念されている[資料5.4: 1028]。また、睡眠に問題を抱えているにもかかわらず、不眠症治療薬の忍容性、副作用及び依存性等の安全性に対する不安から不眠症治療薬を服用していない人も多い[資料5.4: 1013]。

また、最近、不眠症と高血圧症、糖尿病等の生活習慣病及びうつ病との関係が注目されており、本邦での不眠症の合併は、高血圧患者で30～50%、糖尿病患者で20～40%及びうつ病患者で80～90%にみられる[資料5.4: 1025][資料5.4: 1026][資料5.4: 1027][資料5.4: 1044]。

さらに日本人の一般成人を対象とした調査では、不眠の訴えは、20歳～60歳の約19%でみられたのに対し、60歳以上の高齢者では約30%でみられている[資料5.4: 1035]。高齢者では、若年成人にみられる強固な睡眠構造パターンが加齢とともに崩れており、睡眠が維持できず、早起きとなることが多くなることから、睡眠不足を感じると考えられている。

##### 不眠症の治療の現状

多くの国での不眠症の薬物治療は、 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）<sub>A</sub> 受容体作動薬であるベンゾジアゼピン（BZD）系不眠症治療薬及び非 BZD 系不眠症治療薬が主流となっており、その他にメラトニン受容体などが用いられている。本邦での使用状況も同様である。[資料5.4: 1014][資料5.4: 1015]

BZD 系及び非 BZD 系不眠症治療薬の副作用としては、翌日の鎮静作用の持越し効果、記憶障害、幻覚（トリアゾラム等で発現）、反跳性不眠（特に半減期の短い薬剤でみられる）、退薬症候、身体的又は精神的依存性などがあげられる[資料5.4: 804][資料5.4: 806]。BZD 系不眠症治療薬及び非 BZD 系不眠症治療薬はノンレム睡眠の stage 2 を延長することで治療効果を発現するが、より深い睡眠段階及びレム睡眠の時間を短くする。非 BZD 系不眠症治療薬（ゾルピデム等）でも、精神疾患のある患者、特に薬物乱用歴のある患者では、乱用のリスクが高いことが示唆されている[資料5.4: 31][資料5.4: 32][資料5.4: 37]。また、ゾルピデムを高齢者に投与した際に、翌日の認知機能 [Digit Symbol Substitution Test (DSST)] へ悪影響が出る場合があることが報告されている[資料5.4: 1020]。さらに、BZD 系不眠症治療薬及び非 BZD 系不眠症治療薬では、筋弛緩作用があるため、ふらつきや転倒の副作用がある[資料5.4: 1036]。特に高齢者では転倒の発現率が高く、ねた

きり等の重大な結果を招く危険性がある[資料5.4: 1036]。またパーキンソン病等の神経性難病又は関節性リウマチの身体的合併症を有する不眠症患者では、一般に運動機能が低下しているため、これらの患者では筋弛緩作用が低い薬剤の選択が必要となる。がんの緩和ケアでは、不眠症の治療は重要なものとなっているが[資料5.4: 1039]、BZD 系不眠症治療薬及び非 BZD 系不眠症治療薬は、せん妄、健忘及び転倒の副作用のため[資料5.4: 1036]、使用しにくい状況にある。

有効性の側面では、BZD 系及び非 BZD 系不眠症治療薬のうち、本邦で主に使用されている超短時間型（ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン等）に分類される薬剤は、血漿中半減期が短いことから、入眠効果は得られるものの、睡眠維持効果が不十分であるといわれている[資料5.4: 1036]。

また、近年、米国及び本邦で承認されたラメルテオン（メラトニン受容体アゴニスト）は入眠困難のみの適応であり、睡眠維持及び入眠の両方の症状を有する大半の患者にとって有効な治療法とはならないと考えられる。

#### 不眠症治療への新しいアプローチとしてのオレキシシン受容体アンタゴニスト

1998年に桜井らによりオレキシシンが同定され[資料5.4: 3]、覚醒及び睡眠の調節に関する重要な新しい見解が示された[資料5.4: 271] [資料5.4: 278]。オレキシシンニューロンは、視床下部外側野及び視床下部後部に局在し、脳内に広く投射し、覚醒レベルの維持に重要な働きをしていると考えられる青斑核及び結節乳頭核などの神経核を活性化させる。これらの神経核ではオレキシシン受容体（OX<sub>1</sub>R 及び OX<sub>2</sub>R）が発現しており、覚醒を制御している[資料5.4: 48]。

オレキシシンニューロンは、プレプロペプチドであるオレキシシン神経ペプチドを産生し、このペプチドからペプチド系神経伝達物質であるオレキシシン A 及び B が生成される[資料5.4: 3]。オレキシシンは、睡眠覚醒制御に関わる皮質、視床、視床下部などの神経回路に存在する2種類の G 蛋白共役受容体である OX<sub>1</sub>R 及び OX<sub>2</sub>R に対し高い選択性及び結合親和性で作用する。

オレキシシン受容体アンタゴニストは、覚醒を促進する神経伝達物質であるオレキシシン A 及び B と OX<sub>1</sub>R 及び OX<sub>2</sub>R との結合を選択的にまた一過性に阻害することで、脳が覚醒状態から睡眠状態へと移行する生理機能の変化を促進させることが明らかにされている。実際、不眠症患者を対象とした試験で、異なる4種類のオレキシシン受容体アンタゴニストの Proof-of-concept が示されている[資料5.4: 716] [資料5.4: 725] [資料5.4: 727] [資料5.4: 791]。

スボレキサントは、2種のオレキシシン受容体（OX<sub>1</sub>R 及び OX<sub>2</sub>R）の選択的アンタゴニストとして作用し、オレキシシンニューロンの神経支配を受けている脳幹及び皮質の覚醒に関与する神経核を抑制することにより睡眠を引き起こす。スボレキサントは、BZD 系、非 BZD 系及びバルビツール酸系不眠症治療薬、又はその他の睡眠作用のある薬剤とは化学構造上無関係であり、GABA 系への相互作用に伴う骨格筋弛緩作用及び抗不安作用をもたない。本剤は、覚醒を制御する神経核の活動を主に抑制することで睡眠を促進している。BZD 系及び非 BZD 系不眠症治療薬では、睡眠制御系以外にも、より広く分布する抑制性 GABA 作動性ニューロンの活性化により作用するため、身体的依存性、健忘又は筋弛緩作用等が発現するが、本剤はこれらの薬剤より有用な可能性のある、新しいタイプの不眠症治療となることが期待される[資料5.4: 718]。



## 1.5.2 開発の経緯

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. では、High Throughput Screening (HTS) により、OX<sub>1</sub>R 及び OX<sub>2</sub>R に拮抗作用を持つジアゼパン誘導体を [REDACTED] 年にみいだした。この誘導体をリード化合物として、代謝安定性に優れ、オレキシン受容体に対し高い選択性及び結合親和性を持つスボレキサントを合成した[2.4.2.1.1 項] [資料5.4: 628]。本剤の品質試験、非臨床試験、臨床試験の経緯を以下に示す。

### 1.5.2.1 品質試験

スボレキサントを15 mg、20 mg、30 mg 及び40 mg 含む製剤が開発されており、いずれも即放性のフィルムコーティング錠として開発された。原薬及び製剤はクオリティ・バイ・デザインの概念に基づき開発され、製剤の目標品質プロファイルを定義し、原薬及び製剤の重要品質特性を特定した後、原薬及び製剤の工程パラメータと重要品質特性を関連づけるためのリスク評価を行った。多元的な組み合わせによる実験により、潜在的に品質に影響のある工程パラメータを特定し、最終製品の品質を保証するために必要な工程管理、原材料の管理値及び最終製剤の規格を効率的に制御する管理戦略を構築した。原薬及び製剤の製造工程に関する管理戦略は[2.3.S.2 項]及び[2.3.P.2 項]に、それぞれ記載する。

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]。分析方法の開発及びバリデーションは ICH ガイドラインに基づき行った。

提案する製造方法は徹底的に特性解析され、管理幅や工程管理を定義した管理戦略に基づき管理されている。これらの管理戦略を導入することにより、重要品質特性を満たすロットを恒常的に生産できることが保証できる。

本剤の規格及び試験方法は、現在までの製造経験、ロット分析及び安定性データに基づき設定された。最終的な規格は、含量、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量均一性、溶出性である。

本剤はアルミニウムブリスターに包装される。24ヵ月までのデータが得られており、これらの結果を統計解析し外挿した結果、本剤の有効期間を36ヵ月と設定した。

### 1.5.2.2 非臨床試験

#### 薬理試験

スボレキサン トは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びアカゲザルの  $OX_1R$  及び  $OX_2R$  に結合するが、その結合親和性は高く（ヒト  $OX_1R$  及び  $OX_2R$  に対する  $K_i$  値はそれぞれの受容体で  $0.55\text{ nM}$  及び  $0.35\text{ nM}$ ）、アンタゴニストとして作用した。また、オレキシン受容体以外の165の受容体及び酵素活性に対するスボレキサンの薬理活性を調べたところ、スボレキサンのオレキシン受容体に対する選択性は高く、他の受容体及び酵素活性に対して6,000～10,000倍以上の選択性を示した。

ラットにスボレキサンの10、30及び100 mg/kg を投与すると、用量依存的に覚醒が低下し、同時にデルタ睡眠とレム睡眠が増加した。同様な覚醒の低下と徐波睡眠 I、デルタ睡眠及びレム睡眠の増加はイヌにスボレキサン トを1及び3 mg/kg 投与したときも認められた。サルにおいても、スボレキサン ト（10及び30 mg/kg）を経口投与すると、覚醒が低下し、デルタ睡眠 I とレム睡眠が増加した。

スボレキサンの安全性薬理作用を検討するため、心血管系、呼吸系及び神経行動学的に検討した。イヌにおいて心血管系への作用は最高用量の400 mg/kg でも認められず、ラットにおいて呼吸系への作用は最高用量の866 mg/kg でも認められなかった。スボレキサン トを投与した雌性ラットにおいて、機能観察総合評価試験／神経行動学的試験を実施したところ、160 mg/kg 以上の投与量で少数の動物に一過性の神経行動学的な変化と体温変化が認められた。Irwin の変法を用いた試験でスボレキサン ト（100 mg/kg）を投与したマウスに、自発運動量の軽度減少がみられた。

#### 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験において、スボレキサンの絶対的バイオアベイラビリティはラットで48%、イヌで34%であった。スボレキサンのマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿蛋白結合率は高く、非結合型分率は0.3～4.4%であった。ラット（Sprague-Dawley 及び Long-Evans）の組織分布試験において、 $[^{14}C]$ スボレキサン ト由来の放射能は脳を含むすべての組織に広く分布したが、その後、放射能はすべての組織から速やかに消失した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおけるスボレキサンの主要な消失経路は酸化的代謝であり、主要な代謝経路はベンジル基炭素の水酸化により M9が生成する経路であった。ヒト血漿、尿及び糞中に認められたすべての代謝物がマウス、ラット、ウサギ又はイヌでも検出された。スボレキサン トとは異なり、M9はげっ歯類及びヒトのP-糖蛋白質（P-gp）の基質であり、イヌを用いた睡眠試験で活性を示さなかった。 $[^{14}C]$ スボレキサン ト由来の放射能のラット及びイヌでの主要な排泄経路はいずれも胆汁を介した糞中であった。

*In vitro* 及び *in vivo* 試験より、ヒトでのスボレキサンの主要な消失経路はCYP3Aを介した代謝である。したがって、強力なCYP3A阻害剤及び誘導剤はスボレキサンの薬物動態を変化させる可能性がある。スボレキサン ト及びM9は、主要なヒトCYPs及びトランスポーターに対して臨床的に意味のある可逆的な阻害作用を示さなかったが、小腸のP-gpに対しては弱い阻害作用を生じる可能性がある。*In vitro* にて、スボレキサン トはCYPを誘導し（mRNA発現量による評価）、

CYP3A に対して時間依存性の阻害作用を示した。しかしながら、臨床用量（20 mg）でのスボレキサント及び M9 の低い血漿中濃度（遊離型濃度：約 2～5 nM）を考慮すると、スボレキサントが主要な CYPs 及びトランスポーターの阻害もしくは誘導を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考える。*In vitro* 試験より予測された臨床的に意味のある薬物相互作用を生じる可能性は低いという見解は、臨床薬物相互作用試験にて裏付けられた。

### 毒性試験

一般毒性（標的器官毒性）、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性及び依存性を評価する一連の *in vivo* 及び *in vitro* 試験を実施し、スボレキサント及びその代謝物 M9 の毒性プロファイルを明らかにした。ラットでは、投与可能な最大用量まで忍容性はおおむね良好であった。反復投与毒性試験では、投与可能な最大用量で一部の動物に死亡が認められたが、2 年間のがん原性試験での生存率は高かった。イヌでは、投与可能な最大用量で用量制限毒性（死亡及び一般毒性所見）が認められた。同用量より低い用量でみられた変化はミクロソーム酵素誘導又は薬理作用に関連するものであり、毒性学的意義に乏しいと考えられた。ラットのがん原性試験で、肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が増加したが、これらの腫瘍とミクロソーム酵素誘導とはげっ歯類において種特異的な関連性があることがよく知られており、この酵素誘導から予想可能な変化であった。また、ラットのがん原性試験では、薬理作用を介した光照射量の増加から、スボレキサントを投与したアルビノラットの網膜萎縮の発現頻度が増加した。引き続き実施したアルビノラット及び有色ラットの慢性試験で示したとおり、眼色素はこの網膜変化に保護的に働いた。スボレキサントは rasH2 Tg マウスにおいてがん原性を示唆する変化はみられず、遺伝毒性及び光毒性も認められなかった。ラットの受胎能試験では、黄体数、着床数及び生存胎児数の軽度な減少がみられた。また、スボレキサントに関連した発生毒性は、母動物毒性が生じる用量でみられた胎児及び出生児の体重減少のみであった。依存性試験から、スボレキサントの依存性又は乱用の可能性は示唆されなかった。すべての重要な試験において、スボレキサント及び M9 の無毒性量における AUC は、ヒトに最高臨床推奨用量を投与したときの AUC を上回っており、安全域も担保されている。

結論として、スボレキサントの毒性プロファイルは詳細に評価されており、得られた毒性試験データから、不眠症患者に対する長期治療において、スボレキサントは安全に投与可能と考えられた。

#### 1.5.2.3 臨床試験

スボレキサント経口剤の臨床開発は、スボレキサントが不眠症患者の睡眠維持及び入眠効果を示し、短期間及び長期間に有効で、忍容性が良好であることを確認する目的で実施した。本剤の臨床開発は、不眠症を適応症とした世界同時申請（米国及び本邦、並びにその他の地域）を目指した。本邦での本剤の臨床開発について、これまでに 5 回の対面助言を実施し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）から[1.5.2.3.1 項]に示す助言を得た。

スボレキサントの臨床開発の概要を以下に、本剤の臨床データパッケージを[1.5.2.3.2 項]に示す。

## 第Ⅰ相試験の概要

第Ⅰ相試験では 年より、合計922例の健康被験者及び特別な集団(娯楽目的の多剤使用者、中等度肝機能障害患者及び重度腎機能障害患者等)を対象に32試験実施し、スボレキサントの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学作用を評価した。軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者、軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者及び健康被験者を対象に安全性試験を実施し、スボレキサントの呼吸器系への影響を検討した。自動車運転試験では、単回投与及び反復投与(定常状態)した際の非高齢者及び高齢者での運転能力に対する影響から、持越し効果を評価した。なお、第Ⅰ相試験には不眠症患者は組み入れなかった。

スボレキサントを空腹時投与した際の最高血漿中濃度( $T_{max}$ )の中央値は2.0時間、半減期は中程度(約12時間)であり[2.7.2.3 項]、不眠症治療薬に適した薬物動態プロファイルを有している。また、これまでに得られたデータからは、スボレキサントは食事に関係なく投与できることが示されている[2.7.1.3.3 項]。スボレキサントの曝露量は、用量10~80 mg の範囲で用量比例性をわずかに下回る増加を示した[2.7.2.3.1 項]。スボレキサントの薬物動態に対し、内因性要因による影響がわずかにみられたものの、性別、BMI、人種、腎機能障害又は軽度から中等度の肝機能障害による臨床的に重大な影響はみられなかった[2.7.2.3.2 項]。また、スボレキサントはCYP3Aにより代謝されることから、ケトコナゾール(強力なCYP3A阻害剤)、ジルチアゼム(中等度のCYP3A阻害剤)及びリファンピシン(強力なCYP3A誘導剤)の併用投与により薬物相互作用が認められた。強力なCYP3A阻害剤は、中等度のCYP3A阻害剤よりもスボレキサントの曝露量を増加させた。また、強力なCYP3A誘導剤との併用投与により、スボレキサントの曝露量は大きく減少した。なお、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果より、スボレキサントが薬物相互作用の要因となる可能性は低い[2.7.2.3.3 項]。

その他、薬力学及びThorough QTc 延長(TQT)試験を含む特別な安全性評価は[2.7.2 項]に示した。

## 後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要

多施設国際共同無作為化二重盲検プラセボ比較試験を4試験実施し、非高齢者(18~65歳未満)及び高齢者(65歳以上)の原発性不眠症患者を対象に、スボレキサントの有効性及び安全性を評価した。この4試験は、後期第Ⅱ相用量反応試験が1試験(006試験)、第Ⅲ相有効性検証試験が2試験(028試験及び029試験)、第Ⅲ相長期安全性試験が1試験(009試験)である。全体で2,027例の不眠症患者(うち非高齢者1,198例、高齢者829例)にスボレキサントを投与した。このうち、日本人は、006試験に34例、028試験に247例が組み入れられた。

006試験は、後期第Ⅱ相2期クロスオーバーPSG 用量反応試験(睡眠質問票を含む)であり、本邦及び米国で、原発性不眠症患者を対象に、4週ごとの2期(各期の間には1週間の単盲検プラセボウォッシュアウト期を設けた)にスボレキサントの4用量(10、20、40又は80 mg)のうち1用量又はプラセボを投与した。

第Ⅲ相試験(028、029及び009試験)での非高齢者に対する主要な用量は、006試験の結果から、40 mg(スボレキサント高用量)と設定した。また、第Ⅰ相試験では、高齢者での曝露量が、非



高齢者と比べやや高かった[資料5.3.3.3: P004] [資料5.3.3.3: P027]。高齢者における30 mg の曝露量は、非高齢者への40 mg 1日1回就寝前投与後と同程度であったため、第Ⅲ相試験での高齢者の用量は、非高齢者への40 mg 投与と同程度の曝露量が得られる30 mg（スボレキサント高用量）と設定した。第Ⅲ相試験の結果から、スボレキサント高用量投与時の曝露量は、非高齢者と高齢者で類似すると判断し、非高齢者と高齢者を併合して有効性及び安全性を解析することが可能であると考えた。第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）で、スボレキサント低用量（非高齢者20 mg、高齢者15 mg）も評価したが、スボレキサント高用量群と比べ症例数が少なかった。そこで、スボレキサント低用量の効果をより高い精度で推定するため、2つの試験データを併合解析した。

028試験及び029試験は、類似した試験デザインの PSG 検査及び睡眠質問票を実施した試験であり非高齢者及び高齢者の原発性不眠症患者を対象に、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）、低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）又はプラセボを3ヵ月間投与した。さらに、その後に続く1週間の退薬期で、退薬症候及び反跳性不眠を評価した。028試験は、治療期を完了した患者に任意の3ヵ月間の延長期を設け、延長期に参加した患者に延長期完了後、1週間の退薬期を設けた。両試験のスボレキサント高用量では、029試験の3ヵ月時の LPS を除き、第1日夜／1週間時、1ヵ月及び3ヵ月時の睡眠維持及び入眠のすべての客観的（WASO 及び LPS）及び主観的（sTSTm 及び sTSOm）指標でプラセボに対する優越性を示した。スボレキサント低用量群でも一定の有効性が示唆されたが、その睡眠維持及び入眠効果は、高用量群での改善効果をおおむね下回った。

009試験は、主観的な睡眠に関する質問票を実施した第Ⅲ相長期安全性試験であり、非高齢者及び高齢者の原発性不眠症患者を対象に、スボレキサント高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）又はプラセボを12ヵ月間投与した。009試験では、スボレキサント高用量では1ヵ月時の主観的睡眠維持（sTSTm 及び sWASOm）及び入眠効果（sTSOm）においてプラセボ群に対し優越性を示した。睡眠維持及び入眠効果は12ヵ月まで持続した。

また、第Ⅲ相試験でのスボレキサントの忍容性は良好であり、多くの患者（90%超）で持越し効果がないことを含め、スボレキサントの良好な安全性プロファイルが示された。

さらに、006試験及び028試験の結果、日本人不眠症患者は、全集団と一貫した有効性を示し、非日本人と同様に良好な忍容性が認められた。

### 1.5.2.3.1. 対面助言

本邦での本剤の臨床開発に関して実施した5回の対面助言の概要を[表1.5: 1]に示す。

表 1.5: 1 対面助言の概要

| 対面助言の種類 | 実施日   | 受付番号 | 治験相談記録（写）の添付場所 |
|---------|-------|------|----------------|
| 相談      | 年 月 日 |      | [1.13.2.1 項]   |
| 相談      | 年 月 日 |      | [1.13.2.2 項]   |
| 相談      | 年 月 日 |      | [1.13.2.3 項]   |
| 相談      | 年 月 日 |      | [1.13.2.4 項]   |
| 相談      | 年 月 日 |      | [1.13.2.5 項]   |

年 月に実施した対面助言では、 を相談した。その結果、 された。その際の助言を踏まえ、 に参画し、年 月に試験が終了した。

年 月並びに、年 月及び について相談した。その助言に基づき、[1.5.2.3.2 項]に示す臨床データパッケージとした。一連の対面助言での、PMDA との相談内容を以下に記載した。

- について、
- について、
- について、

本邦から参画した第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）の治験実施計画書は、米国食品医薬品局（FDA）及び の助言に加え[2.5.1.6 項]、PMDA の助言を参考にして作成した。また、PMDA から028試験の解析にあたり、以下について検討することを助言された。

- [REDACTED]
- [REDACTED]

これらの助言を踏まえ、[REDACTED]に参画し、[REDACTED]年[REDACTED]月に試験が終了した。

[REDACTED]年[REDACTED]月に実施した対面助言では、[REDACTED]  
[REDACTED]について相談した。その結果を、以下に記載する[1.13.2.5 項]。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

## 1.5.2.3.2. 臨床データパッケージ

本剤の本邦での製造販売承認申請の臨床データパッケージを[表1.5: 2]に示す。本製造販売承認申請では、表に示すすべての臨床試験を評価資料とした。

表 1.5: 2 本邦での製造販売承認申請の臨床データパッケージ

| 相                                                                                               | 日本人データ<br>(評価資料)                                                                                 | 非日本人データ<br>(評価資料)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第 I 相                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生物薬剤学試験 (042試験)</li> <li>・ 内因性要因検討試験 (005試験)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生物薬剤学試験 (020、007、041、051試験)</li> <li>・ 健康被験者対象の PK 及び初期忍容性試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 単回投与試験 (001、011試験)</li> <li>➢ 反復投与試験 (003試験)</li> <li>➢ ADME 試験 (012試験)</li> <li>➢ 用量比例性試験 (018試験)</li> </ul> </li> <li>・ 内因性要因検討試験 (高齢者：004及び027試験、肝機能障害患者：017試験、腎機能障害患者：023試験)</li> <li>・ 外因性要因 (薬物相互作用) 検討試験 (008、038、015、013、024、016及び026試験)</li> <li>・ 薬力学試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 健康被験者対象 PSG 試験 (002試験)</li> <li>➢ アルコールとの相互作用試験 (010試験)</li> <li>➢ 高齢者対象夜間覚醒安全性評価試験 (021試験)</li> <li>➢ Thorough QT 延長試験 (022試験)</li> <li>➢ 娯楽目的の多剤使用経験のある被験者対象薬物乱用試験 (025試験)</li> <li>➢ 自動車運転能力評価試験 (非高齢者：035試験、高齢者：039試験)</li> <li>➢ 健康被験者対象呼吸器系安全性試験 (040試験)</li> <li>➢ COPD 患者対象試験 (032試験)</li> <li>➢ OSA 患者対象試験 (036試験)</li> </ul> </li> </ul> |
| 第 II 相                                                                                          | ・ 用量反応試験 (006試験 <sup>†</sup> )                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 第 III 相                                                                                         | ・ 有効性検証試験 (延長試験を含む、028試験 <sup>†</sup> )                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                 |                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性検証試験 (029試験)</li> <li>・ 長期安全性試験 (009試験)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <sup>†</sup> 日本人を含む国際共同試験<br>PK：薬物動態、PSG：ポリソムノグラフィ、COPD：慢性閉塞性肺疾患、OSA：閉塞性睡眠時無呼吸症候群、ADME：吸収分布代謝排泄 |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



### 1.5.3 開発の経緯のまとめ

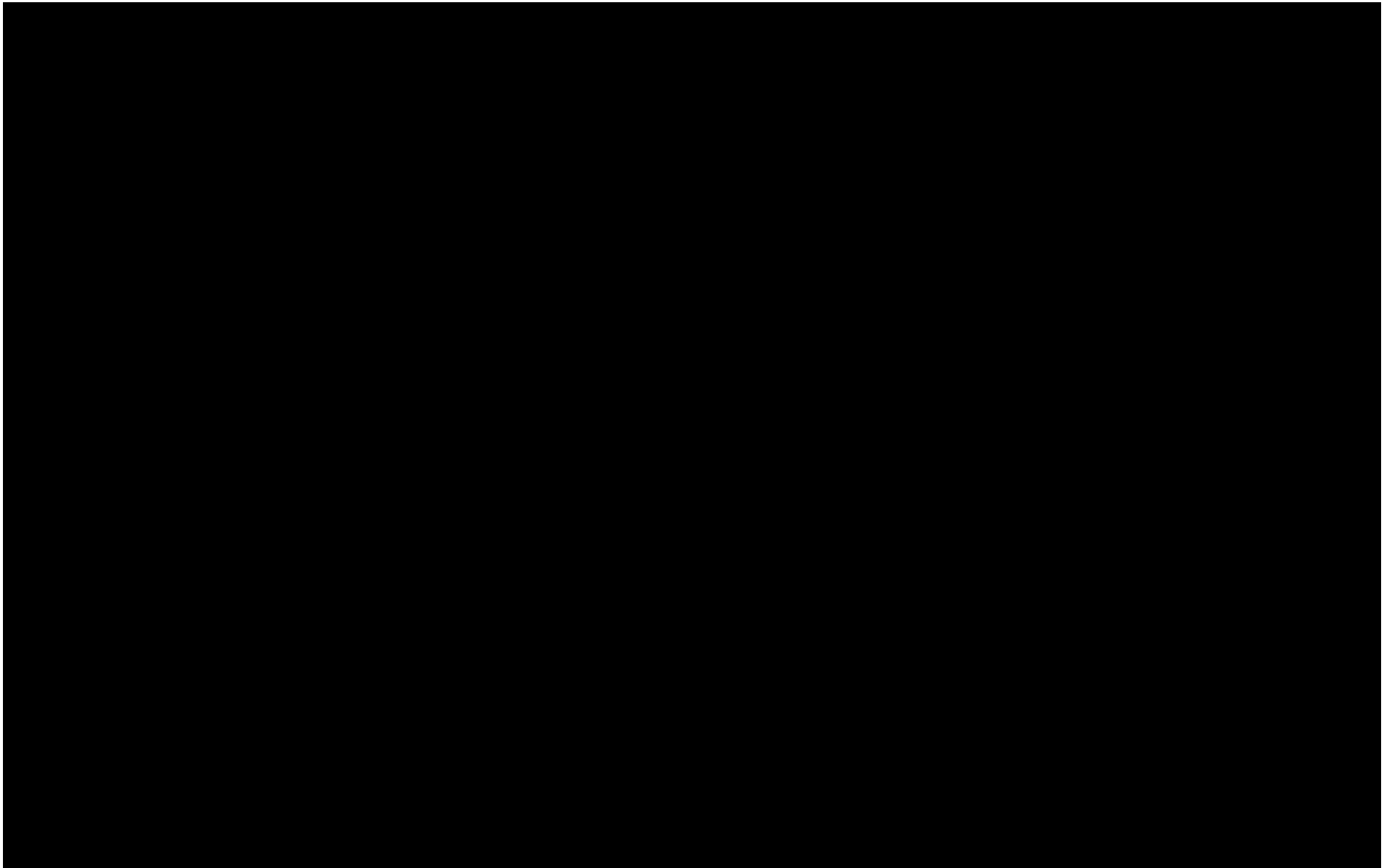
以上のように、本剤の安全性及び有効性が確認されたことから、[表1.5: 3]に示す効能・効果(案)及び用法・用量(案)で本製造販売承認申請を実施したが、承認審査の過程における議論を踏まえ、用法・用量(案)を変更することとした。

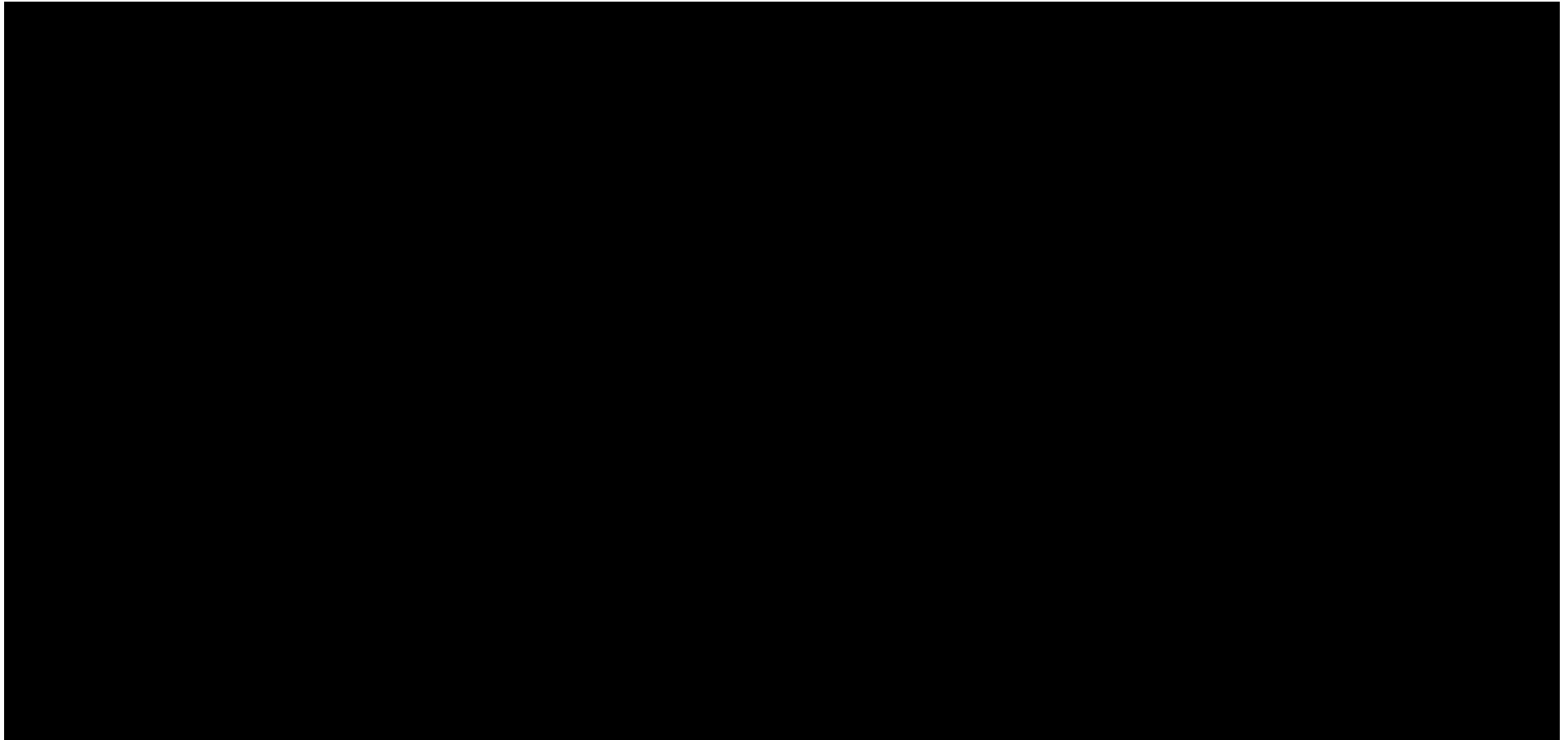
2012年12月現在、スボレキサントは、全世界でまだ承認されていない。なお、米国では承認申請中で、XXXXXXXXXX [2.5.1.6 項]。

本剤の開発の経緯図を[図1.5: 1]に示す。

表 1.5: 3 申請する効能・効果及び用法・用量

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般名 (JAN) | スボレキサント                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 効能・効果 (案) | 不眠症                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 用法・用量 (案) | <p>(承認申請時)</p> <p>通常、成人にはスボレキサントとして1日1回40 mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により20 mg を投与する。ただし、1日40 mg を超えないこととする。</p> <p>通常、高齢者にはスボレキサントとして1日1回30 mg を就寝直前に経口投与する。なお、症状により15 mg を投与する。ただし、1日30 mg を超えないこととする。</p> <p>(変更後)</p> <p>通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20 mg を、高齢者には1日1回15 mg を就寝直前に経口投与する。</p> |





## CTD 第 1 部

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

## 1.6 外国における使用状況等

2014年4月時点でスポレキサントが承認されている国はない。

## CTD 第 1 部

### 1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

## 目次

|                  | 頁 |
|------------------|---|
| 表一覧.....         | 2 |
| 1.7.1 同種同効品..... | 3 |

表一覧

|                                                | 頁  |
|------------------------------------------------|----|
| 表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン） ..... | 4  |
| 表 1.7: 2 同種同効品一覧（ゾルピデム、ゾピクロン） .....            | 14 |
| 表 1.7: 3 同種同効品一覧（ブロチゾラム、トリアゾラム） .....          | 20 |



### 1.7.1 同種同効品

スボレキサントの申請適応症である不眠症の適応症で本邦にて承認されている代表的な薬剤として、エスゾピクロン、ラメルテオン、ゾルピデム、ブロチゾラム、トリアゾラム及びゾピクロンの添付文書の概要を以下に示す。

申請薬剤であるスボレキサント、エスゾピクロン及びラメルテオンの添付文書の概要を[表1.7: 1]に、ゾルピデム及びゾピクロンの添付文書の概要を[表1.7: 2]に、ブロチゾラム及びトリアゾラムの添付文書の概要を[表1.7: 3]に示す。

スボレキサント 錠剤  
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）

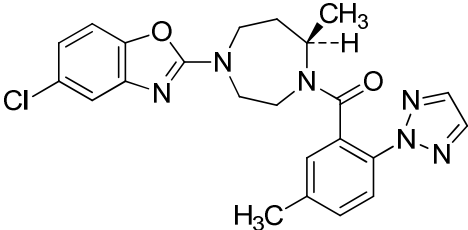
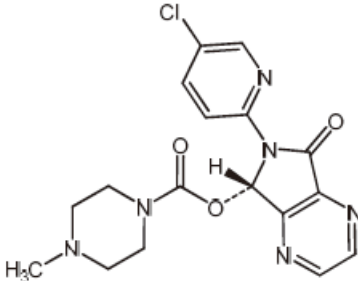
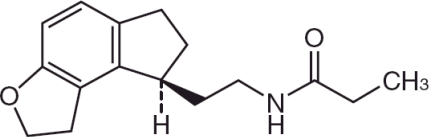
| 一般の名称            | スボレキサント                                                                                                                                                                                                     | エスゾピクロン                                                                            | ラメルテオン                                                                                                                                                                 |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|---------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--|-----------|------|-----------|------|-----------|------|---------------------------------|
| 販売名              | ベルソムラ <sup>®</sup> 錠15mg、ベルソムラ <sup>®</sup> 錠20mg                                                                                                                                                           | ルネスタ <sup>®</sup> 錠1 mg、ルネスタ <sup>®</sup> 錠2 mg、ルネスタ <sup>®</sup> 錠3 mg            | ロゼレム <sup>®</sup> 錠8 mg                                                                                                                                                |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 会社名              | MSD 株式会社                                                                                                                                                                                                    | エーザイ株式会社                                                                           | 武田薬品工業株式会社                                                                                                                                                             |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 承認年月日            | －                                                                                                                                                                                                           | 2012年1月18日                                                                         | 2010年4月16日                                                                                                                                                             |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 再評価年月日           | －                                                                                                                                                                                                           | －                                                                                  | －                                                                                                                                                                      |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 再審査年月日           | －                                                                                                                                                                                                           | －                                                                                  | －                                                                                                                                                                      |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 規制区分             | 習慣性医薬品、処方箋医薬品                                                                                                                                                                                               | 習慣性医薬品、処方せん医薬品                                                                     | 処方せん医薬品                                                                                                                                                                |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 化学構造式            |                                                                                                                            |  |                                                                                     |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 剤型・含量            | フィルムコーティング錠<br><table border="1"><thead><tr><th colspan="2">1錠中スボレキサントの含量</th></tr></thead><tbody><tr><td>ベルソムラ錠15mg・楕円形</td><td>15mg</td></tr><tr><td>ベルソムラ錠20mg・円形</td><td>20mg</td></tr></tbody></table> | 1錠中スボレキサントの含量                                                                      |                                                                                                                                                                        | ベルソムラ錠15mg・楕円形 | 15mg | ベルソムラ錠20mg・円形 | 20mg | フィルムコート錠<br><table border="1"><thead><tr><th colspan="2">1錠中エスゾピクロンの含量</th></tr></thead><tbody><tr><td>ルネスタ錠1 mg</td><td>1 mg</td></tr><tr><td>ルネスタ錠2 mg</td><td>2 mg</td></tr><tr><td>ルネスタ錠3 mg</td><td>3 mg</td></tr></tbody></table> | 1錠中エスゾピクロンの含量 |  | ルネスタ錠1 mg | 1 mg | ルネスタ錠2 mg | 2 mg | ルネスタ錠3 mg | 3 mg | フィルムコーティング錠<br>1錠中ラメルテオンの含量8 mg |
| 1錠中スボレキサントの含量    |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| ベルソムラ錠15mg・楕円形   | 15mg                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| ベルソムラ錠20mg・円形    | 20mg                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 1錠中エスゾピクロンの含量    |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| ルネスタ錠1 mg        | 1 mg                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| ルネスタ錠2 mg        | 2 mg                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| ルネスタ錠3 mg        | 3 mg                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 効能・効果            | 不眠症                                                                                                                                                                                                         | 不眠症                                                                                | 不眠症における入眠困難の改善                                                                                                                                                         |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |
| 効能・効果に関連する使用上の注意 | 二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。                                                                                                                                                                             | －                                                                                  | ベンゾジアゼピン系薬剤等他の不眠症治療薬による前治療歴がある患者における本剤の有効性、並びに精神疾患（統合失調症、うつ病等）の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、これらの患者に本剤を投与する際には治療上の有益性と危険性を考慮し、必要性を十分に勘案した上で慎重に行うこと。（【臨床成績】の項参照） |                |      |               |      |                                                                                                                                                                                                                                         |               |  |           |      |           |      |           |      |                                 |

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般的名称            | スボレキサント                                                                                                                                                                                                                                                        | エスゾピクロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ラメルテオン                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用法・用量            | 通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。                                                                                                                                                                                                          | 通常、成人にはエスゾピクロンとして1回2 mgを、高齢者には1回1 mgを就寝前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、成人では1回3 mg、高齢者では1回2 mgを超えないこととする。                                                                                                                                                                                                                                                             | 通常、成人にはラメルテオンとして1回8 mgを就寝前に経口投与する。                                                                                                                                                                                                                                                |
| 用法・用量に関連する使用上の注意 | <p>(1) 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2) 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のスボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。]（「薬物動態」の項参照）]</p> <p>(3) 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。</p> | <p>1. 通常用量を超えて増量する場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。</p> <p>2. 本剤は就寝直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。</p> <p>3. 高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害のある患者では、1回1 mgを投与することとし、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお増量する場合には、1回2 mgを超えないこと。[「慎重投与」「薬物動態」の項参照]</p> <p>4. 本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある（「薬物動態」の項参照）。]</p> | <p>(1) 本剤の投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。（「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照）</p> <p>(2) 本剤は、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときには服用させないこと。</p> <p>(3) 本剤は食事と同時に又は食直後の服用は避けること。[食後投与では、空腹時投与に比べ本剤の血中濃度が低下することがある。（【薬物動態】の項参照）]</p> |
| 警告               | —                                                                                                                                                                                                                                                              | 本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。                                                                                                                                                                                                                                                                          | —                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 禁忌               | <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ボリコナゾール）を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p>                                                                                                                    | <p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤の成分又はゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 重症筋無力症の患者<br/>[筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>3. 急性狭隅角緑内障の患者<br/>[眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。]</p>                                                                                                                                                                                             | <p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 高度な肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。（【薬物動態】の項参照）]</p> <p>(3) フルボキサミンマレイン酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>                                                                                          |
| 原則禁忌             | —                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）</p> <p>肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合 [炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。]</p>                                                                                                                                                                                                                                     | —                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般的名称  | スボレキサント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | エスゾピクロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ラメルテオン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意 | <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者[症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(2) 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の7.(1)の項参照]</p> <p>(3) 重度の肝機能障害のある患者[スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）]</p> <p>(4) 重度の呼吸機能障害を有する患者[これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）]</p> <p>(5) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。]</p>                                                                                        | <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 衰弱者<br/>[薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。]</p> <p>(2) 高齢者<br/>[「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 心障害のある患者<br/>[血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがある。]</p> <p>(4) 脳に器質的障害のある患者<br/>[作用が強くあらわれるおそれがある。]</p> <p>(5) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者<br/>[本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照）。]</p> | <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 軽度から中等度の肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（【禁忌】及び【薬物動態】の項参照）]</p> <p>(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(3) 高度の睡眠時無呼吸症候群患者[これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。（【臨床成績】の項参照）]</p> <p>(4) 脳に器質的障害のある患者[これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。]</p>                                                                                                                        |
|        | <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2) 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。</p> <p>(3) CYP3A を阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。やむを得ず併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。[「相互作用」の項参照]</p> | <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与する場合には、定期的に患者の状態、症状など異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。</p> <p>(2) 本剤の影響が翌朝以降に及び、眠気、注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p>                                                                                                                          | <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>(2) 本剤の投与にあたっては、患者に対して生活習慣の改善を指導するとともに、投与開始2週間後を目処に入眠困難に対する有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には、投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。またその後も定期的に本剤の有効性及び安全性を評価した上で投与継続の可否を検討すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【臨床成績】の項参照）</p> <p>(3) 本剤の投与により、プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> |
|        | <p>3.相互作用</p> <p>スボレキサントは主に薬物代謝酵素 CYP3A によって代謝される。また、弱い P 糖蛋白（腸管）への阻害作用</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>3.相互作用</p> <p>本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[「薬物動態」の項参照]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>3.相互作用（【薬物動態】の項参照）</p> <p>CYP1A2 が本剤の代謝に関与する主な代謝酵素であり、CYP2C サブファミリー及び CYP3A4 もわずかに関与している。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般的名称 | スボレキサント                                                                                                                                                                                  |                                            |                                                                  | エスゾピクロン                                                                                         |                                                           |                                               | ラメルテオン                            |                                                                      |                                                                                     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|       | を有する。<br>[併用禁忌]（併用しないこと）                                                                                                                                                                 |                                            |                                                                  | 併用注意（併用に注意すること）                                                                                 |                                                           |                                               | (1) 併用禁忌（併用しないこと）                 |                                                                      |                                                                                     |
|       | 薬剤名等                                                                                                                                                                                     | 臨床症状・措置方法                                  | 機序・危険因子                                                          | 薬剤名等                                                                                            | 臨床症状・措置方法                                                 | 機序・危険因子                                       | 薬剤名等                              | 臨床症状・措置方法                                                            | 機序・危険因子                                                                             |
|       | CYP3A を強く阻害する薬剤<br>イトラコナゾール：<br>イトリゾール<br>クラリスロマイシン：<br>クラリシッド<br>リトナビル：<br>ノービア<br>サキナビル：<br>インビラーゼ<br>ネルフィナビル：<br>ビラセプト<br>インジナビル：<br>クリキシバン<br>テラプレビル：<br>テラビック<br>ポリコナゾール：<br>ブイフェンド | 本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しないこと。            | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。[「薬物動態」の項参照] | 筋弛緩薬<br>スキサメトニウム塩化物水和物<br>ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物<br>パンクロニウム臭化物<br>中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体<br>バルビツール酸誘導体等 | これらの作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。 | 相加的に抗痙攣作用、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。               | フルボキサミン<br>マレイン酸塩（ルボックス、デプロメール）   | 本剤の最高血中濃度、AUC が顕著に上昇するとの報告があり、併用により本剤の作用が強くなり、あらわれるおそれがある。           | 本剤の主な肝薬物代謝酵素である CYP1A2 を強く阻害する。また、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する阻害作用の影響も考えられる。       |
|       | [併用注意]（併用に注意すること）                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                  | アルコール（飲酒）                                                                                       | 相互に作用を増強することがある。                                          | 飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。                     | (2) 併用注意（併用に注意すること）               |                                                                      |                                                                                     |
|       | 薬剤名等                                                                                                                                                                                     | 臨床症状・措置方法                                  | 機序・危険因子                                                          | 麻酔時<br>チアミール<br>ナトリウム<br>チオペンタールナトリウム等                                                          | 呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。                              | 本剤により呼吸抑制があらわれ、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性がある。       | CYP1A2 阻害剤<br>キノロン系抗菌薬等           | 本剤の作用が強くなり、あらわれる可能性がある。                                              | フルボキサミンマレイン酸塩との併用で顕著な本剤の血中濃度上昇が報告されており、その他の CYP1A2 阻害剤との併用においても、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
|       | アルコール（飲酒）                                                                                                                                                                                | 精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。 | 本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。[「薬物動態」の項参照]     | CYP3A4 誘導作用を有する薬剤<br>リファンピシン等                                                                   | 本剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。                                 | これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、効果の減弱を来すことがある。 | CYP2C9 阻害剤<br>フルコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等 | 本剤の作用が強くなり、あらわれる可能性がある。<br>フルコナゾールとの併用により本剤の最高血中濃度、AUC が上昇したとの報告がある。 | これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。                                   |
|       |                                                                                                                                                                                          |                                            |                                                                  |                                                                                                 |                                                           |                                               | CYP3A4 阻害剤<br>マクロライ               | 本剤の作用が強くなり、あらわれる可能性                                                  |                                                                                     |
|       |                                                                                                                                                                                          |                                            |                                                                  |                                                                                                 |                                                           |                                               |                                   |                                                                      |                                                                                     |
|       |                                                                                                                                                                                          |                                            |                                                                  |                                                                                                 |                                                           |                                               |                                   |                                                                      |                                                                                     |
|       |                                                                                                                                                                                          |                                            |                                                                  |                                                                                                 |                                                           |                                               |                                   |                                                                      |                                                                                     |

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般的名称 | スボレキサント                                  |                                                                         |                                                                 | エスゾピクロン                       |                           |                                                     | ラメルテオン                        |                                                             |                                                       |
|-------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|       | 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）          | 中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。                                  | 本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。               | CYP3A4阻害作用を有する薬剤<br>イトラコナゾール等 | 本剤の代謝を阻害し、作用を増強させるおそれがある。 | これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。 | ド系抗菌薬等<br>ケトコナゾール（アゾール系抗真菌薬）等 | がある。<br>ケトコナゾール（経口：国内未発売）との併用により本剤の最高血中濃度、AUC が上昇したとの報告がある。 |                                                       |
|       | CYP3A を阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）     | 傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。   | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。[「薬物動態」の項参照] |                               |                           |                                                     | CYP 誘導剤<br>リファンピシン（結核治療薬）等    | 本剤の作用が減弱する可能性がある。リファンピシンとの併用により本剤の最高血中濃度、AUC が低下したとの報告がある。  | CYP3A4等の肝薬物代謝酵素を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を減少させる可能性がある。 |
|       | CYP3A を強く誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等） | 本剤の作用を減弱させるおそれがある。                                                      | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。[「薬物動態」の項参照]   |                               |                           |                                                     | アルコール（飲酒）                     | 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。                               | アルコールが中枢神経抑制作用を示すため、本剤との相加作用が考えられる。                   |
|       | ジゴキシン                                    | ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。[「薬物動態」の項参照] 本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。 | スボレキサントはP糖蛋白阻害作用を有する。                                           |                               |                           |                                                     |                               |                                                             |                                                       |

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般的名称 | スボレキサント                                                                                                                                               | エスゾピクロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ラメルテオン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>4.副作用<br/>不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例（日本人61例）に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）が投与された。この試験の6ヵ月間の副作用は53例（20.9%）に認められた。主な副作用は、傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%）であった。</p> | <p>4.副作用<br/>承認時までに国内並行群間比較試験でエスゾピクロンとして1 mg、2 mg 又は3 mg を投与された不眠症患者325例中、副作用が報告されたのは156例（48.0%）であり、主な副作用は、味覚異常（36.3%）、傾眠（3.7%）であった。また、外国並行群間比較試験でエスゾピクロンとして1 mg、2 mg 又は3 mg を投与された原発性不眠症患者1637例中、副作用が報告されたのは819例（50.0%）であり、主な副作用は、味覚異常（21.0%）、頭痛（10.7%）、傾眠（7.8%）、浮動性めまい（5.1%）であった。なお、以下の副作用において「頻度不明」は外国試験又は自発報告で認められたものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）<br/>ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li>2) 依存性（頻度不明）<br/>連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、投与の中止により、不安、異常な夢、悪心、胃不調、反跳性不眠等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</li> <li>3) 呼吸抑制（頻度不明）<br/>呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行うこと。</li> <li>4) 肝機能障害 AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</li> <li>5) 精神症状、意識障害 悪夢（異常な夢）、意識レベルの低下（1%未満）、興奮（激越）、錯乱（錯</li> </ol> | <p>4.副作用<br/>承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ラメルテオンとして4 mg、8 mg、16 mg 又は32 mg が投与された1,864例中の194例（10.4%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた（承認用量は8 mg である）。主な副作用は傾眠（3.4%）、頭痛（1.0%）、倦怠感（0.5%）、浮動性めまい（0.5%）であった。</p> <p>以下の本剤での副作用は上記の臨床試験あるいは外国での市販後データ等に基づくものである。</p> <p>(1) 重大な副作用<br/>アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、血管浮腫等）（頻度不明<sup>注2)</sup>）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注2) 外国での市販後の報告による</p> |



表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般的名称 | スボレキサント                                                   |              |            |                                                              | エスゾピクロン                                                                                      |      |           |                                       | ラメルテオン                                                                                                                                                                                                                       |          |           |                         |
|-------|-----------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-------------------------|
|       |                                                           |              |            |                                                              | 乱状態）、幻覚、夢遊症状、攻撃性、せん妄、異常行動（頻度不明）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。 |      |           |                                       |                                                                                                                                                                                                                              |          |           |                         |
|       | (1)その他の副作用                                                |              |            |                                                              | (2) その他の副作用                                                                                  |      |           |                                       | (2) その他の副作用                                                                                                                                                                                                                  |          |           |                         |
|       | 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。                |              |            |                                                              |                                                                                              |      |           |                                       |                                                                                                                                                                                                                              |          |           |                         |
|       | 種類／頻度                                                     | 1～5%未満       | 1%未満       | 頻度不明                                                         |                                                                                              | 3%以上 | 1～3%未満    | 1%未満                                  | 頻度不明                                                                                                                                                                                                                         |          | 0.1～5%未満  | 頻度不明                    |
|       | 一般・全身障害及び投与部位の状態                                          | 疲労           |            |                                                              | 精神神経系                                                                                        | 傾眠   | 頭痛、浮動性めまい | 不安、注意力障害、異常な夢、うつ病                     | 神経過敏、記憶障害、錯感覚、思考異常、感情不安定、錯乱状態                                                                                                                                                                                                | 1) 精神神経系 | めまい、頭痛、眠気 |                         |
|       | 神経系障害                                                     | 傾眠、頭痛、浮動性めまい | 睡眠時麻痺      |                                                              |                                                                                              |      |           |                                       |                                                                                                                                                                                                                              | 2) 皮膚    | 発疹        |                         |
|       | 精神障害                                                      | 悪夢           | 異常な夢、入眠時幻覚 | 睡眠時随伴症 <sup>注)</sup> 、夢遊症 <sup>注)</sup> 、傾眠時幻覚 <sup>注)</sup> | 過敏症 <sup>注)</sup>                                                                            |      |           |                                       | 発疹、痒痒症                                                                                                                                                                                                                       | 3) 消化器   | 便秘、悪心     |                         |
|       |                                                           |              |            |                                                              | 消化器                                                                                          | 味覚異常 | 口渇        | 口腔内不快感、口内乾燥、下痢、便秘、悪心                  | 消化不良、嘔吐                                                                                                                                                                                                                      | 4) 内分泌   |           | プロラクチン上昇 <sup>注3)</sup> |
|       |                                                           |              |            |                                                              | 肝臓                                                                                           |      |           | AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの上昇 |                                                                                                                                                                                                                              | 5) その他   | 倦怠感       |                         |
|       | <sup>注)</sup> 海外臨床試験でみられた副作用。高用量（成人：40mg、高齢者：30mg）投与群を含む。 |              |            |                                                              |                                                                                              |      |           |                                       | <sup>注3)</sup> 一部の外国臨床試験（慢性不眠症患者、プラセボ対照6ヵ月長期投与試験）では、本剤群でプラセボ群と比べて有意なプロラクチン値の上昇が認められ、副作用としての血中プロラクチン上昇も本剤群で多かった。一方、国内臨床試験では、内分泌機能検査を実施した一部の症例（慢性不眠症患者、6ヵ月間長期投与試験）でプロラクチン値の上昇が認められたものの、副作用としての血中プロラクチン上昇は認められず、国内での発現頻度は不明である。 |          |           |                         |



表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般名称 | スボレキサント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | エスゾピクロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |                       | ラメルテオン                                                                                                                                                                                                               |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |  | 倦怠感、湿疹、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性 | リビドー減退、筋肉痛、片頭痛、背部痛、高血圧、末梢性浮腫                                                                                                                                                                                         |
|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |  |                       |                                                                                                                                                                                                                      |
|      | 5.高齢者への投与<br>高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の7.(1)の項参照〕                                                                                                                                                                                                            | 5.高齢者への投与<br>高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められており、運動失調等の副作用が起りやすいので1回1 mgを投与することとし、増量する場合には2 mgを超えないこと。<br>〔「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照〕                                                                                                                                                                                         |  |  |                       | 5.高齢者への投与<br>高齢者においては血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（【薬物動態】の項参照）                                                                                                                                            |
|      | 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の70倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠中に臨床曝露量の86倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の49倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。〕<br>(2) 授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕 | 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 妊婦等<br>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。<br>〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれるおそれがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。〕<br>(2) 授乳婦<br>授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。<br>〔ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。〕 |  |  |                       | 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔ラットによる生殖試験（150 mg/kg/日以上）において、胎児の横隔膜ヘルニア、骨格変異等の催奇形性がみられている。〕<br>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットでは乳汁中への移行が報告されている。〕 |
|      | 7.小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7.小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）                                                                                                                                                                                                                                                   |  |  |                       | 7.小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。                                                                                                                                                          |
|      | 8.過量投与<br>(1) 徴候、症状:本剤の過量投与に関する情報は少ない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8.過量投与<br>(1) 徴候、症状                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |  |                       | 8.過量投与<br>(1) 徴候・症状                                                                                                                                                                                                  |

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般の名称 | スボレキサント                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | エスゾピクロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ラメルテオン                                                                                                                                                                                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>[外国人健康成人に本剤120～240mgを朝投与した臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられた。外国人健康成人に本剤240mgを朝投与した臨床試験では、胸痛及び呼吸抑制が報告された。]</p> <p>(2) 処置：呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じ、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。[スボレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。] 多剤服用の可能性を考慮する。</p>          | <p>本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、メトヘモグロビン血症、呼吸機能低下、昏睡等に至るおそれがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死となることもある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化するおそれがあり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。</p> <p>(2) 処置<br/>呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。なお、血液透析による除去は有効ではない。</p> | <p>薬物依存の既往がある健康成人を対象として、本剤を160 mgまで単回投与した外国臨床試験において、眠気、倦怠感、めまい、腹痛、頭痛等の症状が認められている。</p> <p>(2) 処置<br/>呼吸、脈拍、血圧を十分監視するとともに、全身症状があらわれた場合には、一般的な処置や対症療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄、輸液など適切な処置を行うこと。なお、血液透析は本剤の除去に有用ではないと考えられる。（【薬物動態】の項参照）</p> |
|       | <p>9.適用上の注意<br/>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>                                                                                                                                                                              | <p>9.適用上の注意<br/>薬剤交付時<br/>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p>                                                                                                                                                                                                                                             | <p>9.適用上の注意<br/>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>                                                                                               |
|       | <p>10.その他の注意<br/>(1) ラットの2年間がん原性試験では、臨床曝露量の36倍の投与により肝細胞腺腫及び臨床曝露量の11倍の投与により甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が増加したが、これらの変化はげっ歯類に特異的な肝酵素誘導及び甲状腺ホルモン産生増加の二次的な変化と考えられた。一方、rasH2トランスジェニックマウスでは、臨床曝露量の105倍までの用量を6ヵ月間経口投与しても、がん原性を示唆する変化は認められなかった。</p> <p>(2) ラットの2年間がん原性試験において、臨床曝露量の11倍（雄）及び18倍（雌）以上の用量で網膜萎縮の発現頻度が増加した。薬効量を大きく超えた用量</p> | <p>10.その他の注意<br/>(1) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静、抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。</p> <p>(2) 本剤は、ラセミ体であるゾピクロンの一方のエナンチオマー（(S)-エナンチオマー）である。ゾピクロンでは臨床用量の約800倍（100mg/kg/日）をマウス、ラットに2年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。</p>                                                                                                    | <p>10.その他の注意<br/>マウスに2年間強制経口投与した試験で、雄マウスの100 mg/kg/日以上及び雌マウスの300 mg/kg/日以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。また、ラットに2年間強制経口投与した試験では、雄ラットにおいて250 mg/kg/日以上の群で肝腫瘍及び良性の精巢間細胞腫の発現増加がみられ、雌ラットでは60 mg/kg/日以上以上の群において肝腫瘍の発現増加がみられた。</p>               |

表 1.7: 1 同種同効品一覧（スボレキサント、エスゾピクロン、ラメルテオン）（続き）

| 一般的名称          | スボレキサント                                                                                                                                                                                                                                                                                    | エスゾピクロン        | ラメルテオン         |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
|                | <p>のオレキシシン受容体拮抗薬をラットに投与すると明期における覚醒時間が増加したこと、スボレキサントを投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。さらに、イヌに臨床曝露量の84倍を9ヵ月間投与しても網膜変化はみられていない。これらのことからラットがん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、スボレキサントの薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた。</p> |                |                |
| 添付文書の<br>作成年月日 | —                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2013年5月改訂（第4版） | 2011年7月改訂（第5版） |
| 備考             | —                                                                                                                                                                                                                                                                                          | —              | —              |

表 1.7: 2 同種同効品一覧（ゾルピデム、ゾピクロン）

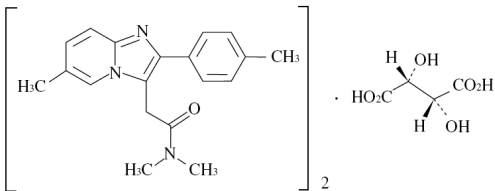
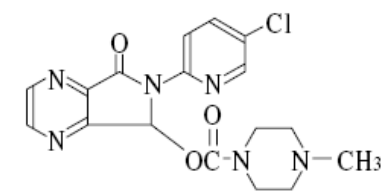
| 一般的名称             | ゾルピデム酒石酸塩錠                                                                                                                                                        | ゾピクロン製剤                                                                                                                                                                   |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------|-----|------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--|----------|-----|-----------|------|
| 販売名               | マイスリー®錠5mg、マイスリー®錠10mg                                                                                                                                            | アモバン®錠7.5、アモバン®錠10                                                                                                                                                        |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 会社名               | アステラス製薬株式会社                                                                                                                                                       | サノフィ株式会社                                                                                                                                                                  |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 承認年月日             | 2000年9月22日                                                                                                                                                        | 1989年3月31日                                                                                                                                                                |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 再評価年月日            | －                                                                                                                                                                 | －                                                                                                                                                                         |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 再審査年月日            | －                                                                                                                                                                 | 1998年3月12日                                                                                                                                                                |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 規制区分              | 向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品                                                                                                                                               | 習慣性医薬品、処方せん医薬品                                                                                                                                                            |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 化学構造式             | <div></div>                                                                      | <div></div>                                                                            |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 剤型・含量             | フィルムコーティング錠（片面割線入） <table><tr><th colspan="2">1錠中日局ゾルピデム酒石酸塩の含量</th></tr><tr><td>マイスリー錠5mg</td><td>5mg</td></tr><tr><td>マイスリー錠10mg</td><td>10mg</td></tr></table> | 1錠中日局ゾルピデム酒石酸塩の含量                                                                                                                                                         |  | マイスリー錠5mg | 5mg | マイスリー錠10mg | 10mg | フィルムコーティング錠（割線入） <table><tr><th colspan="2">有効成分（1錠中）</th></tr><tr><td>アモバン錠7.5</td><td>5mg</td></tr><tr><td>アモバン錠10mg</td><td>10mg</td></tr></table> | 有効成分（1錠中） |  | アモバン錠7.5 | 5mg | アモバン錠10mg | 10mg |
| 1錠中日局ゾルピデム酒石酸塩の含量 |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| マイスリー錠5mg         | 5mg                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                           |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| マイスリー錠10mg        | 10mg                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                           |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 有効成分（1錠中）         |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| アモバン錠7.5          | 5mg                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                           |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| アモバン錠10mg         | 10mg                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                           |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 効能・効果             | 不眠症（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く）                                                                                                                                         | 不眠症、麻酔前投薬                                                                                                                                                                 |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 効能・効果に関連する使用上の注意  | 本剤の投与は、不眠症の原疾患を確定してから行うこと。なお、統合失調症あるいは躁うつ病に伴う不眠症には本剤の有効性は期待できない。                                                                                                  | －                                                                                                                                                                         |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |
| 用法・用量             | 通常、成人にはゾルピデム酒石酸塩として1回5～10mgを就寝直前に経口投与する。なお、高齢者には1回5mgから投与を開始する。年齢、症状、疾患により適宜増減するが、1日10mgを超えないこととする。                                                               | 1.不眠症<br>通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、10mgを超えないこと。<br>2.麻酔前投薬<br>通常、成人1回、ゾピクロンとして、7.5～10mgを就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患により適宜増減するが、10mgを超えないこと。 |  |           |     |            |      |                                                                                                                                                       |           |  |          |     |           |      |

表 1.7: 2 同種同効品一覧（ゾルピデム、ゾピクロン）（続き）

| 一般的名称                    | ゾルピデム酒石酸塩錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ゾピクロン製剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用法・用量に<br>関連する<br>使用上の注意 | <p>(1) 本剤に対する反応には個人差があり、また、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）は用量依存的にあらわれるので、本剤を投与する場合には少量（1回5mg）から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に投与すること。ただし、10mg を超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。</p> <p>(2) 本剤を投与する場合、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、患者が起床して活動を開始するまでに十分な睡眠時間がとれなかった場合、又は睡眠途中において一時的に起床して仕事等を行った場合などにおいて健忘があらわれたとの報告があるので、薬効が消失する前に活動を開始する可能性があるときは服用させないこと。</p>                                                                                        | <p>(1) 本剤を投与する場合、反応に個人差があるため少量（高齢者では1回3.75mg）から投与を開始すること。また、肝障害のある患者では3.75mg から投与を開始することが望ましい。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に投与すること。ただし、10mg を超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。</p> <p>(2) 不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。</p>                                                                                                                  |
| 警告                       | 本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 禁忌                       | <p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重篤な肝障害のある患者〔代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(4) 急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕</p>                                                                                                                                                                                                            | <p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1.本剤の成分またはエスゾピクロンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3.急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕</p>                                                                                                                                                                                                                        |
| 原則禁忌                     | <p>（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）</p> <p>肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期などで呼吸機能が高度に低下している場合〔呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）</p> <p>肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 使用上の注意                   | <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 衰弱患者〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。〕</p> <p>(2) 高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) 心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕</p> <p>(4) 肝障害のある患者（「禁忌」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(5) 腎障害のある患者〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(6) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状などの異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。</p> | <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 衰弱者〔薬物の作用が強くあらわれ、副作用が発現しやすい。〕</p> <p>(2) 高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(3) 心障害のある患者〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕</p> <p>(4) 肝障害、腎障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状等の異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。</p> |

表 1.7: 2 同種同効品一覧（ゾルピデム、ゾピクロン）（続き）

| 一般的名称 | ゾルピデム酒石酸塩錠                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                               |                                                                                  | ゾピクロン製剤                                                                                                                                                                                                          |                                                           |                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|       | (2) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力などの低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。                                                                                                                                                                                                     |                                               |                                                                                  | (2) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。                                                                                                                            |                                                           |                                                     |
|       | 3.相互作用<br>本剤は、主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4及び一部 CYP2C9、CYP1A2で代謝される。<br>併用注意（併用に注意すること）                                                                                                                                                                                                                |                                               |                                                                                  | 3.相互作用<br>本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4、一部 CYP2C8で代謝される。<br>併用注意（併用に注意すること）                                                                                                                                                 |                                                           |                                                     |
|       | 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 臨床症状・措置方法                                     | 機序・危険因子                                                                          | 薬剤名等                                                                                                                                                                                                             | 臨床症状・措置方法                                                 | 機序・危険因子                                             |
|       | 麻酔剤                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。                  | 相加的に呼吸が抑制される可能性がある。                                                              | 筋弛緩薬<br>（スキサメトリウム塩化物水和物、ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、パンクロニウム臭化物）<br>中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）                                                                                                                           | これらの作用が増強されることがあるので、併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。 | 相加的に抗痙攣作用、中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。                     |
|       | 中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体<br>バルビツール酸誘導体等                                                                                                                                                                                                                                                        | 相互に中枢神経抑制作用が増強することがあるので、慎重に投与すること。            | 本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。                                                         | アルコール<br>（飲酒）                                                                                                                                                                                                    | 相互に作用を増強することがある。                                          | 飲酒により中枢神経抑制作用が増強されることがある。                           |
|       | アルコール（飲酒）                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 精神機能・知覚・運動機能等の低下が増強することがあるので、できるだけ飲酒を控えさせること。 | アルコールは GABA <sub>A</sub> 受容体に作用すること等により中枢神経抑制作用を示すため、併用により相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 | 麻酔時                                                                                                                                                                                                              | 呼吸抑制があらわれることがあるので、慎重に投与すること。                              | 本剤により呼吸抑制があらわれることがあり、麻酔により相加的に呼吸が抑制される可能性がある。       |
|       | リファンピシン                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。                    | 薬物代謝酵素 CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。                                                  | 薬物代謝酵素 CYP3A4を誘導する薬剤<br>（リファンピシン等）                                                                                                                                                                               | 本剤の作用を減弱させることがある。                                         | これらの薬剤の肝代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、効果の減弱を来すことがある。       |
|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |                                                                                  | 薬物代謝酵素 CYP3A4を阻害する薬剤<br>（エリスロマイシン、イトラコナゾール等）                                                                                                                                                                     | 本剤の作用を増強させることがある。                                         | これらの薬剤の肝代謝酵素阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。 |
|       | 4.副作用<br>総症例1,102例（統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む）中、副作用（臨床検査値の異常変動を除く）は190例（17.2%）に348件報告され、主な副作用は、ふらつき44件（4.0%）、眠気38件（3.4%）、頭痛31件（2.8%）、倦怠感31件（2.8%）、残眠感29件（2.6%）、悪心23件（2.1%）等であった。<br>臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇1.5%（12/778）、γ-GTP 上昇1.1%（8/702）、AST（GOT）上昇1.0%（8/777）、LDH 上昇1.0%（7/700）等であった。（承認時：2000 |                                               |                                                                                  | 4.副作用<br>総症例11,677例中、831例（7.12%）、1,026件に副作用が認められた。主な副作用は、にがみ488件（4.18%）、ふらつき104件（0.89%）、眠気60件（0.51%）、口渇56件（0.48%）、倦怠感48件（0.41%）、頭重26件（0.22%）、頭痛22件（0.19%）、嘔気22件（0.19%）、不快感15件（0.13%）、めまい14件（0.12%）等であった。（再審査終了時） |                                                           |                                                     |



表 1.7: 2 同種同効品一覧（ゾルピデム、ゾピクロン）（続き）

| 一般の名称       | ゾルピデム酒石酸塩錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |        |                                    |         | ゾピクロン製剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|------|-------|-----------------------------------|----|------|----|-------------|--|--|----|-------------------------------------|--|--|----|-----|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|------|------|----------|--------|-------|--|--|------------------------|--|----|--|--|------------------------------------|--|----|--|--|-----|---------|
|             | 年9月)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |                                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| (1) 重大な副作用  | <p>1) 依存性、離脱症状：連用により薬物依存（頻度不明）を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、反跳性不眠、いらいら感等の離脱症状（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>2) 精神症状、意識障害：せん妄（頻度不明）、錯乱（0.1～5%未満）、夢遊症状（頻度不明）、幻覚、興奮、脱抑制（各0.1%未満）、意識レベルの低下（頻度不明）等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>3) 一過性前向性健忘、もうろう状態：一過性前向性健忘（服薬後入眠までの出来事を覚えていない、途中覚醒時の出来事を覚えていない）（0.1～5%未満）、もうろう状態（頻度不明）があらわれることがあるので、服薬後は直ぐ就寝させ、睡眠中に起こさないように注意すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>4) 呼吸抑制：呼吸抑制（頻度不明）があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> |        |                                    |         | <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 依存性（0.1%未満）…連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、投与の中止により、振戦、痙攣発作、不眠等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>2) 呼吸抑制（0.1%未満）…呼吸抑制があらわれることがある。また呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を行なうこと。</p> <p>3) 肝機能障害（頻度不明）…AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行ない異常が認められた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 精神症状、意識障害（頻度不明）…幻覚、せん妄、錯乱、夢遊症状、悪夢、易刺激性、攻撃性、異常行動等の精神症状及び意識障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>5) 一過性前向性健忘、もうろう状態（0.1%未満）…一過性前向性健忘（中途覚醒時の出来事をおぼえていない等）、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に投与すること。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>6) アナフィラキシー様症状（頻度不明）…アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| (2) その他の副作用 | <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚</td><td>錯視</td><td>しびれ感</td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球増多、白血球減少</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、LDH上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>蛋白尿</td><td></td><td></td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |                                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 | 精神神経系 | ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚 | 錯視 | しびれ感 | 血液 | 白血球増多、白血球減少 |  |  | 肝臓 | ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、LDH上昇 |  |  | 腎臓 | 蛋白尿 |  |  | <p>(2) その他の副作用</p> <table><tr><th></th><th>頻度不明</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、Al - P の上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>蛋白尿</td><td>BUN の上昇</td></tr></table> |  |  |  |  |  | 頻度不明 | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 精神神経系 |  |  | ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等 |  | 肝臓 |  |  | AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、Al - P の上昇 |  | 腎臓 |  |  | 蛋白尿 | BUN の上昇 |
|             | 0.1～5%未満                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0.1%未満 | 頻度不明                               |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| 精神神経系       | ふらつき、眠気、頭痛、残眠感、頭重感、めまい、不安、悪夢、気分高揚                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 錯視     | しびれ感                               |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| 血液          | 白血球増多、白血球減少                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |                                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| 肝臓          | ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、LDH上昇                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |                                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| 腎臓          | 蛋白尿                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |                                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
|             | 頻度不明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1%以上   | 0.1～1%未満                           | 0.1%未満  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| 精神神経系       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        | ふらつき、眠気、頭重、頭痛、不快感、めまい等             |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| 肝臓          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        | AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、Al - P の上昇 |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |
| 腎臓          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        | 蛋白尿                                | BUN の上昇 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |        |      |       |                                   |    |      |    |             |  |  |    |                                     |  |  |    |     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |      |      |          |        |       |  |  |                        |  |    |  |  |                                    |  |    |  |  |     |         |

表 1.7: 2 同種同効品一覧（ゾルピデム、ゾピクロン）（続き）

| 一般的名称 | ゾルピデム酒石酸塩錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |    |                        | ゾピクロン製剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |        |                      |                  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|----------------------|------------------|
|       | 消化器                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛 | 下痢 | 口の錯感覚                  | 血液                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |        | 白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少 | 血小板減少            |
|       | 循環器                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 動悸            |    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |        |                      |                  |
|       | 過敏症 <sup>注1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 発疹、そう痒感       |    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |        |                      |                  |
|       | 骨格筋                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 倦怠感、疲労、下肢脱力感  |    |                        | 消化器                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 消化不良 | 口中のいがみ | 口渇、嘔気                | 食欲不振、口内不快感、胃部不快感 |
|       | 眼                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 複視            |    | 視力障害、霧視                | 過敏症 <sup>注2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | そう痒症 |        |                      | 発疹               |
|       | その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 口渇、複視、不快感     |    | 味覚異常、転倒 <sup>注2)</sup> | 骨格筋                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |        | 倦怠感                  | 脱力感等の筋緊張低下症状     |
|       | 注1) 発現した場合には、投与を中止すること。<br>注2) 転倒により高齢者が骨折する例が報告されている。                                                                                                                                                                                                                                                             |               |    |                        | その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 転倒   |        |                      |                  |
|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |    |                        | 注) 発現した場合には、投与を中止すること。                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |        |                      |                  |
|       | 5.高齢者への投与<br>運動失調が起こりやすい。また、副作用が発現しやすいので、少量（1回5mg）から投与を開始し、1回10mgを超えないこと。（「薬物動態」の項参照）                                                                                                                                                                                                                              |               |    |                        | 5.高齢者への投与<br>運動失調が起こりやすい。また、副作用が発現しやすいので、少量（1回3.75mg）から投与を開始すること。                                                                                                                                                                                                                                                |      |        |                      |                  |
|       | 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれることがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。〕<br>(2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されており、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 |               |    |                        | 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に本剤を投与された患者より出生した児に呼吸抑制、痙攣、振戦、易刺激性、哺乳困難等の離脱症状があらわれることがある。なお、これらの症状は、新生児仮死として報告される場合もある。〕<br>(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠を起こす可能性がある。〕                   |      |        |                      |                  |
|       | 7.小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）                                                                                                                                                                                                                                                        |               |    |                        | 7.小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。                                                                                                                                                                                                                                                                |      |        |                      |                  |
|       | 8.過量投与<br>症状：本剤単独の過量投与では、傾眠から昏睡までの意識障害が報告されているが、さらに中枢神経抑制症状、血圧低下、呼吸抑制、無呼吸等の重度な症状があらわれるおそれがある。<br>処置：呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。なお、本剤は血液透析では除去されない。                                |               |    |                        | 8.過量投与<br>症状：本剤の過量投与により傾眠、錯乱、嗜眠を生じ、更には失調、筋緊張低下、血圧低下、メトヘモグロビン血症、呼吸機能低下、昏睡等に至ることがある。他の中枢神経抑制剤やアルコールと併用時の過量投与は致死性的となることがある。また、合併症や衰弱状態などの危険因子がある場合は、症状は重篤化する可能性があり、ごくまれに致死的な経過をたどることがある。<br>処置：呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、催吐、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、 |      |        |                      |                  |



表 1.7: 2 同種同効品一覧（ゾルピデム、ゾピクロン）（続き）

| 一般的名称          | ゾルピデム酒石酸塩錠                                                                                                                        | ゾピクロン製剤                                                                                                                                                                                                         |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                                                                                                   | 使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。なお、血液透析による除去は有効ではない。                                                                                                                                                    |
|                | 9.適用上の注意<br>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。<br>[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] | 9.適用上の注意<br>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。<br>[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]                                                                               |
|                | 10.その他の注意<br>投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。                              | 10.その他の注意<br>(1) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。<br>(2) 臨床用量の約800倍（100mg/kg/日）をマウス、ラットに2年間投与した試験において、マウス雄の皮下、雌の肺、ラット雄の甲状腺、雌の乳腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。 |
| 添付文書の<br>作成年月日 | 2013年11月改訂（第22版）                                                                                                                  | 2012年10月改訂（第17版）                                                                                                                                                                                                |
| 備考             | -                                                                                                                                 | -                                                                                                                                                                                                               |

表 1.7: 3 同種同効品一覧（プロチゾラム、トリアゾラム）

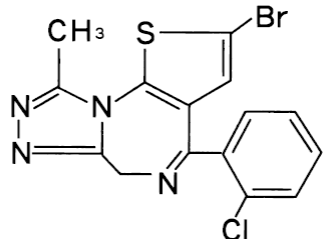
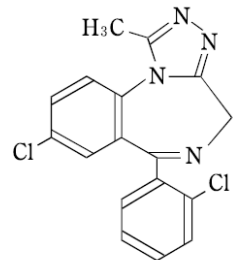
| 一般の名称            | プロチゾラム                                                                                                                                                                     | トリアゾラム                                                                                                                                                                                                                          |  |              |  |                 |          |                |         |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------|--|-----------------|----------|----------------|---------|
| 販売名              | レンドルミン <sup>®</sup> 錠0.25mg                                                                                                                                                | ハルシオン <sup>®</sup> 0.125 mg 錠、ハルシオン <sup>®</sup> 0.25 mg 錠                                                                                                                                                                      |  |              |  |                 |          |                |         |
| 会社名              | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社                                                                                                                                                        | ファイザー株式会社                                                                                                                                                                                                                       |  |              |  |                 |          |                |         |
| 承認年月日            | レンドルミン錠：1988年6月28日<br>レンドルミン錠0.25mg：2006年8月31日                                                                                                                             | ハルシオン0.125 mg 錠：1989年8月16日<br>ハルシオン0.25 mg 錠：1982年12月15日                                                                                                                                                                        |  |              |  |                 |          |                |         |
| 再評価年月日           | －                                                                                                                                                                          | －                                                                                                                                                                                                                               |  |              |  |                 |          |                |         |
| 再審査年月日           | 1996年3月7日                                                                                                                                                                  | ハルシオン0.25 mg 錠 1990年9月5日                                                                                                                                                                                                        |  |              |  |                 |          |                |         |
| 規制区分             | 向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品                                                                                                                                                        | 向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品                                                                                                                                                                                                             |  |              |  |                 |          |                |         |
| 化学構造式            |                                                                                           |                                                                                                                                              |  |              |  |                 |          |                |         |
| 剤型・含量            | 素錠（片面割線入）<br>1錠中プロチゾラムの含量0.25mg                                                                                                                                            | 素錠、（ハルシオン0.25 mg 錠のみ片面割線入） <table border="1" data-bbox="1397 799 1825 895"><tr><th colspan="2">1錠中トリアゾラムの含量</th></tr><tr><td>ハルシオン0.125 mg 錠</td><td>0.125 mg</td></tr><tr><td>ハルシオン0.25 mg 錠</td><td>0.25 mg</td></tr></table> |  | 1錠中トリアゾラムの含量 |  | ハルシオン0.125 mg 錠 | 0.125 mg | ハルシオン0.25 mg 錠 | 0.25 mg |
| 1錠中トリアゾラムの含量     |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                 |  |              |  |                 |          |                |         |
| ハルシオン0.125 mg 錠  | 0.125 mg                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 |  |              |  |                 |          |                |         |
| ハルシオン0.25 mg 錠   | 0.25 mg                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |  |              |  |                 |          |                |         |
| 効能・効果            | 不眠症、麻酔前投薬                                                                                                                                                                  | 不眠症、麻酔前投薬                                                                                                                                                                                                                       |  |              |  |                 |          |                |         |
| 効能・効果に関連する使用上の注意 | －                                                                                                                                                                          | －                                                                                                                                                                                                                               |  |              |  |                 |          |                |         |
| 用法・用量            | 本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。<br>・ 不眠症<br>1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。<br>・ 麻酔前投薬<br>手術前夜：1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。<br>麻酔前：1回プロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。 | ○不眠症 通常成人には1回トリアゾラムとして0.25 mgを就寝前に経口投与する。高度な不眠症には0.5 mgを投与することができる。なお、年齢・症状・疾患などを考慮して適宜増減するが、高齢者には1回0.125 mg～0.25 mgまでとする。<br>○麻酔前投薬 手術前夜：通常成人には1回トリアゾラムとして0.25 mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患などを考慮し、必要に応じ0.5 mgを投与することができる。         |  |              |  |                 |          |                |         |

表 1.7: 3 同種同効品一覧（プロチゾラム、トリアゾラム）（続き）

| 一般的名称                    | プロチゾラム                                                                                                                                                                                                                                                                           | トリアゾラム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用法・用量に<br>関連する<br>使用上の注意 | 不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。                                                                                                                                                                                                        | 1.本剤に対する反応には個人差があり、また、眠気、めまい、ふらつき及び健忘等は用量依存的にあらわれるので、本剤を投与する場合には少量（1回0.125 mg 以下）から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に行うこと。ただし、0.5 mg を超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。<br>2.不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、患者が起床して活動を開始するまでに十分な睡眠時間がとれなかった場合、又は睡眠途中において一時的に起床して仕事等を行った場合などにおいて健忘があらわれたとの報告があるので、薬効が消失する前に活動を開始する可能性があるときは服用させないこと。 |
| 警告                       | —                                                                                                                                                                                                                                                                                | 本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。                                                                                                                                                                                                                                              |
| 禁忌                       | （次の患者には投与しないこと）<br>(1) 急性狭隅角緑内障のある患者<br>〔眼内圧を上昇させるおそれがある。〕<br>(2) 重症筋無力症の患者<br>〔重症筋無力症を悪化させるおそれがある。〕                                                                                                                                                                             | （次の患者には投与しないこと）<br>1.本剤に対し過敏症の既往歴のある患者<br>2.急性狭隅角緑内障のある患者<br>3.重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕<br>4.次の薬剤を投与中の患者：イトラコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤（インジナビル、リトナビル等）、エファビレンツ、テラプレビル〔「相互作用」の項参照〕                                                                                                             |
| 原則禁忌                     | （次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）<br>肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合<br>〔炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがある。〕<br>〔「重大な副作用」の項参照〕                                                                                                                                           | （次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）<br>肺性心、肺気腫、気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している患者〔呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすいので投与しないこと。やむを得ず投与が必要な場合には、少量より投与を開始し、呼吸の状態を見ながら投与量を慎重に調節すること。〕                                                                                                                                                  |
| 使用上の注意                   | 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) 衰弱患者<br>(2) 高齢者<br>〔「高齢者への投与」の項参照〕<br>(3) 心障害、肝障害、腎障害のある患者<br>〔心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延するおそれがある。〕<br>(4) 脳に器質的障害のある患者<br>〔本剤の作用が増強するおそれがある。〕<br>2.重要な基本的注意<br>本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 | 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) 心障害のある患者<br>(2) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害が悪化又は再発することがある。また、肝臓で代謝されるため、クリアランスが低下するおそれがある。〕<br>(3) 腎障害のある患者<br>(4) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなるおそれがある。〕<br>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕<br>(6) 衰弱患者〔副作用があらわれやすい。〕<br>2.重要な基本的注意<br>(1) 不眠症に対する投与は継続投与を避け、短期間にとどめること。やむを得ず継続投与を行う場合には、定期的に患者の状態、症状等の異常の有無を十分確認のうえ慎重に行うこと。 |

表 1.7: 3 同種同効品一覧（プロチゾラム、トリアゾラム）（続き）

| 一般的名称                                                     | プロチゾラム                                            |                                                 |                                           | トリアゾラム                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                             |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                           |                                                   |                                                 |                                           | (2) 本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。                                                                                                                                |                                       |                                             |
| 3.相互作用<br>本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4で代謝される。<br>併用注意（併用に注意すること） |                                                   |                                                 |                                           | 3.相互作用<br>本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4で代謝される。<br>(1) 併用禁忌（併用しないこと）                                                                                                                                                           |                                       |                                             |
|                                                           | 薬剤名等                                              | 臨床症状・措置方法                                       | 機序・危険因子                                   | 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                 | 臨床症状・措置方法                             | 機序・危険因子                                     |
|                                                           | アルコール（飲酒）                                         | 鎮静作用、倦怠感等が増強されるおそれがあるので、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。 | 本剤とアルコールを併用するとクリアランスの低下及び排泄半減期の延長がみられている。 | イトラコナゾール<br>（イトリゾール）<br>フルコナゾール<br>（ジフルカン）<br>ホスフルコナゾール<br>（プロジフ）<br>ポリコナゾール<br>（グイフェンド）<br>ミコナゾール<br>（フロリード）<br>HIV プロテアーゼ阻害剤<br>インジナビル<br>（クリキシパン）<br>リトナビル<br>（ノービア）等<br>エファビレンツ<br>（ストックリン）<br>テラプレビル<br>（テラビック） | 本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強及び作用時間の延長が起こるおそれがある。 | 本剤とこれらの薬剤の代謝酵素が同じ（CYP3A4）であるため、本剤の代謝が阻害される。 |
|                                                           | 中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体<br>バルビツール酸誘導体               | 鎮静作用が増強されるおそれがある。                               | 本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。                 |                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                             |
|                                                           | CYP3A4阻害剤<br>イトラコナゾール<br>ミコナゾール<br>シメチジン          | 本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強及び作用時間の延長が起こるおそれがある。           | 本剤の代謝酵素である CYP3A4が、これらの薬剤で阻害される。          |                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                             |
|                                                           | モノアミン酸化酵素阻害剤                                      | 鎮静作用が増強されるおそれがある。                               | 本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。                 |                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                             |
|                                                           | CYP3A4誘導剤<br>リファンピシン等                             | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱されるおそれがある。                  | 本剤の代謝酵素である CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。       |                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                             |
|                                                           |                                                   |                                                 |                                           | (2) 併用注意（併用に注意すること）                                                                                                                                                                                                  |                                       |                                             |
|                                                           | 薬剤名等                                              | 臨床症状・措置方法                                       | 機序・危険因子                                   | 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                 | 臨床症状・措置方法                             | 機序・危険因子                                     |
|                                                           | アルコール<br>中枢神経抑制剤<br>フェノチアジン誘導体<br>バルビツール酸誘導体<br>等 | 精神神経系等の副作用があらわれるおそれがある。<br>なお、できるだけ飲酒は避けさせること。  | 中枢神経抑制作用が増強される。                           |                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                             |
|                                                           | エリスロマイシン<br>クラリスロマイシン                             | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。                             | 本剤とこれらの薬剤の代謝酵素が同じ（CYP3A4）                 |                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                             |

表 1.7: 3 同種同効品一覧（プロチゾラム、トリアゾラム）（続き）

| 一般的名称                                                                                                                                                                                                                                                                                         | プロチゾラム | トリアゾラム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        | ジョサマイシン<br>シメチジン<br>ジルチアゼム<br>メシル酸イマチニブ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                             | であるため、本剤の代謝が阻害される。                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        | キヌプリスチン<br>ダルホプリスチン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             | これらの薬剤が代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        | リファンピシン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 本剤の作用が低下するおそれがある。           | 本剤の代謝が促進される。                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        | モノアミン酸化酵素阻害剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 多汗、起立性低血圧等の副作用があらわれるおそれがある。 | 機序不明                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |                                            |
| 4.副作用<br>臨床試験及び再審査終了時の調査症例6,548例中、副作用が報告されたのは256例(3.91%)であった。主な副作用は、残眠感・眠気144件(2.20%)、ふらつき66件(1.01%)、頭重感50件(0.76%)、だるさ48件(0.73%)、めまい25件(0.38%)、頭痛8件(0.12%)、倦怠感7件(0.11%)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。                                                                              |        | 4.副作用<br>調査症例数12,930例中、副作用発現症例は338例（2.61%）であり、副作用発現件数は延べ700件であった。その主なものは、めまい・ふらつき164件（1.27%）、眠気155件（1.20%）、倦怠感100件（0.77%）、頭痛・頭重91件（0.70%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |                                            |
| (1) 重大な副作用<br>1) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。<br>2) 一過性前向き健忘、もうろう状態（頻度不明）：一過性前向き健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。 |        | (1) 重大な副作用<br>1) 薬物依存（頻度不明）、離脱症状（頻度不明）：大量連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。特に、痙攣の既往歴のある患者では注意して減量すること。<br>2) 精神症状（頻度不明）：刺激興奮、錯乱、攻撃性、夢遊症状、幻覚、妄想、激越等の精神症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。統合失調症等の精神障害者に投与する際は、特に注意すること。<br>3) 呼吸抑制（頻度不明）：呼吸抑制があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。<br>4) 一過性前向き健忘（0.12%）、もうろう状態（0.05%）：一過性前向き健忘（中途覚醒時の出来事をおぼえていない等）、また、もうろう状態があらわれることが |                             |                                            |
| (2) 重大な副作用（類薬）<br>呼吸抑制（頻度不明）：ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。                                                                                                                                                                                     |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |                                            |

表 1.7: 3 同種同効品一覧（プロチゾラム、トリアゾラム）（続き）

|                                                                                     |                                                                                                                                                       |                        |                                                      |              |                   |                   |                                                                           |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 一般的名称                                                                               | プロチゾラム                                                                                                                                                |                        |                                                      | トリアゾラム       |                   |                   |                                                                           |                |
|                                                                                     | (3) その他の副作用<br>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。                                                                                                  |                        |                                                      | (2) その他の副作用  |                   |                   |                                                                           |                |
|                                                                                     |                                                                                                                                                       | 0.1～5%未満               | 0.1%未満                                               | 頻度不明         | 精神神経系             | 眠気、ふらつき、めまい、頭痛・頭重 | 不安、不眠、いらいら感、協調運動失調、不快感、舌のもつれ、言語障害、見当識障害、意識混濁、耳鳴、視覚異常（霧視、散瞳、羞明、眼精疲労）、多夢、魔夢 | 知覚減退、転倒、多幸症、鎮静 |
|                                                                                     | 精神神経系                                                                                                                                                 | 残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、めまい、頭痛 | 不穏 <sup>注2)</sup> 、興奮 <sup>注2)</sup> 、気分不快、立ちくらみ、いら感 | せん妄、振戦、幻覚、悪夢 | 肝臓                |                   | AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、Al-P の上昇                                 |                |
|                                                                                     | 肝臓                                                                                                                                                    |                        | AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P、LDH の上昇        |              | 消化器               | 口渇                | 食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、心窩部不快感、便秘                                                |                |
|                                                                                     | 循環器                                                                                                                                                   |                        | 軽度の脈拍数増加                                             |              | 循環器               |                   | 血圧上昇、動悸、胸部圧迫感                                                             | 血圧低下           |
|                                                                                     | 消化器                                                                                                                                                   |                        | 嘔気、悪心、口渇、食欲不振                                        | 下痢           | 過敏症 <sup>注)</sup> |                   | 発疹、そう痒                                                                    |                |
|                                                                                     | 過敏症 <sup>注3)</sup>                                                                                                                                    |                        | 発疹                                                   | 紅斑           | 骨格筋               | 倦怠感               | 脱力感等の筋緊張低下症状                                                              |                |
|                                                                                     | 骨格筋                                                                                                                                                   | だるさ、倦怠感                | 下肢痙攣                                                 |              | その他               |                   | 味覚変化、皮下出血、尿失禁、便秘                                                          | 尿閉、CK（CPK）上昇   |
|                                                                                     | その他                                                                                                                                                   |                        | 発熱、貧血                                                | 尿失禁、味覚異常     |                   |                   |                                                                           |                |
|                                                                                     | 注1) 大量連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。<br>また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 |                        |                                                      |              |                   |                   |                                                                           |                |
| 注2) 統合失調症等の精神障害者に投与すると不穏及び興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。 |                                                                                                                                                       |                        |                                                      |              |                   |                   |                                                                           |                |
| 注3) 発現した場合には、投与を中止すること。                                                             |                                                                                                                                                       |                        |                                                      |              |                   |                   |                                                                           |                |

表 1.7: 3 同種同効品一覧（プロチゾラム、トリアゾラム）（続き）

| 一般的名称 | プロチゾラム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | トリアゾラム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>5.高齢者への投与<br/>少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。<br/>[高齢者では運動失調等の副作用が発現しやすい。]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>5.高齢者への投与<br/>高齢者では、少量から投与を開始すること。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|       | <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br/>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。<br/>[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]<br/>1) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。<br/>2) ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。<br/>3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。<br/>(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。<br/>[授乳中の投与に関し、次のような報告があり、また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]<br/>1) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。<br/>2) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で報告されている。</p> | <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br/>(1) 妊婦<br/>1) 妊婦（3ヵ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]<br/>2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]<br/>3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。<br/>(2) 授乳婦<br/>授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。]</p> |
|       | <p>7.小児等への投与<br/>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>7.小児等への投与<br/>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|       | <p>8.過量投与<br/>本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>8.過量投与<br/>症状に関して、以下の報告がある。万一過量投与に至った場合には、以下を参考の上、適切な処置を行うこと。<br/>(1) 症状<br/>本剤の過量投与により、傾眠、錯乱、協調運動障害、不明瞭言語を生じ、昏睡に至ることがある。悪性症候群（無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等）、呼吸抑制、無呼吸、痙攣発作があらわれることがある。<br/>他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に本剤の過量投与において死亡が報告されている。また、本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤とアルコールとを過量に併用した患者で死亡が報告されている。<br/>(2) 処置</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



表 1.7: 3 同種同効品一覧（プロチゾラム、トリアゾラム）（続き）

| 一般的名称          | プロチゾラム                                                                                                                                                                                     | トリアゾラム                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                                                                                                                                                            | 呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、胃洗浄、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。悪性症候群が疑われた場合は、適切な処置を行うこと。                                                                                                                       |
|                | 9.適用上の注意<br>薬剤交付時<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）                                                           | －                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                | 10.その他の注意<br>(1) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。<br>(2) ラットの雄で臨床用量の約40,000倍（200mg/kg/日）を2年間投与した試験において、甲状腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。 | 9.その他の注意<br>(1) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。<br>(2) 外国において、本剤を1～2週間程度投与された患者で、投与期間中に日中不安、激越があらわれたことが報告されている。また、情緒不安、失神、躁状態、離人症、抑うつ状態、異常感覚、錯感覚、利尿剤併用中の患者の肝不全からの死亡、胆汁うっ滞性黄疸、舌灼熱感、舌炎、口内炎、うっ血、頻脈、筋緊張異常、筋痛、疲労、性欲減退、月経不順、発汗があらわれたとの報告がある。 |
| 添付文書の<br>作成年月日 | 2011年6月改訂（第10版）                                                                                                                                                                            | 2012年3月改訂（第14版）                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 備考             | －                                                                                                                                                                                          | －                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



## CTD 第 1 部

### 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

習慣性医薬品：注意－習慣性あり  
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋に  
より使用すること

オレキシン受容体拮抗薬  
－不眠症治療薬－

ベルソムラ®錠15mg  
ベルソムラ®錠20mg

貯法：室温保存  
「取扱い上の注意」参照  
使用期間：3年  
使用期限：外箱に表示

Belsomra® Tablets 15mg, 20mg  
スボレキサント錠



【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- CYP3Aを強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ボリコナゾール）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

| 販売名     |    | ベルソムラ®錠15mg                                                                                               | ベルソムラ®錠20mg                                                                                     |
|---------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形・色調   |    | フィルムコーティング錠                                                                                               |                                                                                                 |
|         |    | 楕円形・白色                                                                                                    | 円形・白色                                                                                           |
| 有効成分の名称 |    | スボレキサント                                                                                                   |                                                                                                 |
| 含 量     |    | 15mg                                                                                                      | 20mg                                                                                            |
| 添加物     |    | コポリビドン、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン                                     |                                                                                                 |
| 外形      | 表面 | <br>長径：10.3mm、短径：5.6mm | <br>直径：7.9mm |
|         | 裏面 | <br>厚さ：4.0mm           | <br>厚さ：4.9mm |
|         | 側面 | <br>厚さ：4.0mm           | <br>厚さ：4.9mm |
| 識別コード   |    |  325                   |  335         |

【効能・効果】

不眠症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝直前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。〔「臨床成績」の項参照〕
- 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のスボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の7.(1)の項参照〕
- 重度の肝機能障害のある患者〔スボレキサントの血漿中濃度が上昇させるおそれがある。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- 重度の呼吸機能障害を有する患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。〕〔「臨床成績」の項参照〕
- 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
- 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
- CYP3Aを阻害する薬剤（ジルチアゼム、ペラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。やむを得ず併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「相互作用」の項参照〕

3. 相互作用

スボレキサントは主に薬物代謝酵素CYP3Aによって代謝される。また、弱いP糖蛋白（腸管）への阻害作用を有する。

【併用禁忌】（併用しないこと）

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                    | 臨床症状・措置方法                       | 機序・危険因子                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| CYP3Aを強く阻害する薬剤<br>イトラコナゾール：<br>イトリゾール<br>クラリスロマイシン：<br>クラリシッド<br>リトナビル：<br>ノービア<br>サキナビル：<br>インビラーゼ<br>ネルフィナビル：<br>ビラセプト<br>インジナビル：<br>クリキシバン<br>テラプレビル：<br>テラビック<br>ボリコナゾール：<br>ブイフェンド | 本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しないこと。 | スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |

## 添付文書（案）

### 〔併用注意〕（併用に注意すること）

| 薬剤名等                                    | 臨床症状・措置方法                                                              | 機序・危険因子                                                       |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| アルコール（飲酒）                               | 精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。                             | 本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕  |
| 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）         | 中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。                                 | 本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。             |
| CYP3Aを阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）     | 傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。  | スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |
| CYP3Aを強く誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等） | 本剤の作用を減弱させるおそれがある。                                                     | スボレキサントの代謝酵素であるCYP3Aを強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。〔「薬物動態」の項参照〕   |
| ジゴキシン                                   | ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。 | スボレキサントはP糖蛋白阻害作用を有する。                                         |

### 4. 副作用

不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例（日本人61例）に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）が投与された。この試験の6ヵ月間の副作用は53例（20.9%）に認められた。主な副作用は、傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%）であった。

#### (1)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類／頻度            | 1～5%未満       | 1%未満       | 頻度不明                                                         |
|------------------|--------------|------------|--------------------------------------------------------------|
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労           |            |                                                              |
| 神経系障害            | 傾眠、頭痛、浮動性めまい | 睡眠時麻痺      |                                                              |
| 精神障害             | 悪夢           | 異常な夢、入眠時幻覚 | 睡眠時随伴症 <sup>注)</sup> 、夢遊症 <sup>注)</sup> 、傾眠時幻覚 <sup>注)</sup> |

注) 海外臨床試験でみられた副作用。高用量（成人：40mg、高齢者：30mg）投与群を含む。

### 5. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の7.(1)の項参照〕

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の70倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠中に臨床曝露量の86倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の49倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。〕
- (2)授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

### 8. 過量投与

- (1)徴候、症状：本剤の過量投与に関する情報は少ない。〔外国人健康成人に本剤120～240mgを朝投与した臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられた。外国人健康成人に本剤240mgを朝投与した臨床試験では、胸痛及び呼吸抑制が報告された。〕
- (2)処置：呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じて、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。〔スボレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。〕多剤服用の可能性を考慮する。

### 9. 適用上の注意

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

### 10. その他の注意

- (1)ラットの2年間がん原性試験では、臨床曝露量の36倍の投与により肝細胞腺腫及び臨床曝露量の11倍の投与により甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が増加したが、これらの変化はげっ歯類に特異的な肝酵素誘導及び甲状腺ホルモン産生増加の二次的な変化と考えられた。一方、*rasH2*トランスジェニックマウスでは、臨床曝露量の105倍までの用量を6ヵ月間経口投与しても、がん原性を示唆する変化は認められなかった。
- (2)ラットの2年間がん原性試験において、臨床曝露量の11倍（雄）及び18倍（雌）以上の用量で網膜萎縮の発現頻度が増加した。薬効量を大きく超えた用量のオレキシン受容体拮抗薬をラットに投与すると明期における覚醒時間が増加したこと、スボレキサントを投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。さらに、イヌに臨床曝露量の84倍を9ヵ月間投与しても網膜変化はみられていない。これらのことからラットがん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、スボレキサントの薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた。

### 【薬物動態】

#### 1. 血漿中濃度

##### (1)単回投与（日本人データ）

日本人健康成人（12例）に、本剤40mgを空腹時単回経口投与した後のスボレキサントは速やかに吸収され、投与後1.5時間（1.0～3.0時間）で最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）に達し、平均半減期（ $t_{1/2}$ ）は10.0時間であった（表1）。

表1 日本人健康成人に本剤40mgを空腹時に単回経口投与後のスボレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

| $AUC_{0-\infty}^{\dagger}$<br>( $\mu M \cdot hr$ ) | $C_{max}^{\dagger}$<br>( $\mu M$ ) | $T_{max}^{\ddagger}$<br>(hr) | $t_{1/2}^{\S}$<br>(hr) |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 12.15<br>(10.97, 13.46)                            | 1.007<br>(0.858, 1.182)            | 1.5<br>(1.0, 3.0)            | 10.0±1.0               |

n=12

<sup>†</sup> 幾何平均（95%信頼区間）、<sup>‡</sup> 中央値（最小値、最大値）、

<sup>§</sup> 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

##### (2)単回投与（外国人データ）

外国人健康成人（16例）に、本剤10～40mgを空腹時単回経口投与したところ、スボレキサントの曝露量は用量比例性を下回った（表2）。

添付文書（案）

表2 外国人健康成人に本剤10～40mgを空腹時に単回経口投与後のスボレキサントの血漿中薬物動態パラメータ

|      | AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup><br>(μM・hr) | C <sub>max</sub> <sup>†</sup><br>(μM) | T <sub>max</sub> <sup>‡</sup><br>(hr) | t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup><br>(hr) |
|------|--------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 10mg | 5.32<br>(4.55, 6.23)                       | 0.456<br>(0.403, 0.516)               | 1.5<br>(1.0, 4.0)                     | 12.1±1.8                              |
| 20mg | 9.51<br>(8.12, 11.14)                      | 0.646<br>(0.572, 0.731)               | 1.0<br>(1.0, 4.0)                     | 12.5±2.6                              |
| 40mg | 16.21<br>(13.85, 18.98)                    | 0.956<br>(0.845, 1.082)               | 2.0<br>(1.0, 4.0)                     | 12.6±2.5                              |

n=16  
† 幾何平均（95%信頼区間）、‡ 中央値（最小値、最大値）、  
§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）

(3)反復投与（外国人データ）  
外国人健康成人（30例）に、本剤10～100mgを1日1回14日間反復投与したとき、3日目までに定常状態に到達し、スボレキサント40mgの平均t<sub>1/2</sub>（約12時間、95%信頼区間：12.0～13.1時間）から予想される値と一致した。AUC<sub>0-24hr</sub>の累積係数は1.21～1.60で、いずれの用量でも類似していた。

2. 食事の影響  
日本人データ：本剤40mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスボレキサントのC<sub>max</sub>は23%増加したが、AUCは変化しなかった。T<sub>max</sub>は1時間延長した。  
外国人データ：本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時と比較してスボレキサントのC<sub>max</sub>は9%増加したが、AUCは変化しなかった。T<sub>max</sub>は1.5時間延長した。  
〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3. 吸収  
本剤20mgを投与した際の平均絶対バイオアベイラビリティは62%（5～95パーセンタイル：55～69%）であると推定された。

4. 分布  
スボレキサントの平均分布容積は約49 Lであった。  
スボレキサントのヒト血漿蛋白結合率は高く（>99%）、赤血球に特異的に分布することはなかった。スボレキサントは、ヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白質のいずれにも結合した。

5. 代謝  
スボレキサントは主として代謝により消失し、その代謝には主にCYP3Aが関与し、CYP2C19もわずかに関与していた。血漿中には主にスボレキサント及びその水酸化代謝物が認められた。この代謝物は脳内で薬理作用を示さないと考えられる。

6. 排泄  
スボレキサントの主な排泄経路は糞便を介するものであり、経口投与した<sup>14</sup>C標識スボレキサントの約66%が糞便中に排泄されるのに対し、尿中への排泄は23%であった。スボレキサントは主として代謝物として排泄され、糞便中及び尿中のスボレキサントは投与量の1%未満であった。

7. 特殊集団（外国人データ）  
(1)年齢  
健康成人に、本剤40mgを1日1回14日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC<sub>0-24hr</sub>、C<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>の平均値は、それぞれ、10.64μM・hr、1.080μM及び9.4時間であった。健康高齢者に、本剤40mgを1日1回7日間反復投与したとき、定常状態でのスボレキサントのAUC<sub>0-24hr</sub>、C<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>の平均値は、それぞれ、17.88μM・hr、1.336μM及び18.4時間であり、健康成人と比べて、AUC<sub>0-24 hr</sub>及びC<sub>max</sub>は高値を示し、t<sub>1/2</sub>の延長がみられた。高齢不眠症患者及び非高齢不眠症患者に、本剤15mg及び20mgをそれぞれ1日1回反復投与した際の定常状態でのスボレキサントの投与後9時間の血漿中濃度（C<sub>9hr</sub>）は、それぞれ0.362μM及び0.321μMで同程度であった。

(2)腎機能障害  
重度腎機能障害患者（CL<sub>cr</sub>：30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下）に本剤20mgを単回投与した後のスボレキサントのC<sub>max</sub>及びAUCは、健康成人と比較して15%及び22%高かった。

(3)肝機能障害  
中等度肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）に本剤20mgを単回投与した後のスボレキサントのC<sub>max</sub>は、健康成人と比較して6%低く、AUCは3%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pughスコア10～15）での薬物動態は検討していない。  
〔「慎重投与」の項参照〕

(4)BMI  
本剤20mgを不眠症患者に反復投与した際の定常状態でのスボレキサントのC<sub>9hr</sub>は、低体重患者（BMI：18.5kg/m<sup>2</sup>未満、6例）で0.171μM、標準BMI（18.5kg/m<sup>2</sup>以上、25kg/m<sup>2</sup>未満、139例）

の患者で0.323μM、前肥満患者（BMI：25kg/m<sup>2</sup>以上、30kg/m<sup>2</sup>未満、94例）で0.384μM及び肥満患者（BMI：30 kg/m<sup>2</sup>以上、42例）で0.353μMであった。

8. 薬物相互作用（外国人データ）

(1)アルコール  
健康成人30例に本剤40mg及びアルコール0.70g/kgを併用単回投与した際、精神運動機能の相加的な低下がみられた。〔「相互作用」の項参照〕

(2)スボレキサントの薬物動態に対する併用薬の影響  
1)ケトコナゾール  
本剤（4mg単回）とCYP3Aを強く阻害するケトコナゾール（400mg1日1回経口反復）を併用した際、スボレキサントのC<sub>max</sub>及びAUCは23%及び179%増加した。〔「禁忌」及び「相互作用」の項参照〕

2)ジルチアゼム  
本剤（20mg単回）とジルチアゼム（240mg1日1回反復）を併用した際、スボレキサントのC<sub>max</sub>及びAUCは22%及び105%増加した。〔「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕

3)リファンピシン  
本剤（40mg単回）とリファンピシン（600mg1日1回反復）を併用した際、スボレキサントのC<sub>max</sub>及びAUCは64%及び88%減少した。〔「相互作用」の項参照〕

(3)併用薬の薬物動態に対するスボレキサントの影響  
1)In vitro代謝試験

スボレキサントはCYP3A及び腸管のP糖蛋白を阻害する可能性があることが示されている。他のヒトCYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6）及びトランスポーター（OATP1B1、BCRP、OCT2）に対しては、臨床的に意味のある阻害を生じる可能性は低いと考えられる。スボレキサントを反復投与することによって、主にCYP分子種によって代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い。

2)ジゴキシン（P糖蛋白基質）  
本剤（40mg1日1回反復）とジゴキシン（0.5mg単回）を併用した際、ジゴキシンのC<sub>max</sub>及びAUCは21%及び27%増加した。スボレキサント投与時のジゴキシン濃度は最初の6時間以内に増加した。〔「相互作用」の項参照〕

（注）本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相臨床試験  
国際共同プラセボ対照試験（日本人155例）において、原発性不眠症患者638例〔成人（20～64歳）370例、高齢者（65歳以上）268例〕に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）又はプラセボを3ヵ月間投与したとき、患者日誌を用いた主観的評価及びポリソムノグラフィを用いた客観的評価により入眠効果及び睡眠維持効果を評価した結果はそれぞれ表3及び表4のとおりであった。

表3 入眠効果（単位：分）

| 評価項目  | 評価時点 | 投与群   | 評価例数 | ベースライン    | 変化量        | プラセボとの差 <sup>a)</sup> |
|-------|------|-------|------|-----------|------------|-----------------------|
| sTSOm | 第1週  | プラセボ群 | 376  | 67.2±40.7 | -10.1±33.9 | -5.6                  |
|       |      | 本剤群   | 248  | 63.6±37.3 | -14.5±28.4 | [-10.2, -1.1]         |
|       | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 365  | 65.7±39.4 | -12.8±41.2 | -5.4                  |
|       |      | 本剤群   | 244  | 62.7±36.7 | -16.4±31.5 | [-10.9, 0.0]          |
|       | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 339  | 66.6±39.9 | -18.9±39.3 | -5.2                  |
|       |      | 本剤群   | 228  | 60.5±34.7 | -20.4±27.5 | [-10.2, -0.3]         |
| LPS   | 第1日夜 | プラセボ群 | 290  | 66.2±44.1 | -21.6±45.2 | -9.6                  |
|       |      | 本剤群   | 193  | 68.9±49.7 | -33.4±48.0 | [-14.9, -4.3]         |
|       | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 272  | 66.2±44.0 | -24.4±51.4 | -10.3                 |
|       |      | 本剤群   | 185  | 67.7±46.7 | -36.0±45.5 | [-16.0, -4.6]         |
|       | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 251  | 65.7±43.9 | -27.1±52.0 | -8.1                  |
|       |      | 本剤群   | 172  | 65.5±43.7 | -35.2±42.4 | [-13.8, -2.3]         |

平均値±標準偏差  
sTSOm：主観的睡眠潜時（毎日の測定値の週平均）  
LPS：客観的持続睡眠潜時  
a) 最小二乗平均値〔95%信頼区間〕

表4 睡眠維持効果（単位：分）

| 評価項目  | 評価時点 | 投与群   | 評価例数 | ベースライン     | 変化量        | プラセボとの差 <sup>a)</sup>   |
|-------|------|-------|------|------------|------------|-------------------------|
| sTSTm | 第1週  | プラセボ群 | 376  | 315.2±65.2 | 15.3±42.9  | 13.6<br>[6.9, 20.3]     |
|       |      | 本剤群   | 248  | 322.4±57.3 | 27.2±40.8  |                         |
|       | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 365  | 317.7±65.3 | 23.4±52.0  | 16.3<br>[7.9, 24.8]     |
|       |      | 本剤群   | 244  | 322.7±57.7 | 38.7±50.5  |                         |
|       | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 339  | 316.7±64.5 | 42.1±56.4  | 10.7<br>[1.9, 19.5]     |
|       |      | 本剤群   | 228  | 325.4±56.7 | 50.3±55.2  |                         |
| WASO  | 第1日夜 | プラセボ群 | 287  | 115.1±45.9 | -19.1±47.5 | -32.5<br>[-39.3, -25.7] |
|       |      | 本剤群   | 192  | 119.5±46.4 | -54.3±44.7 |                         |
|       | 1ヵ月時 | プラセボ群 | 272  | 113.6±45.0 | -17.9±55.3 | -26.4<br>[-34.3, -18.4] |
|       |      | 本剤群   | 185  | 119.1±46.0 | -47.0±45.4 |                         |
|       | 3ヵ月時 | プラセボ群 | 251  | 115.3±46.0 | -25.3±50.7 | -16.6<br>[-24.8, -8.3]  |
|       |      | 本剤群   | 172  | 118.2±46.7 | -42.7±50.5 |                         |

平均値±標準偏差

sTSTm：主観的総睡眠時間（毎日の測定値の週平均）

WASO：客観的中途覚醒時間

a) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

2. 臨床薬理試験（外国人データ）

(1)自動車運転能力に対する影響

健康成人28例に、本剤20mg又は40mgを就寝前投与し、翌朝（投与後9時間）に自動車走行検査を実施したとき、20mgの単回投与、40mgの単回及び8日間反復投与において、一部の被験者に運転能力に対する本剤の影響が認められた。なお、2例が40mg投与時に、1例が20mg投与時に、1例が40mg及び20mg投与時に、傾眠の発現のため自動車走行検査を中止した。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)呼吸機能への影響

軽度から中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者25例又は軽度から中等度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者26例に、本剤（成人：40mg、高齢者：30mg）を4日間反復投与したとき、明らかな呼吸抑制作用はみられなかった。なお、重度のCOPD及びOSA患者では検討されていない。〔「慎重投与」の項参照〕

(3)記憶、精神運動機能及び平衡機能に対する影響

健康成人28例に本剤20又は40mgを就寝前単回投与したとき、40mgで翌朝の単語再生能力及び精神運動機能の低下が、20及び40mgで翌朝の身体の高さのふらつきが増加がみられた。健康高齢者12例に本剤30mgを就寝前単回投与し、投与1.5、4及び8時間後に覚醒させたとき、1.5時間後において身体の高さのふらつきが増加及び精神運動機能の低下がみられた。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(4)薬物乱用に対する影響

娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人36例に本剤40～150mgを単回投与したとき、本剤の薬物嗜好性はプラセボより高く、ゾルピデム15及び30mgと同程度であった。

（注）本剤の承認用量は成人には1日20mg、高齢者には1日15mgである。

【薬効薬理】

1. 作用機序

スボレキサントはオレキシン受容体に選択性が高く可逆的な拮抗薬で、ヒトオレキシン1（OX<sub>1</sub>）受容体及びオレキシン2（OX<sub>2</sub>）受容体に対する親和性（K<sub>i</sub>値）はそれぞれ0.55及び0.35nMであった。<sup>1)</sup> スボレキサントは、覚醒を促進する神経ペプチドであるオレキシンA及びBのOX<sub>1</sub>及びOX<sub>2</sub>受容体への結合を可逆的に阻害することにより、脳を覚醒状態から睡眠状態へ移行させ、睡眠を誘発すると考えられる。スボレキサントはγ-アミノ酪酸（GABA）、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリン、メラトニン、ヒスタミン、アセチルコリン及びオピオイド受容体に対して親和性を示さなかった（K<sub>i</sub>>10 μM）。

2. 睡眠に対する作用

スボレキサントを通常の活動期にあるラット（10、30及び100mg/kg）、イヌ（1及び3mg/kg）、サル（10mg/kg）に経口投与すると、覚醒時間が減少し、ノンレム睡眠及びレム睡眠時間が増加した。<sup>1)</sup>

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スボレキサント（Suvorexant）

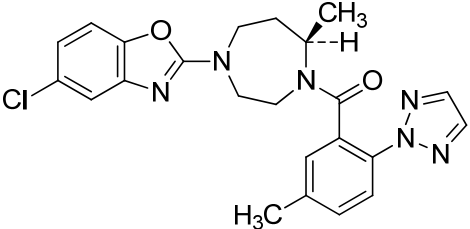
化学名：[(7*R*)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：450.92

性状：白色の粉末である。  
メタノールにやや溶けやすく、ヘプタンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



【取扱い上の注意】

光及び湿気を避けるため、PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すこと。

【包装】

ベルソムラ<sup>®</sup>錠15mg：PTP 100錠（10錠×10）

ベルソムラ<sup>®</sup>錠20mg：PTP 100錠（10錠×10）

【主要文献】

1) Winrow, C. J., et al. : J. Neurogenetics, 25 : 52, 2011

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12  
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

## 目次

|                              | 頁  |
|------------------------------|----|
| 表一覧.....                     | 2  |
| 略号及び用語の定義.....               | 3  |
| 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....  | 4  |
| 1.8.2.1 効能・効果（案） .....       | 4  |
| 1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠.....   | 4  |
| 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....  | 7  |
| 1.8.3.1 用法・用量（案） .....       | 7  |
| 1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠.....   | 7  |
| 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠..... | 10 |

## 表一覧

|                                                                                    | 頁  |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 1.8: 1 睡眠維持効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）（治療期、高用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験） ..... | 5  |
| 表 1.8: 2 入眠効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）（治療期、高用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験） .....   | 5  |
| 表 1.8: 3 睡眠維持効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）（治療期、低用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験） ..... | 6  |
| 表 1.8: 4 入眠効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）（治療期、低用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験） .....   | 6  |
| 表 1.8: 5 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....                                                   | 10 |

略号及び用語の定義

| 略 号              | 定 義                                     |            |
|------------------|-----------------------------------------|------------|
| AHI              | Apnea-hypopnea index                    | 無呼吸・低呼吸指数  |
| AUC              | Area under the concentration-time curve | 濃度-時間曲線下面積 |
| COPD             | Chronic obstructive pulmonary disease   | 慢性閉塞性肺疾患   |
| C <sub>max</sub> | Maximum plasma concentration            | 最高血漿中濃度    |
| FAS              | Full analysis set                       | 最大の解析対象集団  |
| FMI              | Final market image                      | 最終製剤       |
| LPS              | Latency to persistent sleep             | 持続睡眠潜時     |
| m                | Mean                                    | 平均         |
| OSA              | Obstructive Sleep Apnea                 | 閉塞性睡眠時無呼吸  |
| PSG              | Polysomnography                         | ポリソムノグラフィ  |
| s                | Subjective                              | 主観的評価項目    |
| SE               | Sleep effect                            | 睡眠効率       |
| sTSOm            | Mean subjective time to sleep onset     | 主観的睡眠潜時    |
| sTSTm            | Mean subjective total sleep time        | 主観的総睡眠時間   |
| WASO             | Wake after sleep onset                  | 中途覚醒時間     |



## 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

不眠症

### 1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

原発性不眠症患者（非高齢者：65歳未満、高齢者：65歳以上）を対象とした第Ⅲ相試験（028試験及び029試験）の結果、スボレキサントの有効性は、全体的には高用量での効果が低用量を上回る傾向が認められたものの、低用量及び高用量共に、事前に計画したほとんどの有効性評価項目で、プラセボと比べ優越性が検証された[2.5.4.5.1.1 項] [2.5.4.5.1.2 項]。また、スボレキサントの安全性は、傾眠及び疲労の有害事象発現率が用量依存的に増加したものの、その程度はおおむね軽度又は中等度で、ほとんどが投与開始後1ヵ月以内に発現し、投与中止することなく回復した。投与翌日の持越し効果は、95%を超える患者で大きな問題とはならなかった。しかしながら、健康高齢者又は健康非高齢者を対象とした自動車運転能力に対する影響を評価した試験では、健康高齢者への低用量投与では影響がなかったものの、健康非高齢者への高用量及び低用量投与並びに健康高齢者への高用量投与の一部の被験者では自動車運転能力の低下が示唆された。

第Ⅲ相試験のうち、日本人患者が参加した第Ⅲ相試験（028試験）のスボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）の有効性において、睡眠維持効果の主要及び副次評価項目である、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週の主観的評価項目〔主観的総睡眠時間（sTSTm）〕及び客観的評価項目〔中途覚醒時間（WASO）〕のベースラインからの変化量は、多重性に対処する方法に従い、プラセボ群に対して統計的な優越性を示した（P 値<0.00001）[表1.8: 1]。また、入眠効果の主要及び副次評価項目である、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週の主観的評価項目〔主観的睡眠潜時（sTSOm）〕及び客観的評価項目〔持続睡眠潜時（LPS）〕のベースラインからの変化量も、多重性に対処する方法に従い、プラセボ群に対して統計的な優越性を示した（P 値<0.01）[表1.8: 2] [2.5.4.5.1.1 項] [2.5.4.5.1.2 項]。また、スボレキサント低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）の有効性において、睡眠維持効果の評価として、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週の主観的評価項目〔主観的総睡眠時間（sTSTm）〕及び客観的評価項目〔中途覚醒時間（WASO）〕のベースラインからの変化量は、多重性に対処する方法に従い、プラセボ群に対して統計的な優越性を示した（P 値<0.02）[表1.8: 3]。また、入眠効果の評価として、1ヵ月時、3ヵ月時及び第1日夜／第1週の主観的評価項目〔主観的睡眠潜時（sTSOm）〕及び客観的評価項目〔持続睡眠潜時（LPS）〕のベースラインからの変化量は、多重性に対処する方法に従い、入眠効果の客観的指標である LPS（1ヵ月時）で、プラセボ群に対して優越性を示したが、それ以外（1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週の sTSOm 並びに3ヵ月時及び第1日夜の LPS）では、プラセボ群に対して優越性を示さなかった。しかしながら、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較の名目上の P 値は、第1週時及び3ヵ月時の sTSOm、第1夜時及び3ヵ月時の LPS で、0.05未満となり改善効果が示唆された[表1.8: 4] [2.5.4.5.1.1 項] [2.5.4.5.1.2 項]。

また、スボレキサント高用量及び低用量の3ヵ月までの投与の安全性及び忍容性は、おおむね良好で、6ヵ月までの投与の安全性及び忍容性もおおむね良好であった[2.7.4.1.1.7.1 項]。

さらに、スボレキサント高用量及び低用量において、日本人集団での有効性は、全集団と一貫しており、安全性も日本人集団と非日本人集団で類似していた。

以上の結果から、日本人の不眠症患者への有効性及び安全性が示されたと考え、効能・効果(案)を「不眠症」と設定した。

表 1.8: 1 睡眠維持効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）  
（治療期、高用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験）

| 評価項目                                                              | 評価時点 | ベースラインからの変化量 |       | プラセボとの差 |
|-------------------------------------------------------------------|------|--------------|-------|---------|
|                                                                   |      | スボレキサント高用量群  | プラセボ  |         |
| sTSTm <sup>†</sup>                                                | 第1週  | 36.0         | 14.6  | 21.4*   |
|                                                                   | 1ヵ月時 | 42.6         | 23.1  | 19.6*   |
|                                                                   | 3ヵ月時 | 60.3         | 40.6  | 19.7*   |
| WASO <sup>‡</sup>                                                 | 第1日夜 | -58.0        | -19.6 | -38.4*  |
|                                                                   | 1ヵ月時 | -45.0        | -18.7 | -26.3*  |
|                                                                   | 3ヵ月時 | -47.9        | -25.0 | -22.9*  |
| * 統計的有意差<br>† sTSTm：主観的総睡眠時間（毎日の測定値の週平均）<br>‡ WASO：客観的中途覚醒時間（PSG） |      |              |       |         |

表 1.8: 2 入眠効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）  
（治療期、高用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験）

| 評価項目                                                            | 評価時点 | ベースラインからの変化量 |       | プラセボとの差 |
|-----------------------------------------------------------------|------|--------------|-------|---------|
|                                                                 |      | スボレキサント高用量群  | プラセボ  |         |
| sTSOm <sup>†</sup>                                              | 第1週  | -15.3        | -9.6  | -5.7*   |
|                                                                 | 1ヵ月時 | -19.1        | -11.7 | -7.4*   |
|                                                                 | 3ヵ月時 | -25.7        | -17.3 | -8.4*   |
| LPS <sup>‡</sup>                                                | 第1日夜 | -30.6        | -20.3 | -10.3*  |
|                                                                 | 1ヵ月時 | -34.5        | -23.3 | -11.2*  |
|                                                                 | 3ヵ月時 | -36.0        | -26.6 | -9.4*   |
| * 統計的有意差<br>† sTSOm：主観的睡眠潜時（毎日の測定値の週平均）<br>‡ LPS：客観的持続睡眠潜時（PSG） |      |              |       |         |

表 1.8: 3 睡眠維持効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）  
（治療期、低用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験）

| 評価項目                         | 評価時点 | ベースラインからの変化量 |       | プラセボとの差 |
|------------------------------|------|--------------|-------|---------|
|                              |      | スボレキサント低用量群  | プラセボ  |         |
| sTSTm <sup>†</sup>           | 第1週  | 28.2         | 14.6  | 13.6*   |
|                              | 1ヵ月時 | 39.4         | 23.1  | 16.3*   |
|                              | 3ヵ月時 | 51.2         | 40.6  | 10.7*   |
| WASO <sup>‡</sup>            | 第1日夜 | -52.1        | -19.6 | -32.5*  |
|                              | 1ヵ月時 | -45.0        | -18.7 | -26.4*  |
|                              | 3ヵ月時 | -41.6        | -25.0 | -16.6*  |
| * 統計的有意差                     |      |              |       |         |
| † sTSTm：主観的総睡眠時間（毎日の測定値の週平均） |      |              |       |         |
| ‡ WASO：客観的中途覚醒時間（PSG）        |      |              |       |         |

表 1.8: 4 入眠効果の要約統計量及びプラセボ群との差（分）  
（治療期、低用量、経時測定データ解析、FAS-e-diary、全集団、028 試験）

| 評価項目                        | 評価時点 | ベースラインからの変化量 |       | プラセボとの差 |
|-----------------------------|------|--------------|-------|---------|
|                             |      | スボレキサント低用量群  | プラセボ  |         |
| sTSOm <sup>†</sup>          | 第1週  | -15.2        | -9.6  | -5.6    |
|                             | 1ヵ月時 | -17.1        | -11.7 | -5.4    |
|                             | 3ヵ月時 | -22.5        | -17.3 | -5.2    |
| LPS <sup>‡</sup>            | 第1日夜 | -29.9        | -20.3 | -9.6    |
|                             | 1ヵ月時 | -33.6        | -23.3 | -10.3*  |
|                             | 3ヵ月時 | -34.7        | -26.6 | -8.1    |
| * 統計的有意差                    |      |              |       |         |
| † sTSOm：主観的睡眠潜時（毎日の測定値の週平均） |      |              |       |         |
| ‡ LPS：客観的持続睡眠潜時（PSG）        |      |              |       |         |

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20 mg を、高齢者には1日1回15 mg を就寝直前に経口投与する。

#### 1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

スボレキサントの臨床開発では、原発性不眠症患者を対象として、後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）及び2つの第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）並びに第Ⅲ相長期安全性試験（009試験）を実施した。医薬品医療機器総合機構からの助言に基づき[1.13.2 項]、本邦での用法・用量（案）の設定根拠として、日本人での本剤の有効性及び安全性の評価に用いた主要な試験は、日本人を含む第Ⅲ相有効性検証試験（028試験）とした。

以下に第Ⅲ相試験の用量の設定根拠及び第Ⅲ相試験の結果、並びに本邦での本剤の用法・用量（案）の設定根拠を示す。

第Ⅲ相試験での用量は、第Ⅰ相試験での薬物動態及び日本人を含む後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）の結果に基づき設定した。

後期第Ⅱ相用量反応試験（006試験）は本邦と米国の2ヵ国で実施し、スボレキサント10、20、40及び80 mg 又はプラセボを4週間就寝前投与したクロスオーバーの国際共同治験である[2.7.3.2.1.1 項]。主要評価項目は睡眠効率（SE）、副次評価項目は WASO 及び LPS とした。006試験で本剤を投与した結果、全集団では、第1日夜及び第4週における SE は、いずれの用量でもプラセボ群に対して有意に増加した。また、同様に第1日夜及び第4週の WASO は、いずれの用量でもプラセボ群に対して有意に短縮した。また、治療期Ⅰ期のデータを用いた追加解析の結果、スボレキサントはプラセボと比較して、LPS を短縮することが示された。さらに、いずれの用量でも重篤な安全性又は忍容性の懸念はみられなかった[2.7.3.4.1.1 項]。

006試験の日本人集団での有効性は、全集団と一貫性を示した。また、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルは類似しており、両集団ともスボレキサントの忍容性はおおむね良好であった。さらに、日本人集団と非日本人集団のスボレキサントの  $C_{9\text{ hr}}$  の平均値は類似していた[2.7.6.3.1.3.3 項]。

したがって、[2.7.3.4.1.1 項]に示すとおり、有効性と安全性の点から、本剤を使用したときに、多くのベネフィットが得られ、忍容性が許容できる用量は40 mg と考えられたため、第Ⅲ相試験の非高齢者に対する最高用量は40 mg とし、低用量（20 mg）も第Ⅲ相試験の用量に含めることとした。

また、第Ⅰ相試験の結果から、非高齢者に対する40 mg と高齢者に対する30 mg を投与時のスボレキサントの薬物動態は類似していたことから[2.5.3.3 項]、高齢者の用量は30 mg とし[2.7.3.4.1.1 項]、低用量は15 mg とした。

以上より、第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）での本剤の用量は、低用量も加えた2

用量とした。なお、日本人でも同一の用量が適切であると考え[2.7.3.4.5 項]、第Ⅲ相国際共同試験（028試験）に本邦は参加した。

第Ⅲ相有効性検証試験（028試験及び029試験）の結果、[1.8.2 項]に示すように、本剤高用量（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）の有効性は検証され、忍容性はおおむね良好であった。また、副次目的であったものの、低用量（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）の有効性も示された。

#### 本邦での本剤の用法・用量（案）の設定根拠

本剤の本邦での用法・用量（案）は、日本人を含む第Ⅲ相有効性検証試験である028試験の日本人集団と全集団の有効性の一貫性及び日本人と非日本人集団の安全性の類似性を確認し、結果に一貫性がみられたことから[2.7.3.4.5.1 項]、主に028試験の全集団での有効性の主観的評価項目及び安全性の成績を用いて検討した。また、028試験で非高齢者と高齢者の有効性、安全性及び薬物動態の一貫性がみられたことから、非高齢者と高齢者を同一集団とみなして解析した。臨床推奨用量は、028試験及び029試験の個々の試験データ及び併合データ、後期第Ⅱ相試験データ並びに本邦の臨床現場での不眠症治療薬の使用状況も加味して総合的に設定した。

028試験の結果、スボレキサント高用量群（非高齢者：40 mg、高齢者：30 mg）での睡眠維持効果及び入眠効果は、多重性に対処した方法によりプラセボ群に対して優越性が示された[表1.8: 1][表1.8: 2]。また、スボレキサント低用量群（非高齢者：20 mg、高齢者：15 mg）での有効性は副次目的であったものの、睡眠維持効果は、多重性に対処した方法によりプラセボ群に対して優越性が示された[2.5.4.5.1.1 項]。一方、スボレキサント低用量群での入眠効果は、多重性に対処した方法により、入眠効果の客観的指標である LPS（1ヵ月時）で、プラセボ群に対して優越性を示したが、それ以外（1ヵ月時、3ヵ月時及び第1週の sTSOm 並びに3ヵ月時及び第1日夜の LPS）では、プラセボ群に対して優越性を示さなかった。しかしながら、スボレキサント低用量群とプラセボ群の比較の名目上の P 値は、第1週時及び3ヵ月時の sTSOm、第1夜時及び3ヵ月時の LPS で、0.05未満となり改善効果が示唆された。さらに、029試験の結果並びに028試験と029試験の併合データでも、全般的に高用量と比べると効果はやや低いもののスボレキサント低用量群でも有効性が示された[2.5.4.8 項]。

スボレキサントの安全性では、投与中止に至った有害事象の発現率は低く、用量を制限するような有害事象は認められなかった[2.5.5.13 項]。最も多くみられた副作用である傾眠の発現率は、高用量群でより高かったが、ほとんどが軽度で投与中止に至った事象は少なかったことから、臨床的には大きな問題ではないと考えた。なお、患者ごとに用量を調整することで傾眠の忍容性及び安全性のリスクは軽減できると考えた。

以上の臨床試験成績に基づき、スボレキサントの低用量及び高用量共に、臨床的にも十分な有効性を示し、安全性も許容可能な用量であると考えた。

しかしながら、本剤の承認審査の過程において、本剤低用量と比較して高用量ではリスクを上回るベネフィットが示されていると結論することは困難とされ、本剤の高用量を承認用量に含めることは適切ではないと判断された。このことは、本剤増量のベネフィットが客観的な睡眠パラ

メータにより十分に支持されているとはいえず、また高用量群の一部の患者で示唆された本剤の潜在的リスクを考慮した場合に、入眠効果の主観的評価項目（sTSOm）において認められた増量効果は、十分な臨床的意義のあるベネフィットを示しているとはいえないと考えられたためである。この結果、本邦での用法・用量は、「通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20 mg を、高齢者には1日1回15 mg を就寝直前に経口投与する。」とした。

また、投与時間については、本剤の効果発現は早く、第Ⅲ相試験では就寝5～10分前に服用することとしており、これらの試験で入眠効果がみられたことから、服用後の安全性を考慮し、就寝直前に経口投与すると設定した。



#### 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表1.8: 5]に示す。

表 1.8: 5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案）                                                                                                              | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>                                                             | <p>本剤の臨床試験で過敏症の副作用はみられていないが、一般的留意事項として、このような患者では、過敏症が発現する可能性があると考えられるため、設定した。</p>                                                                                                                                                                                      |
| <p>(2) CYP3A を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ポリコナゾール）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>            | <p>非日本人健康成人を対象とした本剤とケトコナゾールとの薬物相互作用成績（008試験）で本剤の最高血漿中濃度（<math>C_{max}</math>）の上昇はわずかであったものの濃度-時間曲線下面積（AUC）は顕著に上昇した[2.7.2.3.3.1 項]。さらにCYP3A を強く阻害する薬剤との併用投与の経験はないため、設定した。</p>                                                                                           |
| <p>〈効能効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。</p>                                                        | <p>本剤の臨床試験では二次性不眠症患者に対する投与経験はなく、当該患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、設定した。</p>                                                                                                                                                                                             |
| <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 本剤は就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないこと。〔「臨床成績」の項参照〕</p> | <p>本剤の効果発現は早く、第Ⅲ相有効性検証試験（028及び029試験）で、就寝5～10分前に服用させた場合にも、本剤の入眠効果が示されたこと[2.5.4.5.1.2 項]から設定した。また、第Ⅰ相試験（021試験）で、本剤投与後1.5時間時に覚醒させた際、情報処理の遅延や注意力低下、平衡機能の低下が示唆されたため[2.5.3.5 項]、睡眠途中で一時的に起床して仕事等で活動する可能性があるときは服用させないよう、設定した。</p>                                             |
| <p>(2) 入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、本剤の食事と同時に又は食直後の服用は避けること。〔食後投与では、空腹時投与に比べ、投与直後のスボレキサントの血漿中濃度が低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕</p>     | <p>日本人及び非日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（042試験及び020試験）で、本剤第Ⅲ相試験用製剤を食後投与した際、空腹時投与に比べてスボレキサントの <math>T_{max}</math> のわずかな遅延（1～1.5時間）が認められ、投与直後の血漿中濃度の低下がみられた。一方、<math>T_{max}</math>以降の血漿中濃度推移については、食後投与と空腹投与でほぼ同様であった[2.7.1.2.3項] [2.7.1.2.5項]。これらのことから入眠効果の発現が遅れるおそれがあるため、設定した。</p> |
| <p>(3) 他の不眠症治療薬と併用したときの有効性及び安全性は確立されていない。</p>                                                                          | <p>本剤は新規作用機序を有しており、他の不眠症治療薬と併用して使われる可能性も否定できず、その併用に関する安全性及び有効性については明らかになっていないことから、設定した。</p>                                                                                                                                                                            |

表 1.8: 5 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                          | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>【使用上の注意】</b><br>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) ナルコレプシー又はカタプレキシーのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕                                                                                                           | 本剤投与によりカタプレキシーが誘発される結果は得られていないが[2.5.5.11.4項]、本剤の作用機序を考慮するとナルコレプシー又はカタプレキシーの症状を悪化させる可能性を否定できないことから、設定した。                                                                                                               |
| (2) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の7.(1)の項参照〕                                                                                                                                                                | 本剤の臨床試験では、高齢者特有の安全性上の懸念点はみられなかったが[2.5.5.8 項]、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、設定した。                                                                                                                                              |
| (3) 重度の肝機能障害のある患者〔スボレキサントの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕                                                                                                                                          | 重度肝機能障害患者を対象とした薬物動態の評価を実施しておらず、重度肝機能障害患者においてスボレキサントの血漿中濃度が上昇する可能性を否定できないため、「重度の肝機能障害のある患者」の安全性を考慮し、設定した。                                                                                                              |
| (4) 重度の呼吸機能障害を有する患者〔これらの患者に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照）〕                                                                                                                                    | 重度の閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）患者及び重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者には使用経験がない。軽度から中等度の OSA 患者（036試験）及び軽度から中等度の COPD 患者（032試験）で呼吸器系に対する安全性試験を実施した結果、臨床的に意味のある呼吸抑制作用を惹起しないことが示されたが、呼吸機能に障害のある患者での臨床経験は限られているため、注意して投与することが必要と考え[2.5.5.10.5 項]、設定した。 |
| (5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕                                                                                                                                                                | 中枢神経系の機能低下により、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため、設定した。                                                                                                                                                                             |
| 2.重要な基本的注意<br>(1) 本剤の影響が服用の翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕                                                                                | 非日本人健康非高齢者及び高齢者を対象とした自動車運転能力評価試験（035試験及び039試験）を実施し、非高齢者で本剤投与翌日の自動車運転能力や精神運動機能の低下が示唆されたため[2.5.5.10.3 項]、設定した。                                                                                                          |
| (2) 症状が改善した場合は、本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。                                                                                                                                              | 漫然と継続投与されることを避けるため設定した。                                                                                                                                                                                               |
| (3) CYP3A を阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）との併用により、スボレキサントの血漿中濃度が上昇し、傾眠、疲労、入眠時麻痺、睡眠時随伴症、夢遊症等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。やむを得ず併用する際には患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「相互作用」の項参照〕 | 非日本人健康成人を対象とした本剤とジルチアゼムとの薬物相互作用成績（038試験、パート2）で本剤の $C_{max}$ の上昇はわずかであったものの AUC は明らかに上昇したため、設定した[2.7.2.3.3.1 項]。                                                                                                       |



表 1.8: 5 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                |                                 |                                                                  | 設定根拠                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.相互作用<br>スボレキサントは主に薬物代謝酵素 CYP3A によって代謝される。また、弱い P 糖蛋白（腸管）への阻害作用を有する。                                                                                                                    |                                 |                                                                  | <i>In vitro</i> 代謝試験より、本剤は主に CYP3A によって代謝された [2.6.4.5.7 項]。また、非日本人健康成人を対象とした本剤とジゴキシン（治療域が狭い薬剤）との薬物相互作用成績（016試験）でジゴキシンの血漿中濃度が上昇した[2.7.2.3.3.2 項]。 |
| 〔併用禁忌〕（併用しないこと）                                                                                                                                                                          |                                 |                                                                  |                                                                                                                                                  |
| 薬剤名等                                                                                                                                                                                     | 臨床症状・措置方法                       | 機序・危険因子                                                          | 非日本人健康成人を対象とした本剤とケトコナゾールとの薬物相互作用成績（008試験）で本剤の最高血漿中濃度（C <sub>max</sub> ）の上昇はわずかであったものの AUC は顕著に上昇したため、設定した[2.7.2.3.3.1 項]。                        |
| CYP3A を強く阻害する薬剤<br>イトラコナゾール：<br>イトリゾール<br>クラリスロマイシン：<br>クラリシッド<br>リトナビル：<br>ノービア<br>サキナビル：<br>インビラーゼ<br>ネルフィナビル：<br>ビラセプト<br>インジナビル：<br>クリキシバン<br>テラプレビル：<br>テラビック<br>ポリコナゾール：<br>ブイフェンド | 本剤の作用を著しく増強させるおそれがあるため、併用しないこと。 | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を顕著に上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |                                                                                                                                                  |

| 〔併用注意〕（併用に注意すること）                        |                                                                            |                                                                 | <p>〈アルコール（飲酒）〉<br/>非日本人健康成人を対象とした本剤とアルコールとの薬物相互試験成績（010試験）では相加的な精神運動機能低下が認められたため、設定した[2.7.2.3.3.3 項]。</p> <p>〈中枢神経抑制剤〉<br/>非日本人健康成人を対象とした本剤とパロキセチンとの薬物相互作用成績（026試験）では相加的な精神運動機能の低下作用が認められなかったが、他の中枢神経抑制剤の作用を増強する可能性があるため、設定した[2.7.2.3.3.3 項]。</p> <p>〈CYP3A 阻害剤〉<br/>非日本人健康成人を対象とした本剤とジルチアゼムとの薬物相互作用成績（038試験、パート2）で本剤の <math>C_{max}</math> の上昇はわずかであったものの濃度-時間曲線下面積（AUC）は明らかに上昇したため、設定した[2.7.2.3.3.1 項]。</p> <p>〈強力な CYP3A 誘導剤〉<br/>非日本人健康成人を対象とした本剤とリファンピシンとの薬物相互作用成績（038試験、パート1）で本剤の血漿中濃度の低下がみられたため、設定した[2.7.2.3.3.1 項]。</p> <p>〈ジゴキシン〉<br/>非日本人健康成人を対象とした本剤とジゴキシン（治療域が狭い薬剤）との薬物相互作用成績（016試験）でジゴキシンの血漿中濃度が上昇したため、設定した[2.7.2.3.3.2 項]。</p> |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 薬剤名等                                     | 臨床症状・措置方法                                                                  | 機序・危険因子                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| アルコール（飲酒）                                | 精神運動機能の相加的な低下を生じる可能性がある。本剤を服用時に飲酒は避けさせること。                                 | 本剤及びアルコールは中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 中枢神経抑制剤（フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等）          | 中枢神経系に対する抑制作用を増強させるおそれがあるため、慎重に投与すること。                                     | 本剤及びこれらの薬剤は中枢神経系に対する抑制作用を有するため、相互に作用を増強させるおそれがある。               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CYP3A を阻害する薬剤（ジルチアゼム、ベラパミル、フルコナゾール等）     | 傾眠、疲労等の本剤の副作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすること。      | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を中等度に阻害し、スボレキサントの血漿中濃度を上昇させる。〔「薬物動態」の項参照〕 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CYP3A を強く誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等） | 本剤の作用を減弱させるおそれがある。                                                         | スボレキサントの代謝酵素である CYP3A を強く誘導し、スボレキサントの血漿中濃度を低下させる。〔「薬物動態」の項参照〕   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ジゴキシン                                    | ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させるおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕<br>本剤と併用する場合は、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。 | スボレキサントは P 糖蛋白阻害作用を有する。                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

表 1.8: 5 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                |              |            |                                                              | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.副作用<br>不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験では、254例（日本人61例）に本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）が投与された。この試験の6ヵ月間の副作用は53例（20.9%）に認められた。主な副作用は、傾眠（4.7%）、頭痛（3.9%）、疲労（2.4%）であった。                                                                                                            |              |            |                                                              | 不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（028試験）での、日本人を含む全集団の6ヵ月間の副作用発現率及び主な副作用を記載した[2.7.6.3.3.2.3.2項]。<br><br>「1～5%」及び「1%未満」には、不眠症患者を対象とした第Ⅲ相試験（028試験）での、日本人を含む全集団の0～6ヵ月の副作用を基に記載した[2.7.6.3.3.3.4.2 項]。なお、「頻度不明」については、その他の第Ⅲ相試験（029試験及び009試験）で、本剤（成人：20mg、高齢者：15mg）及び高用量（成人：40mg、高齢者：30mg）投与時にみられた副作用を踏まえ、記載した。 |
| (1) その他の副作用<br>次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。                                                                                                                                                                                                |              |            |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 種類／頻度                                                                                                                                                                                                                                                    | 1～5%未満       | 1%未満       | 頻度不明                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                                                                                                                                                                                                                                         | 疲労           |            |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 神経系障害                                                                                                                                                                                                                                                    | 傾眠、頭痛、浮動性めまい | 睡眠時麻痺      |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 精神障害                                                                                                                                                                                                                                                     | 悪夢           | 異常な夢、入眠時幻覚 | 睡眠時随伴症 <sup>注)</sup> 、夢遊症 <sup>注)</sup> 、傾眠時幻覚 <sup>注)</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 注）海外臨床試験でみられた副作用。高用量（成人：40mg、高齢者：30mg）投与群を含む。                                                                                                                                                                                                            |              |            |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 5.高齢者への投与<br>高齢者での薬物動態試験において、非高齢者と比較して血漿中濃度が高くなる傾向が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下していることも考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の7.(1)の項参照〕                                                                                                                            |              |            |                                                              | 本剤の臨床試験では、高齢者特有の安全性上の懸念点はみられなかったが[2.5.5.8 項]、一般に高齢者では生理機能が低下していることを考慮し、設定した。                                                                                                                                                                                                            |
| 6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、交配前、交配期間中及び妊娠初期に臨床曝露量の70倍を投与した場合、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が、妊娠中に臨床曝露量の86倍を投与した場合、胎児体重の減少が認められた。また、妊娠から授乳期に臨床曝露量の49倍を投与した場合、出生児に一過性の体重低値が認められた。〕 |              |            |                                                              | 本剤の妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することと設定した[2.5.5.4 項]。<br>本剤の生殖発生毒性試験で、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少（交配前、交配中及び妊娠初期投与）、胎児体重の減少（妊娠期間投与）、並びに出生児体重減少（妊娠から授乳期間投与）が認められたため設定した [2.6.6.6 項]。                                                                        |
| (2) 授乳中の婦人にやむを得ず本剤を投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）でスボレキサントが乳汁中へ移行することが報告されている。〕                                                                                                                                                                             |              |            |                                                              | 本剤のラット乳汁移行性試験で、本剤の乳汁中への移行が認められたため、設定した[2.6.4.6.3 項]。                                                                                                                                                                                                                                    |
| 7.小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕                                                                                                                                                                                             |              |            |                                                              | 本剤の小児等に対する安全性及び有効性が確立していないことから設定した[2.5.5.4 項]。                                                                                                                                                                                                                                          |

表 1.8: 5 使用上の注意（案）及びその設定根拠（続き）

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>8.過量投与</p> <p>(1) 徴候、症状：本剤の過量投与に関する情報は少ない。〔外国人健康成人に本剤120～240mgを朝投与した臨床試験で、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられた。外国人健康成人に本剤240mgを朝投与した臨床試験では、胸痛及び呼吸抑制が報告された。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>本剤の臨床試験で過量投与による有害事象発現及び意図的な過量投与はなかった。</p> <p>安全性を評価する単回投与延長試験（011試験）で、本剤120 mg～240 mgを朝投与した際に、用量依存的に傾眠の発現率及び持続時間が増加し、脈拍数が一過性に低下する傾向がみられたことから、記載した[2.7.2.2.1.3 項]。また、TQT 試験（022試験）で、本剤の臨床推奨用量を大幅に上回る用量（240 mg）の投与で、重篤な副作用（胸痛）及び中止に至った副作用（呼吸抑制）等により試験途中で用量を240 mgから150 mgに減量したことから、記載した[2.7.2.2.4.2 項]。</p> |
| <p>(2) 処置：呼吸数、脈拍数、血圧及びその他の適切なバイタルサインのモニタリングを行う。必要に応じて、ただちに胃洗浄、輸液を行い、一般的な対症療法を行う。なお、血液透析は本剤の除去に有用かどうかは不明である。〔スボレキサントは蛋白質結合能が高いため、血液透析では除去されないと考えられる。〕多剤服用の可能性を考慮する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>過量投与時の一般的な処置方法を記載した。また、血液透析に関しては、本剤の蛋白結合率[2.6.4.4.3 項]が高いことから、本剤の除去に関する注意事項を記載した。</p>                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>9.適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>日薬連発第240号「PTP の誤飲対策について」（平成8年3月27日付）に基づき設定した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>10.その他の注意</p> <p>(1) ラットの2年間がん原性試験では、臨床曝露量の36倍の投与により肝細胞腺腫及び臨床曝露量の11倍の投与により甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度が増加したが、これらの変化はげっ歯類に特異的な肝酵素誘導及び甲状腺ホルモン産生増加の二次的な変化と考えられた。一方、rasH2トランスジェニックマウスでは、臨床曝露量の105倍までの用量を6ヵ月間経口投与しても、がん原性を示唆する変化は認められなかった。</p> <p>(2) ラットの2年間がん原性試験において、臨床曝露量の11倍（雄）及び18倍（雌）以上の用量で網膜萎縮の発現頻度が増加した。薬効量を大きく超えた用量のオレキシン受容体拮抗薬をラットに投与すると明期における覚醒時間が増加したこと、スボレキサントを投与した有色ラットの網膜萎縮の発現はアルビノラットよりも遅く、その発現率及び重症度も低かったことが報告されている。さらに、イヌに臨床曝露量の84倍を9ヵ月間投与しても網膜変化はみられていない。これらのことからラットがん原性試験でみられた網膜萎縮は、アルビノラットで自然発生的に生じることが知られている加齢及び光誘発性の網膜萎縮の発現頻度が、スボレキサントの薬理作用を介した網膜への光照射の増加により増加したことを反映した、ラット特有の変化と考えられた。</p> | <p>本剤の2年間がん原性試験で、腫瘍及び網膜萎縮の発生率が増加したため設定した[2.6.6.5.1.2 項]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |

## CTD 第 1 部

### 1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

## 目次

|                         | 頁 |
|-------------------------|---|
| 1.9.1 一般的名称 (JAN) ..... | 2 |
| 1.9.2 国際一般名 (INN) ..... | 2 |

### 1.9.1 一般的名称 (JAN)

一般的名称 (JAN) は、平成24年 (2012年) 11月2日付薬食審査発1102第2号により通知された。

JAN : (日本名) スボレキサント

(英 名) Suvorexant

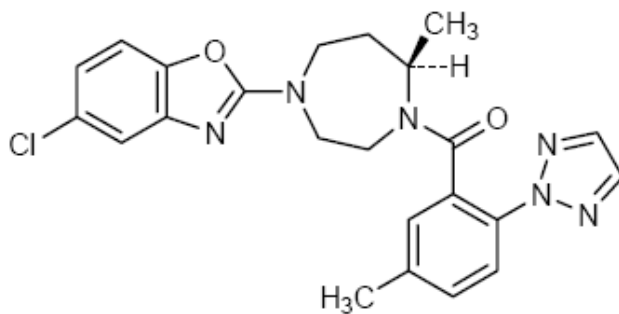
化学名 : (日本名)

[(7*R*)-4-(5-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-7-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル][5-メチル-2-(2*H*-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン

(英 名)

[(7*R*)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone

化学構造式 :



分子式 :  $C_{23}H_{23}ClN_6O_2$

分子量 : 450.92

### 1.9.2 国際一般名 (INN)

国際一般名 (INN) は、suvorexant として Recommended INN: List 67 (WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012) に収載された。

## CTD 第 1 部

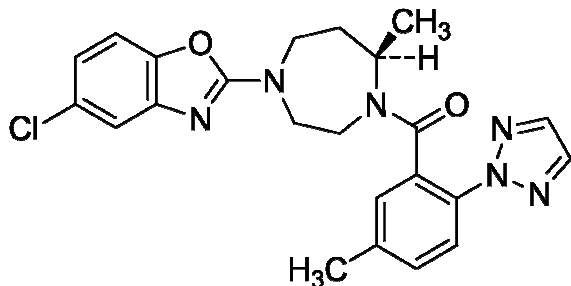
### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社



## 1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10: 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名       | [(7 <i>R</i> )-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone（別名　スボレキサント）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |          |                            |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|----------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|--|-----|---|-------------|----------|----------------------------|-----|--------|------------------------|----|---------------|----|--------|------------------------|----|---------|-----|------|------|---|--------------|---------------|------|-----|-----|----|--------|------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 構造式          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |          |                            |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| 効能・効果        | 不眠症                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |          |                            |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| 用法・用量        | 通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20mg を、高齢者には1日1回15mg を就寝直前に経口投与する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |          |                            |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| 劇薬等の指定       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |          |                            |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：スボレキサント<br>製剤：ベルソムラ錠15 mg　（1錠中、スボレキサント15 mg 含有）<br>ベルソムラ錠20 mg　（1錠中、スボレキサント20 mg 含有）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |          |                            |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| 毒性           | <div>急性</div> <table><tr><th>動物種</th><th>性</th><th>経口投与可能な最大用量</th><th>初回投与後の死亡</th><th>ヒトの AUC<sup>†</sup>に対する比</th></tr><tr><td>ラット</td><td>♂<br/>♀</td><td>325 mg/kg<sup>‡</sup></td><td>なし</td><td>39倍（♂）、88倍（♀）</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>♂<br/>♀</td><td>250 mg/kg<sup>‡</sup></td><td>なし</td><td>59倍（♂♀）</td></tr></table> <div>概略の50%致死量を求めているが、ラット及びイヌで最大曝露量が得られる投与可能な最大用量の反復経口投与毒性試験の結果を示した。<br/>† ヒトに臨床推奨用量の20 mg を投与したときのスボレキサントの AUC を用いた。<br/>‡ ラット及びイヌの AUC は、初回投与（試験1日）後のデータを用いた。</div> <div>亜急性</div> <table><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>1ヵ月</td><td>経口</td><td>♂<br/>♀</td><td>80、160、325</td><td>♂♀：325</td><td>げっ歯類特異的な肝酵素の誘導を介した肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大（毒性学的意義は乏しい）<br/>ヒトの AUC に基づく安全域は47倍（♂）、83倍（♀）</td></tr></table> |                        |          |                            |               |                                                                                 |  | 動物種 | 性 | 経口投与可能な最大用量 | 初回投与後の死亡 | ヒトの AUC <sup>†</sup> に対する比 | ラット | ♂<br>♀ | 325 mg/kg <sup>‡</sup> | なし | 39倍（♂）、88倍（♀） | イヌ | ♂<br>♀ | 250 mg/kg <sup>‡</sup> | なし | 59倍（♂♀） | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 性 | 投与量（mg/kg/日） | 無毒性量（mg/kg/日） | 主な所見 | ラット | 1ヵ月 | 経口 | ♂<br>♀ | 80、160、325 | ♂♀：325 | げっ歯類特異的な肝酵素の誘導を介した肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大（毒性学的意義は乏しい）<br>ヒトの AUC に基づく安全域は47倍（♂）、83倍（♀） |
| 動物種          | 性                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 経口投与可能な最大用量            | 初回投与後の死亡 | ヒトの AUC <sup>†</sup> に対する比 |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| ラット          | ♂<br>♀                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 325 mg/kg <sup>‡</sup> | なし       | 39倍（♂）、88倍（♀）              |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| イヌ           | ♂<br>♀                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 250 mg/kg <sup>‡</sup> | なし       | 59倍（♂♀）                    |               |                                                                                 |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| 動物種          | 投与期間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 投与経路                   | 性        | 投与量（mg/kg/日）               | 無毒性量（mg/kg/日） | 主な所見                                                                            |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |
| ラット          | 1ヵ月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 経口                     | ♂<br>♀   | 80、160、325                 | ♂♀：325        | げっ歯類特異的な肝酵素の誘導を介した肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大（毒性学的意義は乏しい）<br>ヒトの AUC に基づく安全域は47倍（♂）、83倍（♀） |  |     |   |             |          |                            |     |        |                        |    |               |    |        |                        |    |         |     |      |      |   |              |               |      |     |     |    |        |            |        |                                                                                 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|--------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|--------|----|----|-----|----|----|-----|----|---|-----|
|        | イヌ                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1ヵ月    | 経口   | ♂<br>♀ | 60、125、250                  | ♂♀：125            | 死亡（安楽殺、1例）、体重減少、摂餌量減少、活動性低下、歩行失調、糞便量減少又は無便、RBCなどの減少、ALP、ALTの増加<br>ヒトの AUC に基づく安全域は80倍（♂♀）                                                                             |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
|        | 慢性                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
|        | 動物種                                                                                                                                                                                                                                                                                | 投与期間   | 投与経路 | 性      | 投与量<br>(mg/kg/日)            | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 主な所見                                                                                                                                                                  |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
|        | ラット                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6ヵ月    | 経口   | ♂<br>♀ | ♂：80、160、325<br>♀：30、80、325 | ♂：160<br>♀：80     | 死亡（安楽殺、1例）<br>HGB、HCT などの減少、BUN、TP、ALB、GLB、TC などの増加、GLU などの減少、腺胃粘膜のびらん（本薬又は高濃度の媒体による）、げっ歯類特異的な肝酵素の誘導を介した肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大（毒性学的意義は乏しい）<br>ヒトの AUC に基づく安全域は19倍（♂）、23倍（♀） |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
|        | イヌ                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 9ヵ月    | 経口   | ♂<br>♀ | 10、50、125                   | ♂♀：50             | RBC などの減少、ALP、Ca などの増加<br>ヒトの AUC に基づく安全域は45倍（♂♀）                                                                                                                     |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
| 副作用    | 不眠症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（日本が参加）の6ヵ月間の副作用（臨床検査値を含む）発現率：20.9%（53/254例）<br><br>主な副作用<br><table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>発現率（%）</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>12</td><td>4.7</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>10</td><td>3.9</td></tr><tr><td>疲労</td><td>6</td><td>2.4</td></tr></table> |        |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       | 副作用の種類 | 例数 | 発現率（%） | 傾眠 | 12 | 4.7 | 頭痛 | 10 | 3.9 | 疲労 | 6 | 2.4 |
| 副作用の種類 | 例数                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 発現率（%） |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
| 傾眠     | 12                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4.7    |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
| 頭痛     | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3.9    |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
| 疲労     | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2.4    |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |
| 会社     | MSD 株式会社 製剤：輸入                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |      |        |                             |                   |                                                                                                                                                                       |        |    |        |    |    |     |    |    |     |    |   |     |

## CTD 第 1 部

### 1.12 添付資料一覧

MSD 株式会社

## 1.12 添付資料一覧

### 1.12.1 添付資料一覧表

## 3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

### 3.2 データ又は報告書

#### 3.2.S Drug Substance

##### 3.2.S.1 General Information

###### 3.2.S.1.1 Nomenclature

###### 3.2.S.1.2 Structure

###### 3.2.S.1.3 General Properties

##### 3.2.S.2 Manufacture

###### 3.2.S.2.1 Manufacturers

###### 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls

###### 3.2.S.2.3 Control of Materials

###### 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

###### 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation

###### 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

##### 3.2.S.3 Characterization

###### 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics

###### 3.2.S.3.2 Impurities

##### 3.2.S.4 Control of Drug Substance

###### 3.2.S.4.1 Specification

###### 3.2.S.4.2 Analytical Procedures

###### 3.2.S.4.2.1 Analytical Procedures - Assay and Impurities by HPLC

###### 3.2.S.4.2.2 Analytical Procedures - [REDACTED] by ICP-AES

###### 3.2.S.4.2.3 Analytical Procedures - Residual Solvents by GC

###### 3.2.S.4.2.4 Analytical Procedures - Compendial Tests

###### 3.2.S.4.2.5 Analytical Procedures - [REDACTED] by HPLC

###### 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures

###### 3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedures - Assay and Impurities by HPLC

###### 3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents by GC

###### 3.2.S.4.3.3 Validation of Analytical Procedures - Water by KF

###### 3.2.S.4.3.4 Validation of Analytical Procedures - Residual Metals

###### 3.2.S.4.4 Batch Analyses

###### 3.2.S.4.5 Justification of Specification

##### 3.2.S.5 Reference Standards or Materials

##### 3.2.S.6 Container Closure System

3.2.S.7 Stability

3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions

3.2.S.7.2 Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.S.7.3 Stability Data

3.2.P Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition - 15 mg

3.2.P.1 Description and Composition - 20 mg

3.2.P.1 Description and Composition - 30 mg

3.2.P.1 Description and Composition - 40 mg

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.2.1 Components of the Drug Product

3.2.P.2.2 Drug Product

3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

3.2.P.2.4 Container Closure System

3.2.P.2.5 Microbiological Attributes

3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.1 Manufacturer

3.2.P.3.2 Batch Formula

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls

3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates

3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.P.4 Control of Excipients

3.2.P.4.1 Specifications

3.2.P.4.2 Analytical Procedures

3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.P.4.4 Justification of Specifications

3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin

3.2.P.4.6 Novel Excipients

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.1 Specification(s)

3.2.P.5.2 Analytical Procedures

3.2.P.5.2.1 Analytical Procedures - Assay, Degradates and Identity by HPLC

3.2.P.5.2.2 Analytical Procedures - Dissolution

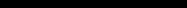
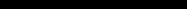
3.2.P.5.2.3 Analytical Procedures - Content Uniformity (HPLC) and Identity (UV)

3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

- 3.2.P.5.3.1 Validation of Analytical Procedures - HPLC Assay Method
- 3.2.P.5.3.2 Validation of Analytical Procedures - Dissolution
- 3.2.P.5.3.3 Validation of HPLC Content Uniformity Method
- 3.2.P.5.3.4 Validation of Analytical Procedures - UV Identity
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses - 10 mg
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses - 15 mg
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses - 20 mg
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses - 30 mg
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses - 40 mg
- 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities
- 3.2.P.5.6 Justification of Specifications
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System
- 3.2.P.8 Stability
- 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
- 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
- 3.2.P.8.3 Stability Data
- 3.2.P.8.3.1 Stability Data - █ mg - Blister - 25C60RH
- 3.2.P.8.3.1 Stability Data - █ mg - Blister - 25C60RH
- 3.2.P.8.3.1 Stability Data - █ mg - Blister - 25C60RH
- 3.2.P.8.3.2 Stability Data - █ mg - Blister - 40C75RH
- 3.2.P.8.3.2 Stability Data - █ mg - Blister - 40C75RH
- 3.2.P.8.3.2 Stability Data - █ mg - Blister - 40C75RH
- 3.2.A Appendices
- 3.2.A.1 Facilities and Equipment
- 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation
- 3.2.A.3 Excipients

### 3.2.R Regional Information

### 3.3 参考文献

- |            |                                                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料3.3: 1] | Investigational Formulations                                                                              |
| [資料3.3: 2] |                                                                                                           |
| [資料3.3: 3] | QUANTITATIVE FORMULA  |
| [資料3.3: 4] | QUANTITATIVE FORMULA  |
| [資料3.3: 5] | QUANTITATIVE FORMULA  |

|            |  |
|------------|--|
| [資料3.3: 6] |  |
| [資料3.3: 7] |  |
| [資料3.3: 8] |  |
| [資料3.3: 9] |  |

#### 4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

##### 4.2 試験報告書

##### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

| 添付資料番号             | 文書タイトル                                  | 著者                          | 評価／参考の別 |
|--------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.1.1: PD001] | Summary of nonclinical in vitro studies | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.1: PD002] | Summary of in vivo rat studies          | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.1: PD004] | Summary of canine in vivo sleep studies | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.1: PD005] | Rhesus in vivo sleep studies of MK-4305 | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.1.2 副次的薬理試験

| 添付資料番号                   | 文書タイトル                                                                                                  | 著者                          | 評価／参考の別 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.1.2: PD003]       | Orexin Dual Antagonist: FI/ BW/ Activity IND Report                                                     | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.2: PD006]       | Canine in vivo sleep studies                                                                            | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.2: PD006MK1064] | MK-1064: Summary of canine food enrichment cataplexy test (FECT)                                        | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.2: PD007]       | Canine in vivo sleep studies at 3 mg/kg                                                                 | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.2: PD007MK1064] | MK-1064: Summary of Canine MRL Safety Assessment's Food Enrichment (SAFE) Test with EEG Polysomnography | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.2: PD008]       | L- : Summary of canine food enrichment cataplexy test (FECT)                                            | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.2: PD009]       | Sleep/wake effects of 10-day safety-dose DORA (L- ) (500 mpk/day po) in rats.                           | Merck Research Laboratories | 参考資料    |

##### 4.2.1.3 安全性薬理試験

| 添付資料番号               | 文書タイトル                                                                                    | 著者                          | 評価／参考の別 |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.1.3: TT 5393] | Ancillary pharmacology: Effect of MK-4305 on cardiovascular function in anesthetized dogs | Merck Research Laboratories | 参考資料    |

| 添付資料番号                   | 文書タイトル                                                                                                   | 著者                          | 評価／参考の別 |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.1.3:<br>TT■5499]  | Ancillary pharmacology: Effect of MK-4305 on neurological function in conscious mice                     | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.1.3:<br>TT■4721]  | MK-4305 electrophysiological evaluation of MK-4305 on hERG channel current stably expressed in CHO cells | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.1.3:<br>TT■5815]  | MK-4305 oral respiratory study in rats                                                                   | 万有製薬株式会社                    | 評価資料    |
| [資料4.2.1.3:<br>TT075817] | MK-4305 oral cardiovascular telemetry study in dogs                                                      | 万有製薬株式会社                    | 評価資料    |
| [資料4.2.1.3:<br>TT■1169]  | MK-4305 single-dose oral neurobehavioral and toxicokinetic study in female rats                          | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

#### 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

#### 4.2.2 薬物動態試験

##### 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

| 添付資料番号                | 文書タイトル                                                                                                  | 著者                          | 評価／参考の別 |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.2.1:<br>PK016] | Validation summary report of the bioanalytical methods used to support the MK-4305 preclinical program. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.2.2 吸収

| 添付資料番号                | 文書タイトル                                                                                                              | 著者                          | 評価／参考の別 |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.2.2:<br>PK001] | Pharmacokinetics of MK-4305 (L-■) in Sprague-Dawley rats and beagle dogs after intravenous and oral administration. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.2.3 分布

| 添付資料番号                | 文書タイトル                                                                                                                                                       | 著者                          | 評価／参考の別 |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.2.3:<br>PK006] | Quantitative whole-body autoradiography and excretion of radioactivity in Sprague Dawley and Long Evans rats following oral administration of [14C] MK-4305. | ■                           | 評価資料    |
| [資料4.2.2.3:<br>PK009] | In vitro protein binding of MK-4305 in plasma from healthy and hepatic insufficient human subjects, human serum albumin, and $\alpha$ 1-acid glycoprotein.   | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.3:<br>PK010] | In vitro protein binding of MK-4305 in plasma from healthy and renal insufficient human subjects.                                                            | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.3:<br>PK011] | In vitro evaluation of MK-4305 metabolite M9 (L-■) as a substrate of mouse P-gp and in vivo brain penetration of M9 in CF-1 mice.                            | Merck Research Laboratories | 評価資料    |



| 添付資料番号                  | 文書タイトル                                                          | 著者                          | 評価／参考の別 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.2.3:<br>TI 7230] | MK-4305: Oral placental and lactational transfer study in rats. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.3:<br>TI 7240] | MK-4305: Oral placental transfer study in rabbits.              | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

#### 4.2.2.4 代謝

| 添付資料番号             | 文書タイトル                                                                                                | 著者                          | 評価／参考の別 |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.2.4: PK003] | In vivo metabolism of MK-4305 in rats and dogs following IV administration.                           | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.4: PK004] | In vitro and in vivo metabolism of MK-4305 in rasH2 mice.                                             | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.4: PK005] | MDS Pharma (Panlabs) screen results for MK-4305 (L- ), metabolite M9 (L- ), and metabolite M17 (L- ). |                             | 評価資料    |
| [資料4.2.2.4: PK012] | In vitro and in vivo metabolism of MK-4305 in Dutch Belted rabbits.                                   | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.4: PK013] | In vitro metabolite profiling of MK-4305 in rat, dog, and human.                                      | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.4: PK014] | In vivo metabolism of MK-4305 in rats and dogs following P.O. administration.                         | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

#### 4.2.2.5 排泄

| 添付資料番号             | 文書タイトル                                                                                                                                                     | 著者                          | 評価／参考の別 |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.2.5: PK007] | Metabolism and excretion of [ <sup>14</sup> C]MK-4305 following single oral dose and circulating metabolites following multiple dose of MK-4305 in humans. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

#### 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

| 添付資料番号             | 文書タイトル                                                                                  | 著者                          | 評価／参考の別 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.2.6: PK002] | In vitro drug metabolism studies of MK-4305, L- (M9), and L- (M17).                     | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.6: PK008] | Evaluation of MK-4305 as an inducer of dog CYP3A12 and CYP3A26 using dog hepatocytes.   | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.2.6: PK015] | In vitro studies of MK-4305 and L- (M9) on inhibition of human BCRP, OATP1B1, and OCT2. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

#### 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

#### 4.2.3 毒性試験

##### 4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.2 反復投与毒性試験

| 添付資料番号               | 文書タイトル                                                    | 著者                          | 評価／参考の別 |
|----------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.2: TT 2500] | Exploratory 7-day oral tolerability study in female rats. | Merck Research Laboratories | 参考資料    |

| 添付資料番号                  | 文書タイトル                                                                                | 著者                          | 評価／参考の別 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.2:<br>TT 2509] | Exploratory 7-day oral tolerability study in female rats.                             | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 6037] | One-month oral toxicity study in dogs.                                                |                             | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 9815] | One-month oral toxicity study in rats with functional observational battery study.    | 万有製薬株式会社                    | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 9913] | Exploratory 10-day rising-dose oral tolerability study in dogs.                       | 万有製薬株式会社                    | 参考資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1051] | Nine-month oral toxicity study in dogs with a 6-month interim necropsy, final report. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1052] | Six-month oral toxicity study in rats.                                                | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1054] | Exploratory oral tolerability and toxicokinetic study in dogs.                        | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1063] | One-month oral toxicity study in male dogs.                                           | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1159] | One-month oral toxicity study in dogs                                                 | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1160] | One-month oral toxicity study in rats with a functional observational battery (FOB).  | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1163] | One-week oral toxicokinetic study in dogs.                                            | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1033] | Six-month oral toxicity study in rats.                                                | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1057] | Three-day oral toxicokinetic study in rats.                                           | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1062] | Nine-month oral toxicity study in dogs with a 6-month interim necropsy.               | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.2:<br>TT 1064] | Exploratory 2-day oral toxicokinetic study in dogs.                                   | Merck Research Laboratories | 参考資料    |

#### 4.2.3.3 遺伝毒性試験

##### 4.2.3.3.1 In Vitro 試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                                      | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.3.1:<br>TT 8074] | Microbial mutagenesis assay.                                                | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.3.1:<br>TT 8384] | Exploratory in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay.                 | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.3.1:<br>TT 8652] | Assay for chromosomal aberrations in vitro, in Chinese hamster ovary cells. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.3.1:<br>TT 8887] | Exploratory assay for metabolism in the ames test system.                   | Merck Research Laboratories | 参考資料    |

#### 4.2.3.3.2 In Vivo 試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                                                  | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.3.2:<br>TT 8797] | Assay for micronucleus induction in rat bone marrow from a 1-month oral toxicity study. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.3.2:<br>TT 2540] | Exploratory single-dose oral range-finding study in mice.                               | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.3.2:<br>TT 8503] | Assay for micronucleus induction in mouse bone marrow.                                  | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

#### 4.2.3.4 がん原性試験

##### 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                                       | 著者 | 評価／参考の別 |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| [資料4.2.3.4.1:<br>TT 6025] | Two-year oral carcinogenicity study in rats with a toxicokinetic evaluation. | E  | 評価資料    |
| [資料4.2.3.4.1:<br>TT 6013] | Six-month oral carcinogenicity study in rasH2 Tg mice.                       |    | 評価資料    |

##### 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                                        | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.4.2:<br>TT 6053] | One-month oral range-finding and toxicokinetic study in rasH2 wild type mice. | E                           | 参考資料    |
| [資料4.2.3.4.2:<br>TT 6020] | Seven-day oral toxicokinetic and tolerability study in rasH2 wild-type mice.  |                             | 参考資料    |
| [資料4.2.3.4.2:<br>TT 6038] | Seven-day oral toxicokinetic study in rasH2 wild type mice (hybrid).          |                             | 参考資料    |
| [資料4.2.3.4.2:<br>TT 6021] | Seven-day oral toxicokinetic study in rasH2 wild-type mice (hybrid).          |                             | 参考資料    |
| [資料4.2.3.4.2:<br>TT 1020] | One-month oral thyroxine clearance study in rats.                             | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

#### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

##### 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                        | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.5.1:<br>TI 7340] | Oral fertility study in female and male rats. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.5.1:<br>TI 7110] | Oral fertility study in female and male rats. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                                   | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7147] | Exploratory oral single-dose toxicokinetic study in nonpregnant rabbits. | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7190] | Oral developmental toxicity study in rats with prenatal evaluation.      | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7195] | Exploratory oral developmental toxicity study in rats.                   | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7200] | Oral developmental toxicity study in rabbits.                            | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7205] | Exploratory oral developmental toxicity study in rabbits.                | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7090] | Oral developmental toxicity study in rabbits.                            | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7097] | Exploratory oral single-dose toxicokinetic study in nonpregnant rabbits. | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.5.2:<br>TI 7100] | Oral developmental toxicity study in rats with prenatal evaluation.      | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.3.5.3 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

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                      | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.5.3:<br>TI 7220] | Oral pre- and postnatal development toxicity study in rats. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

#### 4.2.3.6 局所刺激性試験

| 添付資料番号                  | 文書タイトル                                                        | 著者                          | 評価／参考の別 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.6:<br>TI 5503] | Primary dermal irritation/corrosion in rabbits.               |                             | 評価資料    |
| [資料4.2.3.6:<br>TI 5504] | Bovine corneal opacity and permeability test (BCOP).          |                             | 評価資料    |
| [資料4.2.3.6:<br>TI 5505] | Screening local lymph node assay in mice (LLNA).              |                             | 評価資料    |
| [資料4.2.3.6:<br>TI 5508] | Local lymph node assay in mice (LLNA).                        |                             | 評価資料    |
| [資料4.2.3.6:<br>TI 1051] | Single dose intravenous local tolerance study in female rats. | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

#### 4.2.3.7 その他の毒性試験

##### 4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

##### 4.2.3.7.4 依存性試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                                                                                                                               | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.7.4:<br>TT■7822] | A functional observational battery (FOB) for training, re-validation, and development of historical control data in the rat.                                         | ■                           | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.4:<br>TT■1031] | Exploratory intravenous toxicokinetic and tolerability study in monkeys.                                                                                             | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.4:<br>TT■9003] | Abuse liability of MK-4305 administered intravenously: assessment of the relative reinforcing efficacy in rhesus monkeys maintained to self-administer methohexital. | ■                           | 評価資料    |
| [資料4.2.3.7.4:<br>TT■9004] | Assessment of the subjective effects of MK-4305 in female Sprague-Dawley rats: cross generalization potential to a zolpidem or morphine training stimulus.           | ■                           | 評価資料    |
| [資料4.2.3.7.4:<br>TT■9005] | Physical dependence liability of MK-4305 in Sprague-Dawley rats: withdrawal in rats treated chronically with doses of MK-4305 for 30 days.                           | ■                           | 評価資料    |
| [資料4.2.3.7.4:<br>TT■1126] | Single-dose oral toxicokinetic study in female rats.                                                                                                                 | Merck Research Laboratories | 評価資料    |

##### 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

##### 4.2.3.7.7 その他の試験

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                         | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1205] | MK-6096: One-year oral toxicity study in dogs. | Merck Research Laboratories | 参考資料    |

| 添付資料番号                    | 文書タイトル                                                                                                                      | 著者                          | 評価／参考の別 |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1122] | MK-6096: Four-month oral study in dogs to assess physical signs.                                                            | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1128] | MK-3697: Six-week oral study in dogs to assess physical signs.                                                              | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1171] | MK-6096: Exploratory oral toxicokinetic study in rhesus monkeys.                                                            | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1013] | MK-6096: Oral study in rhesus monkeys to assess physical signs.                                                             | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1031] | Five-week oral study in dogs to assess physical signs.                                                                      | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1032] | Exploratory rising-dose oral tolerability and toxicokinetic study in rhesus monkeys.                                        | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■1007] | Oral study in rhesus monkeys to assess physical signs.                                                                      | Merck Research Laboratories | 評価資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■9013] | Three day oral (gavage) phototoxicity and bioanalysis evaluation of MK-4305 in female pigmented rats.                       | ■                           | 評価資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■4902] | MK-4305 Hemolytic assay.                                                                                                    | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■6044] | Exploratory 7-day oral tolerability and toxicokinetic study in female Sprague-Dawley and Long-Evans rats.                   | ■                           | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■0005] | One year oral toxicity study in female rats.                                                                                | Merck Research Laboratories | 参考資料    |
| [資料4.2.3.7.7:<br>TT■6012] | Eighteen-month oral retinopathy study in Long Evans and Sprague-Dawley female rats with a 1-month toxicokinetic evaluation. | ■                           | 参考資料    |

#### 4.3 参考文献

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                  | 著者                                                                                 | 掲載誌                                            |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| [資料4.3: 1]   | Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans.                                                             | Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R, Hoeber P, Aissaoui H, Flores S, et al. | Nat Med 2007;13:150-5.                         |
| [資料4.3: 2]   | The hypocretin/orexin receptor: therapeutic prospective in sleep disorders.                                                             | Nishino S.                                                                         | Expert Opin Investig Drugs 2007;16:1785-97.    |
| [資料4.3: 3]   | Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness.                                                             | Ohno K, Sakurai T.                                                                 | Front Neuroendocrinol 2008; 29:70-87.          |
| [資料4.3: 4]   | The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in rat toxicology studies.                     | Amacher DE, Schomaker SJ, Burkhardt JE.                                            | Food Chem Toxicol 1998; 36:831-9.              |
| [資料4.3: 5]   | The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland.                                                  | Curran PG, DeGroot LJ.                                                             | Endocr Rev 1991; 12:135-50.                    |
| [資料4.3: 6]   | The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: implications for thyroid gland neoplasia. | McClain RM.                                                                        | Toxicol Pathol 1989;17:294-306.                |
| [資料4.3: 213] | The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness.                                                           | Sakurai T.                                                                         | Nat Rev Neurosci 2007;8:171-81.                |
| [資料4.3: 227] | Animal models of narcolepsy.                                                                                                            | Chen L, Brown RE, McKenna JT, McCarley RW.                                         | CNS Neurol Disord Drug Targets 2009;8:296-308. |
| [資料4.3: 261] | Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain.                                                                   | Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al.      | J Comp Neurol 2001;435:6-25.                   |
| [資料4.3: 265] | Lateral hypothalamus: early developmental expression and response to hypocretin (orexin).                                               | Van Den Pol AN, Patrylo PR, Ghosh PK, Gao XB.                                      | J Comp Neurol 2001;433:349-63.                 |
| [資料4.3: 271] | Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior.    | Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al.          | Cell 1998;92:573-85.                           |
| [資料4.3: 272] | Orexins and their receptors: structural aspects and role in peripheral tissues.                                                         | Voisin T, Rouet-Benzineb P, Reuter N, Laburthe M.                                  | Cell Mol Life Sci 2003;60:72-87.               |
| [資料4.3: 279] | The orexin system: roles in sleep/wake regulation.                                                                                      | Sakurai T, Mieda M, Tsujino N.                                                     | Ann N Y Acad Sci 2010;1200:149-61.             |
| [資料4.3: 447] | Review of pathophysiology and clinical management of narcolepsy in dogs.                                                                | Tonokura M, Fujita K, Nishino S.                                                   | Vet Rec 2007;161:375-80.                       |



| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                    | 著者                                                                            | 掲載誌                                                                                                                                  |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料4.3: 482] | Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants.                                       | Baker TL, Foutz AS, McNerney V, Mitler MM, Dement WC.                         | Exp Neurol 1982;75:729-42.                                                                                                           |
| [資料4.3: 483] | Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms.                                   | Nishino S, Okura M, Mignot E.                                                 | Sleep Med Rev 2000;4:57-99.                                                                                                          |
| [資料4.3: 486] | Electroencephalographic correlates of cataplectic attacks in narcoleptic canines.                         | Kushida CA, Baker TL, Dement WC.                                              | Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985;61:61-70.                                                                                  |
| [資料4.3: 487] | Role of the hypocretin (orexin) receptor 2 (Hcrt-r2) in the regulation of hypocretin level and cataplexy. | Wu MF, Nienhuis R, Maidment N, Lam HA, Siegel JM.                             | J Neurosci 2011;31:6305-10.                                                                                                          |
| [資料4.3: 498] | Toxic responses of the endocrine system.                                                                  | Capen CC.                                                                     | In: Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001:p711-59. |
| [資料4.3: 499] | A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action.                  | Meek ME, Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, et al. | Crit Rev Toxicol 2003;33:591-653.                                                                                                    |
| [資料4.3: 500] | FORUM: Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk.                           | Holsapple MP, Pitot HC, Cohen SH, Boobis AR, Klaunig JE, Pastoor T, et al.    | Toxicol Sci 2006;89:51-6.                                                                                                            |
| [資料4.3: 501] | Induction of drug metabolism: species differences and toxicological relevance.                            | Graham MJ, Lake BG.                                                           | Toxicology 2008;254:184-91.                                                                                                          |
| [資料4.3: 510] | Effects of imipramine, chlorimipramine, and fluoxetine on cataplexy in dogs.                              | Babcock DA, Narver EL, Dement WC, Mitler MM.                                  | Pharmacol Biochem Behav 1976;5:599-602.                                                                                              |
| [資料4.3: 511] | Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy.                                                   | Nishino S, Mignot E.                                                          | Prog Neurobiol 1997;52:27-78.                                                                                                        |
| [資料4.3: 581] | Activation of the basal forebrain by the orexin/hypocretin neurones.                                      | Arrigoni E, Mochizuki T, Scammell TE.                                         | Acta Physiol 2010;198:223-35.                                                                                                        |
| [資料4.3: 582] | Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons.            | Bourgin P, Huitrón-Reséndiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR, et al.  | J Neurosci 2000;20:7760-5.                                                                                                           |
| [資料4.3: 583] | Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat.                          | Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al.           | Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:10911-6.                                                                                            |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                          | 著者                                                                            | 掲載誌                                            |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| [資料4.3: 584] | Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions.                                                                              | Liu RJ, Van Den Pol AN, Aghajanian GK.                                        | J Neurosci<br>2002;22:9453-64.                 |
| [資料4.3: 585] | Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin.                                                                                 | Van Den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB.                  | J Neurosci<br>1998;18:7962-71.                 |
| [資料4.3: 586] | Functions of orexins in peripheral tissues.                                                                                                                                                                     | Heinonen MV, Purhonen AK, Mäkelä KA, Herzig KH.                               | Acta Physiol<br>2008;192:471-85.               |
| [資料4.3: 589] | Proline bis-amides as potent dual orexin receptor antagonists.                                                                                                                                                  | Bergman JM, Roecker AJ, Mercer SP, Bednar RA, Reiss DR, Ransom RW, et al.     | Bioorg Med Chem Lett<br>2008;18:1425-30.       |
| [資料4.3: 626] | Orexin receptor antagonism prevents transcriptional and behavioral plasticity resulting from stimulant exposure.                                                                                                | Winrow CJ, Tanis KQ, Reiss DR, Rigby AM, Uslaner JM, Uebele VN, et al.        | Neuropharmacology<br>2010;58:185-94.           |
| [資料4.3: 628] | Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-Chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia. | Cox CD, Breslin MJ, Whitman DB, Schreier JD, McGaughey GB, Bogusky MJ, et al. | J Med Chem<br>2010;53:5320-32.                 |
| [資料4.3: 825] | Distribution of orexin neurons in the adult rat brain.                                                                                                                                                          | Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K.               | Brain Res<br>1999;827:243-60.                  |
| [資料4.3: 826] | The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats.                                                                                                                                 | Piper DC, Upton N, Smith MI, Hunter AJ.                                       | Eur J Neurosci<br>2000 ;12:726-30.             |
| [資料4.3: 827] | The intermediate stage and paradoxical sleep in the rat: influence of three generations of hypnotics.                                                                                                           | Gottesmann C, Gandolfo G, Arnaud C, Gauthier P.                               | Eur J Neurosci<br>1998;10:409-14.              |
| [資料4.3: 828] | Differential effects of a dual orexin receptor antagonist (SB-649868) and zolpidem on sleep initiation and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational insomnia.             | Bettica P, Squassante L, Groeger JA, Gennery B, Winsky-Sommerer R, Dijk DJ.   | Neuropsychopharmacology<br>2012 ;37:1224-33.   |
| [資料4.3: 843] | International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology.                                                                                        | Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ.                       | Pharmacol Rev.<br>2012;64:389-420.             |
| [資料4.3: 934] | Age-related and light-associated retinal changes in Fischer rats.                                                                                                                                               | Lai Y-L, Jacoby RO, Jonas AM.                                                 | Invest Ophthalmol Vis Sci<br>1978;17(7):634-8. |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                      | 著者                          | 掲載誌                                                                                                                                        |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料4.3: 935] | Eye pigmentation and constant light damage in the rat retina.               | LaVail MM.                  | In: Williams TP, Baker BN, eds. The effects of constant light on visual processes: symposium: papers. New York: Plenum Press, 1980:357-87. |
| [資料4.3: 936] | Retinal light damage: mechanisms and protection.                            | Organisciak DT, Vaughan DK. | Prog Retin Eye Res 2010;29:113-34.                                                                                                         |
| [資料4.3: 937] | The role of ocular pigmentation in protecting against retinal light damage. | Rapp LM, Williams TP.       | Vision Res 1980;20(12):1127-31.                                                                                                            |
| [資料4.3: 938] | Age- and light-dependent changes in the rat eye.                            | Weiß I, Stötzer H.          | Virchows Arch A Path Anat and Histo 1974;362:145-56.                                                                                       |
| [資料4.3: 939] | Evidence of cell loss from the rat retina during senescence.                | Katz ML, Robinson WG, Jr.   | Exp Eye Res 1986;42:293-304.                                                                                                               |
| [資料4.3: 940] | Changes in the aging rat retina.                                            | Weisse I.                   | Ophthalmic Res 1995;27(Suppl. 1):154-63.                                                                                                   |

## 5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

### 5.2 全臨床試験一覧表

### 5.3 臨床試験報告書

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

| 添付資料番号            | 文書タイトル                                                                                                                                                                  | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.1.1: P020] | A Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of MK-4305 (Suvorexant) in Healthy Subjects (Protocol 020).                                              | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.1.1: P042] | A Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and the Effect of Food on Pharmacokinetics of Suvorexant (MK-4305) Final Market Image (FMI) Tablet in Japanese (Protocol 042). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

##### 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

| 添付資料番号            | 文書タイトル                                                                                                                                        | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.1.2: P007] | A 5-Period, Crossover, Single Dose Study to Evaluate the Comparative Pharmacokinetics of 4 Formulations of MK-4305 (Protocol 007).            | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.1.2: P041] | A Bio-Comparison Study of Suvorexant (MK-4305) Formulation Batches in Healthy Subjects (Protocol 041).                                        | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.1.2: P051] | A Two-Part, Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Four Dose Strengths of MK-4305 Tablets under Fasting Conditions (Protocol 051). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

##### 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

| 添付資料番号            | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|-------------------|--------|----|---------|
| [資料5.3.1.3: R609] |        |    | 評価資料    |

#### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 添付資料番号               | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|----------------------|--------|----|---------|
| [資料5.3.1.4:<br>R690] |        |    | 評価資料    |
| [資料5.3.1.4:<br>R838] |        |    | 評価資料    |

#### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 該当資料なし

#### 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

##### 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

| 添付資料番号               | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                          | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.3.1:<br>P001] | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Alternating Panel, Single Rising Oral-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4305 in Healthy Male Subjects (Protocol 001). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.1:<br>P003] | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Oral Rising-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MK-4305 Administered to Healthy Male Subjects (Protocol 003).      | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.1:<br>P011] | A Single Dose Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Suvorexant (MK-4305) (Protocol 011).                                                              | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.1:<br>P012] | An Open-Label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of a Single Oral Dose of [14C]MK-4305 in Healthy Subjects (Protocol 012).                                            | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.1:<br>P018] | A Study to Evaluate the Intravenous and Oral Dose Proportionality of Suvorexant (MK-4305) in Healthy Subjects (Protocol 018).                                                                                   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

| 添付資料番号               | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|----------------------|--------|----|---------|
| [資料5.3.3.1:<br>R611] |        |    | 評価資料    |

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書  
該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

| 添付資料番号               | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                                                 | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.3.3:<br>P004] | A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4305 in Healthy Elderly Male and Female Subjects (Protocol 004).                                                 | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.3:<br>P005] | A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Alternating Panel, Single Rising Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Suvorexant (MK-4305) in Healthy Japanese Male Subjects (Protocol 005). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.3:<br>P017] | A Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-4305 in Patients With Hepatic Insufficiency (Protocol 017).                                                                                                                              | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.3:<br>P023] | An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of Suvorexant (MK-4305) in Patients with Impaired Renal Function (Protocol 023).                                                                                                  | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.3:<br>P027] | A Multiple Dose Study of MK-4305 in Elderly Subjects (Protocol 027).                                                                                                                                                                                   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

#### 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

| 添付資料番号            | 文書タイトル                                                                                                                                                                            | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.3.4: P008] | A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Ketoconazole on the Single Dose Pharmacokinetics of MK-4305 (Protocol 008).                                                   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.4: P013] | A Study to Evaluate the Effect of Multiple-Doses of MK-4305 on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects (Protocol 013).                             | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.4: P015] | A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-4305 on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Subjects (Protocol 015).                                              | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.4: P016] | A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-4305 on the Single Dose Pharmacokinetics of Digoxin (Protocol 016).                                                        | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.4: P024] | A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Suvorexant (MK-4305) on the Single Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Subjects (Protocol 024). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.4: P026] | A Study to Evaluate the Effect of Paroxetine on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-4305 (Suvorexant) (Protocol 026).                           | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.3.4: P038] | A 2-Part Study to Assess the Effects of Multiple Oral Doses of Rifampin and Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Suvorexant (MK-4305) (Protocol 038).                 | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

#### 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当資料なし

### 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

#### 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

| 添付資料番号            | 文書タイトル                                                                                                                                                                                          | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.4.1: P002] | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Five Period, Crossover, Study to Evaluate the Effects of Single Doses of MK-4305 on Polysomnogram (PSG) in Healthy Male Subjects (Protocol 002). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.1: P010] | A Study to Evaluate the Effect of Alcohol on the Single Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-4305 (Protocol 010).                                                                   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.1: P021] | A Single Dose Study to Evaluate the Effects of Single Doses of MK-4305 Versus Active Comparator on Safety and Psychomotor Performance in Healthy Elderly Subjects (Protocol 021).               | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.1: P022] | A Randomized, Double-Blind Study to Assess the Effect of MK-4305 on corrected QT Intervals in Healthy Male and Female Subjects (Protocol 022).                                                  | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.1: P025] | A Study to Evaluate the Abuse Potential of MK-4305 (Protocol 025).                                                                                                                              | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.1: P035] | A Multiple Dose Study to Evaluate Next Day Effects of MK-4305 (Suvorexant) on Driving Performance in Healthy Non-Elderly Subjects (Protocol 035).                                               | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.1: P039] | A Multiple Dose Study to Evaluate Next Day Effects of Suvorexant (MK-4305) on Driving Performance in Healthy Elderly Subjects (Protocol 039).                                                   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.1: P040] | A Study to Evaluate the Respiratory Safety of MK-4305 (Suvorexant) Following a Single Dose Administration in Healthy Subjects (Protocol 040).                                                   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |



| 添付資料番号               | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|----------------------|--------|----|---------|
| [資料5.3.4.1:<br>R664] |        |    | 評価資料    |

#### 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

| 添付資料番号               | 文書タイトル                                                                                                                         | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.4.2:<br>P032] | A Study to Evaluate the Effects of MK-4305 (Suvorexant) in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Protocol 032). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.4.2:<br>P036] | A Study to Evaluate Effects of Suvorexant (MK-4305) in Patients with Obstructive Sleep Apnea (Protocol 036).                   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

#### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

##### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 添付資料番号               | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                    | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.5.1:<br>P006] | A Phase IIb, Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled, 2-period Adaptive Crossover Polysomnography Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-4305 in Patients with Primary Insomnia (Protocol 006). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.5.1:<br>P009] | A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Long Term Safety Study of MK-4305 in Patients with Primary Insomnia (Protocol 009).                                               | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.5.1:<br>P028] | A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-4305 in Patients with Primary Insomnia - Study A (Protocol 028).                  | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.5.1:<br>P029] | A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-4305 in Patients with Primary Insomnia-Study B (Protocol 029).                     | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

### 5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 添付資料番号                       | 文書タイトル                         | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料5.3.5.3.1:<br>R839]       | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                                                                | 評価資料    |
| [資料5.3.5.3.2:<br>ISE]        | Integrated Summary of Efficacy | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料5.3.5.3.3:<br>ISS]        | Integrated Summary of Safety   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |
| [資料<br>5.3.5.3.4.1:<br>R612] | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                                                                | 評価資料    |
| [資料<br>5.3.5.3.4.2:<br>R613] | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                                                                | 評価資料    |
| [資料<br>5.3.5.3.4.3:<br>R614] | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                                                                | 評価資料    |
| [資料<br>5.3.5.3.4.4:<br>R615] | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                                                                | 評価資料    |
| [資料<br>5.3.5.3.4.5:<br>R616] | [REDACTED]                     | [REDACTED]                                                                                | 評価資料    |

| 添付資料番号                       | 文書タイトル                                                                 | 著者                                                                                        | 評価／参考の別 |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| [資料<br>5.3.5.3.4.6:<br>R617] |                                                                        |                                                                                           | 評価資料    |
| [資料<br>5.3.5.3.4.7:<br>R636] | RESULTS FOR POOLED EFFICACY ANALYSES OF MK-4305 PROTOCOLS 028 AND 029. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA | 評価資料    |

#### 5.3.5.4 その他の試験報告書

| 添付資料番号                  | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                                                              | 著者       | 評価／参考の別 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|
| [資料5.3.5.4:<br>P006J]   | MK-4305 Protocol 006 : A Phase IIb, Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled, 2-period Adaptive Crossover Polysomnography Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-4305 in Patients with Primary Insomnia Japanese Subgroup Analysis Report. | MSD 株式会社 | 評価資料    |
| [資料5.3.5.4:<br>P028J]   | MK-4305 Protocol 028: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled, Parallel Group, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-4305 in Patients with Primary Insomnia-Study A Japanese Subgroup Analysis Report.                      | MSD 株式会社 | 評価資料    |
| [資料5.3.5.4:<br>P006SAE] | Listing of Patients With Serious Adverse Events (include Non-serious AE, for PMDA) (006).                                                                                                                                                                           | MSD 株式会社 | 評価資料    |
| [資料5.3.5.4:<br>P009SAE] | Listing of Patients With Serious Adverse Events (include Non-serious AE, for PMDA) (009).                                                                                                                                                                           | MSD 株式会社 | 評価資料    |
| [資料5.3.5.4:<br>P028SAE] | Listing of Patients With Serious Adverse Events (include Non-serious AE, for PMDA) (028).                                                                                                                                                                           | MSD 株式会社 | 評価資料    |
| [資料5.3.5.4:<br>P029SAE] | Listing of Patients With Serious Adverse Events (include Non-serious AE, for PMDA) (029).                                                                                                                                                                           | MSD 株式会社 | 評価資料    |

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書  
該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

#### 5.4 参考文献

| 添付資料番号      | 文書タイトル                                                                                                                           | 著者                                                                                  | 掲載誌                                              |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| [資料5.4: 1]  | Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans.                                                      | Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, Hoever P, Aissaoui H, Flores S, et al. | Nat Med. 2007;13:150-5.                          |
| [資料5.4: 3]  | Orexin neuronal circuitry: role in the regulation of sleep and wakefulness.                                                      | Ohno K, Sakurai T.                                                                  | Front Neuroendocrinol. 2008;29:70-87.            |
| [資料5.4: 25] | Clinical practice. Chronic insomnia.                                                                                             | Silber MH.                                                                          | N Engl J Med. 2005;353:803-10.                   |
| [資料5.4: 27] | Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research.                                           | Bastien CH, Vallières A, Morin CM.                                                  | Sleep Med. 2001;2:297-307.                       |
| [資料5.4: 29] | The pontine REM switch: past and present.                                                                                        | Fuller PM, Saper CB, Lu J.                                                          | J Physiol. 2007;584:735-41.                      |
| [資料5.4: 30] | The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire.                                                                             | Tyrer P, Murphy S, Riley P.                                                         | J Affect Disord. 1990;19:53-61.                  |
| [資料5.4: 31] | Self-injection of barbiturates, benzodiazepines and other sedative-anxiolytics in baboons.                                       | Griffiths RR, Lamb RJ, Sannerud CA, Ator NA, Brady JV.                              | Psychopharmacology (berl). 1991;103:154-61.      |
| [資料5.4: 32] | Zolpidem behavioral pharmacology in baboons: Self-injection, discrimination, tolerance and withdrawal.                           | Griffiths RR, Sannerud CA, Ator NA, Brady JV.                                       | J Pharmacol Exp Ther. 1992;260:1199-208.         |
| [資料5.4: 34] | Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone.                                                    | Nierenberg AA, Keck PE Jr.                                                          | J Clin Psychopharmacol. 1989;9:42-5.             |
| [資料5.4: 35] | Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review.                                                                    | Thompson JW Jr., Ware MR, Blashfield RK.                                            | J Clin Psychiatry. 1990;51:430-3.                |
| [資料5.4: 36] | Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia.                                             | Walsh JK, Erman M, Erwin CW, Jamieson A, Mahowald M, Regestein Q, et al.            | Hum Psychopharmacol. 1998;13:191-8.              |
| [資料5.4: 37] | Abhängigkeit von "non-benzodiazepinhypnotika": zwei fallberichte (Dependency of non-benzodiazepine hypnotics: two case reports). | Ströhle A, Antonijevic IA, Steiger A, Sonntag A.                                    | Nervenarzt. 1999;70:72-5.                        |
| [資料5.4: 40] | The measurement of disability.                                                                                                   | Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA.                                              | Int Clin Psychopharmacol. 1996;11 Suppl 3:89-95. |
| [資料5.4: 41] | Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview.                                                                    | Drake CL, Roehrs T, Roth T.                                                         | Depress Anxiety. 2003;18:163-76.                 |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                      | 著者                                                                     | 掲載誌                                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 42]  | A putative flip-flop switch for control of REM sleep.                                                                                                                                       | Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB.                                    | Nature. 2006;441:589-94.                                                                                                                                  |
| [資料5.4: 45]  | NIH State-of-the-Science Conference on manifestations and management of chronic insomnia in adults.                                                                                         | National Institutes of Health.                                         | 2005 June13-15; William H. Natcher Conference Center National Institutes of Health Bethesda, Maryland.                                                    |
| [資料5.4: 47]  | The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. | Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. | Biol Psychiatry. 2003;54:573-83.                                                                                                                          |
| [資料5.4: 48]  | Orexins: looking forward to sleep, back at addiction.                                                                                                                                       | Scammell TE, Saper CB.                                                 | Nat Med. 2007;13:126-8.                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 51]  | Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time.                                                                                                          | Wafford KA, Ebert B.                                                   | Nat Rev Drug Discov. 2008;7:530-40.                                                                                                                       |
| [資料5.4: 57]  | Sleep Disorders.                                                                                                                                                                            | Task Force on DSM-IV of the American Psychiatric Association, ed.      | Diagnostic and statistical manual of mental disorders: text revision DSM-IV-TR™. 4th ed: Washington (DC): American Psychiatric Association. 2000:597-661. |
| [資料5.4: 64]  | Narcolepsy with cataplexy.                                                                                                                                                                  | Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E.                                     | Lancet. 2007;369:499-511.                                                                                                                                 |
| [資料5.4: 77]  | Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities.                                                                                                        | Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG.    | Sleep. 1995;18:425-32.                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 81]  | Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review.                                                                                                                                      | Benca RM.                                                              | Psychiatr Serv. 2005;56:332-43.                                                                                                                           |
| [資料5.4: 93]  | Hypnotics: Efficacy and Adverse Effects: Contraindications to Treatment.                                                                                                                    | Roehrs T, Roth T.                                                      | Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Third ed. Philadelphia: Saunders: The Curtis Center. 2000:417.              |
| [資料5.4: 115] | Comparative analysis of two rates.                                                                                                                                                          | Miettinen O, Nurminen M.                                               | Stat Med. 1985;4:213-26.                                                                                                                                  |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                           | 著者                                                                                              | 掲載誌                                            |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| [資料5.4: 117] | Current landscape of insomnia in managed care.                                                                                                   | Reeder CE,<br>Franklin M,<br>Bramley TJ.                                                        | Am J Manag Care.<br>2007;13<br>Suppl5 :S112-6. |
| [資料5.4: 118] | Etrank: a ranking procedure for handling missing data in clinical trials: application to venlafaxine extended-release depression clinical trial. | Entsuah R.                                                                                      | J Biopharm Stat.<br>1996;6:457-75.             |
| [資料5.4: 150] | An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia.                                | Roth T, Walsh JK, Krystal A,<br>Wessel T,<br>Roehrs TA.                                         | Sleep Med.<br>2005;6:487-95.                   |
| [資料5.4: 167] | Polysomnographic effects of hypnotic drugs: a review.                                                                                            | Parrino L,<br>Terzano MG.                                                                       | Psychopharmacology (berl).<br>1996;126:1-16.   |
| [資料5.4: 261] | Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain.                                                                            | Marcus JN,<br>Aschkenasi CJ,<br>Lee CE,<br>Chemelli RM,<br>Saper CB,<br>Yanagisawa M,<br>et al. | J Comp Neurol.<br>2001;435:6-25.               |
| [資料5.4: 271] | Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior.             | Sakurai T,<br>Amemiya A,<br>Ishii M,<br>Matsuzaki I,<br>Chemelli RM,<br>Tanaka H, et al.        | Cell.<br>1998;92:573-85.                       |
| [資料5.4: 278] | The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity.                                                                   | de Lecea L,<br>Kilduff TS,<br>Peyron C, Gao XB, Foye PE,<br>Danielson PE,<br>et al.             | Proc Natl Acad Sci USA.<br>1998;95:322-7.      |
| [資料5.4: 287] | Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem.                                                           | Kryger MH,<br>Steljes D,<br>Pouliot Z,<br>Neufeld H,<br>Odynski T.                              | Sleep.<br>1991;14:399-407.                     |
| [資料5.4: 320] | NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes.                                                   | Krystal AD,<br>Edinger JD,<br>Wohlgemuth WK, Marsh GR.                                          | Sleep.<br>2002;25:626-36.                      |
| [資料5.4: 323] | How many nights are enough? The short-term stability of sleep parameters in elderly insomniacs and normal sleepers.                              | Wohlgemuth WK, Edinger JD, Fins AI,<br>Sullivan RJ, Jr.                                         | Psychophysiology.<br>1999;36:233-44.           |
| [資料5.4: 329] | Rank methods for combination of independent experiments in analysis of variance.                                                                 | Hodges JL,<br>Lehmann EL.                                                                       | Ann Math Statist.<br>1962;33:482-97.           |
| [資料5.4: 330] | Analysis of antiretroviral immunotherapy trials with potentially non-normal and incomplete longitudinal data.                                    | Mogg R,<br>Mehrotra DV.                                                                         | Stat Med.<br>2007;26:484-97.                   |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 著者                                                                     | 掲載誌                                           |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| [資料5.4: 399] | Highway driving performance and cognitive functioning the morning after bedtime and middle-of-the-night use of gaboxadol, zopiclone and zolpidem.                                                                                                                                                                                   | Leufkens TR, Lund JS, Vermeeren A.                                     | J Sleep Res. 2009;18:387-96.                  |
| [資料5.4: 405] | Hypnotics and Anxiolytics [dissertation]:Field and laboratory measures of drug safety in driving performance and cognitive functions.                                                                                                                                                                                               | Leufkens TR.                                                           | The Netherlands: Maastricht University. 2009. |
| [資料5.4: 406] | Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications.                                                                                                                                                                                                                                                              | Vermeeren A.                                                           | CNS Drugs. 2004;18:297-328.                   |
| [資料5.4: 423] | Hyperarousal and insomnia: state of the science.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Bonnet MH, Arand DL.                                                   | Sleep Med Rev. 2010;14:9-15.                  |
| [資料5.4: 426] | The evaluation and management of insomnia.                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Doghranji K.                                                           | Clin Chest Med. 2010;31:327-39.               |
| [資料5.4: 438] | Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults.                                                                                                                                                                                                                                  | Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P.                            | Biol Psychiatry. 1996;39:411-8.               |
| [資料5.4: 442] | Primary insomnia: a risk factor to develop depression?                                                                                                                                                                                                                                                                              | Riemann D, Voderholzer U.                                              | J Affect Disord. 2003;76:255-9.               |
| [資料5.4: 461] | Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population.                                                                                                                                                                                                                                                                  | Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR.                     | Sleep. 2007;30:274-80.                        |
| [資料5.4: 462] | Sleep problems, comorbid mental disorders, and role functioning in the national comorbidity survey replication.                                                                                                                                                                                                                     | Roth T, Jaeger S, Jin R, Kalsekar A, Stang PE, Kessler RC.             | Biol Psychiatry. 2006;60:1364-71.             |
| [資料5.4: 463] | The epidemiology of insomnia: Associations with physical and mental health. The HUNT-2 study.                                                                                                                                                                                                                                       | Sivertsen B, Krokstad S, Øverland S, Mykletun A.                       | J Psychosom Res. 2009;67:109-16.              |
| [資料5.4: 464] | Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors.                                                                                                                                                                                                              | Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C.                  | Sleep Med. 2006;7:123-30.                     |
| [資料5.4: 465] | Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn.                                                                                                                                                                                                                                                             | Ohayon MM.                                                             | Sleep Med Rev. 2002;6:97-111.                 |
| [資料5.4: 466] | Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; international statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision; and research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders, second edition criteria: results from the america insomnia survey. | Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, et al. | Biol Psychiatry. 2011;69:592-600.             |
| [資料5.4: 467] | Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the international classification of sleep disorders (ICSD).                                                                                                                                                                     | Ohayon MM, Reynolds CF III.                                            | Sleep Med. 2009;10:952-60.                    |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                           | 著者                                                                                                                                                                              | 掲載誌                                                                                                                               |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 468] | Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample.                                                                                                                                                             | LeBlanc M, Mérette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM.                                                                                                               | Sleep. 2009;32:1027-37.                                                                                                           |
| [資料5.4: 469] | Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the upper bavarian field study.                                                                                                                              | Weyerer S, Dilling H.                                                                                                                                                           | Sleep. 1991;14:392-8.                                                                                                             |
| [資料5.4: 524] | Hypocretin ligand deficiency in narcolepsy: recent basic and clinical insights.                                                                                                                                                  | Ritchie C, Okuro M, Kanbayashi T, Nishino S.                                                                                                                                    | Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10:180-9.                                                                                          |
| [資料5.4: 542] | Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.                                                                                                                                        | Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.                                                                                                                                        | N Engl J Med. 2000;342:1378-84.                                                                                                   |
| [資料5.4: 543] | Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men.                                                                                                                                             | Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL.                                                                                                           | Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:677-82.                                                                                       |
| [資料5.4: 579] | Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders - recognition, epidemiology, and rational management. | Costa E Silva JA, Chase M, Sartorius N, Roth T.                                                                                                                                 | Sleep. 1996;19:412-6.                                                                                                             |
| [資料5.4: 580] | Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey.                                                                                                                          | Ancoli-Israel S, Roth T.                                                                                                                                                        | Sleep. 1999;22 Suppl 2 :S347-53.                                                                                                  |
| [資料5.4: 596] | The prevalence and nature of stopped on-the-road driving tests and the relationship with objective performance impairment.                                                                                                       | Verster JC, Roth T.                                                                                                                                                             | Accid Anal Prev. 2012;45:498-506.                                                                                                 |
| [資料5.4: 622] | Guidance for Industry: Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document.                                                                                                          | U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). | Guidance for Industry: Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document, 2009-Apr. |
| [資料5.4: 628] | Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia.                  | Cox CD, Breslin MJ, Whitman DB, Schreier JD, McGaughey GB, Bogusky MJ, et al.                                                                                                   | J Med Chem. 2010;53:5320-32.                                                                                                      |



| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                 | 著者                                                                                | 掲載誌                                         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| [資料5.4: 631] | Role of caloric content on gastric emptying in humans.                                                                                                                                 | Calbet JAL, MacLean DA.                                                           | J Physiol. 1997;498:553-9.                  |
| [資料5.4: 632] | Next-day effects of ramelteon (8 mg), zopiclone (7.5 mg), and placebo on highway driving performance, memory functioning, psychomotor performance, and mood in healthy adult subjects. | Mets MAJ, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. | Sleep. 2011;34:1327-34.                     |
| [資料5.4: 633] |                                                                                                                                                                                        |                                                                                   | 社内資料                                        |
| [資料5.4: 634] |                                                                                                                                                                                        |                                                                                   | 社内資料                                        |
| [資料5.4: 637] | Intact learning and memory in rats following treatment with the dual orexin receptor antagonist almorexant.                                                                            | Dietrich H, Jenck F.                                                              | Psychopharmacology (berl). 2010;212:145-54. |
| [資料5.4: 638] | The phenomenon of regression-toward-the-mean [letter to the editor].                                                                                                                   | Haeckel R, Wosniok W.                                                             | Clin Chem Lab Med. 2004;42:241-2.           |
| [資料5.4: 639] | Placebo effects in primary insomnia.                                                                                                                                                   | Perlis ML, McCall WV, Jungquist CR, Pigeon WR, Matteson SE.                       | Sleep Med Rev. 2005;9:381-9.                |
| [資料5.4: 640] | Treatment of hepatic encephalopathy.                                                                                                                                                   | Riordan SM, Williams R.                                                           | N Engl J Med. 1997;337:473-9.               |
| [資料5.4: 641] | Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy.                                                                                                                 | Cheymol G.                                                                        | Clin Pharmacokinet. 2000;39:215-31.         |
| [資料5.4: 642] | Influence of time of administration on verapamil pharmacokinetics.                                                                                                                     | Hla KK, Latham AN, Henry JA.                                                      | Pharmacol Ther. 1992;51:366-70.             |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                | 著者                                                                                 | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 646] | Guidance for Industry: immediate release solid oral dosage forms: scale-up and post approval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. | Center for Drug Evaluation and Research (CDER)                                     | Guidance for Industry: immediate release solid oral dosage forms: scale-up and post approval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation, Nov-1995. |
| [資料5.4: 647] | Chronopharmacokinetics: implications for drug treatment.                                                                                                                                                              | Lemmer B.                                                                          | J Pharm Pharmacol. 1999;51:887-90.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| [資料5.4: 651] | Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: a role in reward-seeking and addiction.                                                                                                                               | Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor GC, Moorman DE, Massi L, Tahsili-Fahadan P, et al. | Brain Res. 2010;1314:74-90.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| [資料5.4: 652] | Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine.                                                                                                     | Borgland SL, Taha SA, Sarti F, Fields HL, Bonci A.                                 | Neuron. 2006;49:589-601.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| [資料5.4: 653] | Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior.                                                                                                                            | Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE, Martin-Fardon R, Markou A, Koob GF, et al.         | PNAS. 2005;102:19168-73.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| [資料5.4: 654] | Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area.                                                                                                | Fadel J, Deutch AY.                                                                | Neuroscience. 2002;111:379-87.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 655] | Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal.                                                                                                                         | Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, Mieda M, Willie JT, Eisch AJ, et al.           | J Neurosci. 2003;23:3106-11.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 656] | Role of orexin/hypocretin in dependence and addiction.                                                                                                                                                                | Sharf R, Sarhan M, DiLeone RJ.                                                     | Brain Res. 2010;1314:130-8.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| [資料5.4: 657] | Selective blockade of the orexin-2 receptor attenuates ethanol self-administration, place preference, and reinstatement.                                                                                              | Shoblock JR, Welty N, Aluisio L, Fraser I, Motley ST, Morton K, et al.             | Psychopharmacology (berl). 2011;215:191-203.                                                                                                                                                                                                                                                     |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                        | 著者                                                                                                                          | 掲載誌                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 658] | Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain.                        | Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg LHT, Guan XM.                                                                    | FEBS Lett. 1998;438:71-5.                                                                                   |
| [資料5.4: 659] | E7 studies in support of special populations: geriatrics questions & answers. | ICH: International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. | E7 studies in support of special populations: geriatrics questions & answers, Current version date 6, 2010. |
| [資料5.4: 660] | [REDACTED]                                                                    | [REDACTED]                                                                                                                  | 社内資料                                                                                                        |
| [資料5.4: 661] | [REDACTED]                                                                    | [REDACTED]                                                                                                                  | 社内資料                                                                                                        |
| [資料5.4: 662] | [REDACTED]                                                                    | [REDACTED]                                                                                                                  | 社内資料                                                                                                        |
| [資料5.4: 663] | [REDACTED]                                                                    | [REDACTED]                                                                                                                  | 社内資料                                                                                                        |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                                                                          | 著者                                                                          | 掲載誌                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 665] |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                             | 社内資料                                                                |
| [資料5.4: 666] | Meta-data Analysis of Comparators, 2012.                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                           | -                                                                   |
| [資料5.4: 669] |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                             | 社内資料                                                                |
| [資料5.4: 670] | Good sleep, bad sleep: a meta-analysis of polysomnographic measures in insomnia, depression, and narcolepsy.                                                                                                                                                                    | Hudson JI, Pope HG, Sullivan LE, Waternaux CM, Keck PE, Broughton RJ.       | Biol Psychiatry. 1992;32:958-75.                                    |
| [資料5.4: 671] | Association of usual sleep duration with hypertension: the sleep heart health study.                                                                                                                                                                                            | Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. | Sleep. 2006;29:1009-14.                                             |
| [資料5.4: 672] | Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension.                                                                                                                                                                                   | Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A.                  | Sleep. 2009;32:491-7.                                               |
| [資料5.4: 677] | Benzodiazepines revisited--will we ever learn?                                                                                                                                                                                                                                  | Lader M.                                                                    | Addiction. 2011;106:2086-109.                                       |
| [資料5.4: 679] | The changing use of prescribed benzodiazepines and z-drugs and of over-the-counter codeine-containing products in England: a structured review of published English and international evidence and available data to inform consideration of the extent of dependence and harm. | Reed K, Bond A, Witton J, Cornish R, Hickman M, Strang J.                   | London, UK: The National Addiction Centre, Kings College. May-2011. |
| [資料5.4: 680] |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                             | 社内資料                                                                |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                  | 著者                                                                                          | 掲載誌                                                                                                                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 681] | Sleep disorders in the elderly.                                                                                                         | Phillips B,<br>Ancoli-Israel S.                                                             | Sleep Med.<br>2001;2:99-114.                                                                                                                            |
| [資料5.4: 682] | Prevalence of insomnia and its associated factors in elderly long-term care residents.                                                  | Voyer P,<br>Verreault R,<br>Mengue PN,<br>Morin CM.                                         | Arch Gerontol<br>Geriatr.<br>2006;42:1-20.                                                                                                              |
| [資料5.4: 683] | Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS).                                                  | Walsh JK,<br>Coulouvrat C,<br>Hajak G,<br>Lakoma MD,<br>Petukhova M,<br>Roth T, et al.      | Sleep.<br>2011;34:997-1011.                                                                                                                             |
| [資料5.4: 684] | Columbia-suicide severity rating scale (C-SSRS).                                                                                        | Columbia<br>University<br>Medical Center.                                                   | [cited 2012 Jul<br>16] Available from:<br><a href="http://cssrs.columbia.edu/clinical_trials.html">http://cssrs.columbia.edu/clinical_trials.html</a> . |
| [資料5.4: 685] |                                                                                                                                         |                                                                                             | 社内資料                                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 688] | Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. | Laurino MY,<br>Bennett RL,<br>Saraiya DS,<br>Baumeister L,<br>Doyle DL,<br>Leppig K, et al. | J Genet Counse.<br>2005;14:165-81.                                                                                                                      |
| [資料5.4: 691] | EPidemiology of tension-type headache.                                                                                                  | Schwartz BS,<br>Stewart WF,<br>Simon D,<br>Lipton RB.                                       | JAMA.<br>1998;279:381-3.                                                                                                                                |
| [資料5.4: 692] | Prevalence of Frequent Headache in a Population Sample.                                                                                 | Scher AI,<br>Stewart WF,<br>Lieberman J,<br>Lipton RB.                                      | Headache.<br>1998;38:497-506.                                                                                                                           |
| [資料5.4: 694] | Pregnancy Loss.                                                                                                                         | Simpson JL,<br>Jauniaux ERM.                                                                | In Obstetrics<br>Normal and<br>Problem<br>Pregnancies Fifth<br>Edition. Churchill<br>Livingstone<br>Elsevier,<br>Philadelphia, PA;<br>2007;628-49.      |
| [資料5.4: 696] | Spontaneous and recurrent abortion etiology, diagnosis, treatment.                                                                      | Katz VL.                                                                                    | In: Comprehensive<br>gynecology, 5th<br>edition. Mosby<br>Elsevier,<br>Philadelphia, PA;<br>2007;359-88.                                                |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                                                   | 著者                                                                                     | 掲載誌                                                       |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 698] | Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II.                                                                                        | Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M.                                  | Headache. 2001;41:646-57.                                 |
| [資料5.4: 699] |                                                                                                                                                                                          |                                                                                        | 社内資料                                                      |
| [資料5.4: 708] | FDA meeting summary from June 2, 2011 teleconference regarding sWASO endpoint analysis in Phase 3 studies.                                                                               | FDA (US).                                                                              | Memorandum of Tcon; 2011 Jun 2.                           |
| [資料5.4: 710] | End of phase 2 (EOP2) meeting: clinical development of MK-4305.                                                                                                                          | FDA (US).                                                                              | Memorandum of meeting minutes; 2009 Nov 5; Silver Spring. |
| [資料5.4: 711] | Final advice letter. [procedure No.: EMEA/H/SA/1387/1/2009/III]                                                                                                                          | EMA(EU).                                                                               | 2009 Sep 24; London.                                      |
| [資料5.4: 713] | Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication.                                                                             | McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Trivedi MH, et al. | J Clin Psychopharmacol. 2011;31:180-6.                    |
| [資料5.4: 714] | Controlled Substances Staff (FDA). Type C meeting minutes.                                                                                                                               | FDA (US).                                                                              | Memorandum of meeting minutes; 2010 Mar 2; Silver Spring. |
| [資料5.4: 716] | Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial.                                                                                            | Hoever P, Dorffner G, Beneš H, Penzel T, Danker-Hopfe H, Barbanoj MJ, et al.           | Clin Pharmacol Ther. 2012;91:975-85.                      |
| [資料5.4: 717] | Why we sleep: the temporal organization of recovery.                                                                                                                                     | Mignot E.                                                                              | PLoS Biol. 2008;6:e106.                                   |
| [資料5.4: 718] | Differential effects of the dual orexin receptor antagonist almorexant and the GABAA-α1 receptor modulator zolpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat.    | Steiner MA, Lecourt H, Strasser DS, Brisbane-Roch C, Jenck F.                          | Neuropsychopharmacology. 2010;1-9.                        |
| [資料5.4: 725] | Efficacy and tolerability of the dual orexin receptor antagonist MK-4305 in patients with primary insomnia: randomized, controlled, adaptive crossover polysomnography study. [Abstract] | Herring WJ, Budd KS, Hutzelmann J, Snyder E, Snively D, Liu K, et al.                  | Sleep. 2010;33 Abstract Suppl :A199.                      |

| 添付資料番号       | 文書タイトル                                                                                                                                                           | 著者                                                                                                                                                                              | 掲載誌                                                                                                                               |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 727] | A dual orexin receptor antagonist, MK-6096, in patients with primary insomnia: randomized, controlled, crossover polysomnography study. [Abstract]               | Connor KM, Mahoney E, Jackson S, Hutzelmann J, Zhao X, Snyder E, et al.                                                                                                         | Sleep Biol Rhythm. 2011;9:332.                                                                                                    |
| [資料5.4: 752] | Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia.                                                                                                   | European Medicines Agency Science Medicines Health.                                                                                                                             | [Doc Ref EMA/CHMP/16274/2009 previously (EMA/16274/2009)], 2011 Feb 17;London.                                                    |
| [資料5.4: 789] | Guidance for industry drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation, 2009.                                                                         | U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). | Guidance for Industry: Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document, 2009 Jul. |
| [資料5.4: 790] | The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence.                                                                                    | Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, et al.                                                                                                  | Sleep Med Rev. 2010;14:19-31.                                                                                                     |
| [資料5.4: 791] | Psychiatry: An innovative drug discovery pipeline, 2012.                                                                                                         | Ratti E. GlaxoSmithKline.                                                                                                                                                       | -                                                                                                                                 |
| [資料5.4: 801] | MK-4305 End of Phase II Meeting: Control No. 132537; Therapeutic Products Directorate, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario; Final Record of Decision; 10-Dec-2009. | Health Canada.                                                                                                                                                                  | -                                                                                                                                 |
| [資料5.4: 803] | Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes.                                 | Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD.                                                                                                               | J Am Geriatr Soc. 2005;53:955-62.                                                                                                 |
| [資料5.4: 804] | A new benzodiazepine pharmacology.                                                                                                                               | Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U.                                                                                                                                               | J Pharmacol Exp Ther. 2002;300:2-8.                                                                                               |
| [資料5.4: 805] | The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response.                                                   | Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H.                                                                                                                                    | Sleep. 2011;34:601-8.                                                                                                             |
| [資料5.4: 806] | The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies.                                     | Riemann D, Perlis ML.                                                                                                                                                           | Sleep Med Rev. 2009;13:205-14.                                                                                                    |

| 添付資料番号        | 文書タイトル                                                                                                                                        | 著者                                                      | 掲載誌                                                                                                                                                             |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 1011] | An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population.                                                                   | Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R.           | Sleep. 2000; 23: 41-7.                                                                                                                                          |
| [資料5.4: 1012] | Prevalence of sleep disturbance and hypnotic medication use in relation to sociodemographic factors in the general Japanese adult population. | Doi Y, Minowa M, Okawa M, Uchiyama M.                   | J Epidemiol. 2000; 10: 79-86.                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 1013] | 第1部 睡眠障害臨床の基礎知識: 7.QOL を重視した睡眠薬の適正選択.                                                                                                         | 内村直尚.                                                   | 臨床精神医学. 2010; 39: 537-42.                                                                                                                                       |
| [資料5.4: 1014] | Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults.                                                           | Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. | J Clin Sleep Med. 2008; 4: 487-504.                                                                                                                             |
| [資料5.4: 1015] | 3 不眠症                                                                                                                                         | 日本睡眠学会 認定委員会 睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ.                       | 睡眠障害診療ガイド. 文光堂. 2011. p22-31.                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 1020] | AMBIEN - zolpidem tartrate tablet, film coated.                                                                                               | Sanofi-Aventis U.S. LLC.                                | USPC                                                                                                                                                            |
| [資料5.4: 1024] | 不眠症の概念, 定義.                                                                                                                                   | 武村尊生、武村史、神林崇、清水徹男.                                      | 日本臨牀 2009; 67: 1459-62.                                                                                                                                         |
| [資料5.4: 1025] | 睡眠障害の診断と治療.                                                                                                                                   | 伊藤洋.                                                    | Online DITN. 2006: 343. [Internet [cited 2012 Aug1] <a href="http://novonordisk.co.jp/DITN/2006/1006-qa.pdf">http://novonordisk.co.jp/DITN/2006/1006-qa.pdf</a> |
| [資料5.4: 1026] | 臨床研究: 生活習慣病と睡眠の深い関係を考える ー働く世代の調査からー.                                                                                                          | 内村直尚、橋爪祐二、土生川光成、小島居望、山本克康、前田久雄.                         | 診断と治療. 2006; 94: 501-11.                                                                                                                                        |
| [資料5.4: 1027] | 生活習慣病と睡眠障害: 3.各臨床科でみられる睡眠障害: 2)糖尿病における睡眠障害.                                                                                                   | 小路眞護、迎徳範、内村直尚.                                          | Prog. Med. 2004; 24: 987-92.                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 1028] | 睡眠と生活習慣病: 睡眠と飲酒.                                                                                                                              | 近藤英明、神林崇、清水徹男.                                          | 成人病と生活習慣病. 2010; 40: 386-9.                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 1035] | 総論Ⅱ:睡眠に関するミニマムエッセンス.                                                                                                                          | 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 / 内山 真.                             | 睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版. じほう 2012. p15-40.                                                                                                                          |
| [資料5.4: 1036] | 各論Ⅰ: 薬物治療:                                                                                                                                    | 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 / 内山 真.                             | 睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版. じほう 2012. p105-30.                                                                                                                         |
| [資料5.4: 1037] | 各論Ⅲ: 睡眠障害: I 不眠症.                                                                                                                             | 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会 / 内山 真.                             | 睡眠障害の対応と治療ガイドライン第2版. じほう 2012. p155-84.                                                                                                                         |



| 添付資料番号        | 文書タイトル                                                                                                                                                                                                                                                       | 著者                                                                                      | 掲載誌                                             |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| [資料5.4: 1039] | サイコオンコロジーの現状と展望③: がん患者の精神症状に対する薬物療法.                                                                                                                                                                                                                         | 森田幸代、下田和孝.                                                                              | 医学のあゆみ. 2003; 205: 907-10.                      |
| [資料5.4: 1041] | 第1部 不眠症の適切な治療: 不眠の疫学的調査から.                                                                                                                                                                                                                                   | 内村直尚、小島居湛.                                                                              | 臨床精神薬理. 2001;4:25-30.                           |
| [資料5.4: 1042] | 2睡眠障害のスクリーニング法: 2.基礎疾患,基礎疾患治療薬による睡眠障害の除外とその対応.                                                                                                                                                                                                               | 日本睡眠学会認定医委員会睡眠障害診療ガイド・ワーキンググループ.                                                        | 睡眠障害診療ガイド. 文光堂. 2011: p13-6.                    |
| [資料5.4: 1043] | The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.                                                                                                                                             | IberC, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. | American Academy of Sleep Medicine, 2007.       |
| [資料5.4: 1044] | 生活習慣病と睡眠の深い関係を考える 働く世代の調査から.睡眠・うつとの深い関係                                                                                                                                                                                                                      | 清水徹男                                                                                    | 医学の歩み. 2011;236:39-43                           |
| [資料5.4: 1053] | Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia.                                                                                       | Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, et al.                     | Sleep. 2003 Nov 1;26:793-9.                     |
| [資料5.4: 1054] | Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia.                                                                                                                                                | Roth T, Soubrane C, Titeux L, Walsh JK; Zoladult Study Group.                           | Sleep Med. 2006 Aug;7:397-406. Epub 2006 Jul 3. |
| [資料5.4: 1055] | Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia.                                                                                                                                                                | Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P.                            | Sleep Med. 2006 Jun;7:312-8. Epub 2006 May 18.  |
| [資料5.4: 1056] | Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia.                                                                                                                                                                         | Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T.                                        | Curr Med Res Opin. 2004 Dec;20:1979-91.         |
| [資料5.4: 1057] | A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia.                                                                                                                                                                 | Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D, et al.                    | Sleep. 2005 Jun;28:720-7.                       |
| [資料5.4: 1058] | Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. | Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T; ZOLONG Study Group.                 | Sleep. 2008 Jan;31:79-90.                       |

| 添付資料番号        | 文書タイトル                                                                                                                                               | 著者                                                                                   | 掲載誌                                              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| [資料5.4: 1059] | Long-term nightly treatment with indiplon in adults with primary insomnia: results of a double-blind, placebo-controlled, 3-month study.             | Scharf MB, Black J, Hull S, Landin R, Farber R.                                      | Sleep. 2007 Jun;30:743-52.                       |
| [資料5.4: 1060] | A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials.                                                                | McCall WV, D'Agostino R Jr, Dunn A.                                                  | Sleep Med. 2003 Jan;4:57-62.                     |
| [資料5.4: 1061] | Meta-analysis of sleep changes in control groups of insomnia treatment trials.                                                                       | Bélanger L, Vallières A, Ivers H, Moreau V, Lavigne G, Morin CM.                     | J Sleep Res. 2007 Mar;16:77-84.                  |
| [資料5.4: 1063] | Medical Review(s): Ambien CR (Zolpidem Tartrate) Tablets                                                                                             | Center for Drug Evaluation and Research (CDER)                                       | FDA Drug Approval Package. 2005 Aug.             |
| [資料5.4: 1064] | Prevalence of hallucinations and their pathological associations in the general population.                                                          | Ohayon MM.                                                                           | Psychiatry Research. 2000; 97: 153-64.           |
| [資料5.4: 1065] | Narcolepsy.                                                                                                                                          | Bassetti C, Aldrich MS.                                                              | Neurologic Clin. 1996;14:545-71.                 |
| [資料5.4: 1066] | Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review.                                                                                   | Sharpless BA, Barber JP.                                                             | Sleep Med Rev. 2011;15:311-5.                    |
| [資料5.4: 1067] | Sleep paralysis.                                                                                                                                     | Dahlitz M, Parkes JD.                                                                | The Lancet. 1993;341:406-7.                      |
| [資料5.4: 1068] | Parasomnias, sleep disorders, and narcolepsy-sleep-time imitators of epilepsy In: Imitators of epilepsy, 2nd edition. Kaplan PW, Fisher RS, editors. | Bazil CW.                                                                            | New York: Demos Medical Publishing. 2005;217-30. |
| [資料5.4: 1069] |                                                                   |  | 社内資料                                             |
| [資料5.4: 1070] |                                                                   |  | 社内資料                                             |

| 添付資料番号        | 文書タイトル     | 著者         | 掲載誌  |
|---------------|------------|------------|------|
| [資料5.4: 1071] | [REDACTED] | [REDACTED] | 社内資料 |
| [資料5.4: 1072] | [REDACTED] | [REDACTED] | 社内資料 |
| [資料5.4: 1073] | [REDACTED] | [REDACTED] | 社内資料 |
| [資料5.4: 1074] | [REDACTED] | [REDACTED] | 社内資料 |
| [資料5.4: 1075] | [REDACTED] | [REDACTED] | 社内資料 |
| [資料5.4: 1076] | [REDACTED] | [REDACTED] | 社内資料 |

| 添付資料番号        | 文書タイトル                                                                                                                                     | 著者                                                                 | 掲載誌                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 1077] |                                                                                                                                            |                                                                    | 社内資料                                                                                                                                                                                                          |
| [資料5.4: 1078] | The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. | Welch PD.                                                          | IEEE Trans. on Audio and Electroacoustics, 1967;15:70-73.                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 1079] | The relationship between drivers' blood alcohol concentration (BAC) and actual driving performance during high speed travel.               | Louwerens JW, Gloerich ABM, De Vries G, Brookhuis KA, O'Hanlon JF. | In: Noordzij PC, Roszbach R, editors. Alcohol, drugs and traffic safety-T86: Proceedings of the 10th international conference on alcohol, drugs and traffic safety. Amsterdam: Excerpta Medica; 1987. p183-6. |
| [資料5.4: 1080] | Residual effects of hypnotics: Epidemiology and clinical implications.                                                                     | Vermeeren A.                                                       | CNS Drugs. 2004;18:297-328.                                                                                                                                                                                   |
| [資料5.4: 1081] | Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans.                                                                                 | Davies B, Morris T.                                                | Pharmaceutical Research. 1993;10:1093-5.                                                                                                                                                                      |